hippocrates congress

23th

INTERNATIONAL HIPPOCRATES CONGRESS ON MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

Value: St. Petersburg



4-5 September 2026

PROCEEDİNG BOOK
TAM METİN KİTABI

EDITOR: PROF. DR. NİZAMİ DURAN

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan

Editors/Editörler: Prof. Dr. Nizami DURAN

ISBN: 978-625-8545-67-8

Asos Yayınevi

1st Edition / 1.baskı: September – Eylül 2026

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

KURULLAR

Düzenleme Kurulu Başkanı

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

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Ahu Pakdemirli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair Üniversitesi, ABD

Prof. Dr. Ayşe Meşe, Dicle University, Türkiye

Prof. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

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

Bilim ve Hakem Kurulu

Prof. Dr. Ayşe Meşe, Dicle University, Türkiye

Prof. Dr. Ellie Abdi, Montclair Üniversitesi, ABD

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

Prof. Dr. Hülya Çiçek, Gaziantep Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

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

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

Doç. Dr. Ayşegül Oğlakçı İlhan, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Türkiye

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

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

Doç. Dr. Müjgan Gürler, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Niler Özdemir Akkuş, Ataşehir Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Kürşat Kargün, Fırat Üniversitesi,

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

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

Op. Dr. Ahmet Yiğitbay - Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Öğr. Gör. Dr. Eser Çakmakçı, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

CONTENTS-İÇİNDEKİLER

Mandibular Molar Dişlerde Kırık Endodontik Aletlerin Yönetimi: Üç Olguluk Bir Vaka Serisi 1

Maligniteyi Taklit Eden Dev Over Fibroması 13

Bilateral Rare Testicular Mass in a Patient With Congenital Adrenal Hyperplasia: Adrenal Rest Tissues 18

Testiküler Mikroçevrede Sertoli Hücresi Kaynaklı Eksozomlar: Moleküler Kargo ve Fonksiyonel Etkiler 24

The Role of Curcumin in Modulating Autophagy in Neuroblastoma Cells 33

Expression Analysis of ATG5, ATG7 and β-Catenin Following LYN-1604 Dihydrochloride Treatment in MCF-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cells 40

18-35 Yaş Arası Düşük Over Rezervli İnfertil Hastalarda Sirtüin Protein Düzeyleri ve Antimüllerian Hormon Seviyesi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi 47

Tip 2 Diyabette Atriyal İletim Belirteçleri: Eğilim Skoru Eşleştirmeli Bir Çalışma 51

Lumbosakral Transizyonel Vertebra Anomalilerinin Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü ve Fraktür Riski Değerlendirmesine Etkisi 60

Fonksiyon ve Estetiğin Yeniden İnşası: İmplant Destekli Sabit Simante Tam Ağız Rehabilitasyonu – Bir Olgu Sunumu 68

Gömülü Mandibular İkinci Premolar Dişin Ortodontik Traksiyonu ve Anterior Çapraz Kapanışın Düzeltilmesi: Olgu Sunumu 73

Bilateral Mezial Eğimli Gömülü Mandibular İkinci Daimi Molarların Ramus Vidaları ile Ortodontik Uprighting Tedavisi: Vaka Sunumu 82

8–12 Yaş Arasındaki Okul Çocuklarında Süt ve Daimi Diş Çürüğü Deneyiminin Değerlendirilmesi 90

Endodontide Selektif Retreatment: Konservatif Bir Yaklaşım 95

Porselen Lamina Venerler İle Kompozit Rezin Arasındaki Tutunmada Hidroflorik Asit Solüsyonu, Silan Bağlantı Ajanı ve Tükürüğün Etkisi Konulu Tez Çalışmasının Diğer Benzer Çalışmalarla Karşılaştırılması 102

Anterior Digastrik Kas Varyasyonlarının Ultrason İle İncelenmesi: Kesitsel Bir Çalışma 113

Individualizing Occlusal Splint Thickness in the Management of Myofascial Pain Syndrome: A Case Report 122

Kama Lateral Kesici Dişlerde Direkt Restoratif Yaklaşım: Olgu Serisi 131

Kök Kanal Tedavisi Sonrası Persistan Ağrı: Nonodontojenik Nedenlerin Tanınması ve Ayırıcı Tanı 141

Palatal Destrüksiyon ile Ortaya Çıkan Mukoepidermoid Karsinom 147

Lokal Anestezinin Komplikasyonları Üzerine Yayınlanan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi (2020-2025) **152**

İmplant Üzeri Dijital Ölçülerde Yatay Tarama Bayraklarının Kullanımı: Güncel Literatürün Değerlendirilmesi **161**

Rutin Dental Kontrol Sırasında Tesadüfen Saptanan Odontoma: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi **172**

Multiple Myelomun Maksillofasiyal Bulguları: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi **180**

Fonksiyonel Süt Ürünlerinin Kardiyometabolik Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkileri: Güncel Yaklaşımlar ve Kanıtlar **184**

Autoimmune Pancreatitis Associated with IG G4: A Rare Case Report **204**

Prematurity Outweighs Vitamin D Status in Predicting Early-Onset Sepsis Risk in Preterm Infants **210**

Seftriaksona Bağlı Tekrarlayan Aplastik Anemi: Olgu Sunumu **223**

Zıt Tedavi Hedefleri: Diyabetik Ketoasidoz ve Akut Akciğer Ödemi Birlikteliği **232**

Dirençli Hipertansiyon Hastalarında Frontal QRS-T Açısı ve TP-E/QT Oranının Ventriküler Aritmi Riski Öngörüsündeki Yeri **239**

Oktogenaryen ve Nonagenaryen Hastalarda ERCP Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi **245**

Acil Servisten Kardiyoloji Konsültasyonu Amacıyla Sevk Edilen Hastaların Uygunluk ve Klinik Sonuçlarının Analizi **253**

Bir Oftalmoloji Kliniğinde Epidemik Adenoviral Keratokonjonktivit için Moleküler Sürveyans ve Enfeksiyon Kontrolü Müdahaleleri **270**

Konvansiyonel Vasküler Erişimin Başarısız Olduğu Akut Büyük Damar Oklüzyonlarında Direkt Transkarotid Mekanik Trombektomi: Tek Merkez Deneyimi **282**

Akut Pulmoner Emboli Hastalarında Laktat/Albümin Oranının Kötü Klinik Sonlanımı Öngörmedeki Prognostik Performansı: 50 Yaş Altı Hastalarda Retrospektif Bir Çalışma **289**

Şiddetli Hipokalemi ve Hipertansiyonun Atlanan Nedeni: Meyan Kökü Tüketimi **296**

Taksanlara Bağlı Hipersensitivite Reaksiyonlarında Hızlı İlaç Desensitizasyonunun Güvenliliği ve Klinik Sonuçları **301**

65 Yaş ve Üzeri Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Eritrosit Transfüzyon Gereksiniminin Öngörülmesinde Başvuru Laktat, Albümin ve Üre Düzeylerinin Değeri **306**

Herediter Anjiyoödem Olgusunda Üç Büyük Dil Modelinin Basamaklı Klinik Yanıt Performanslarının Karşılaştırılması **316**

Adolesanlarda Elektronik Sigara Kullanımı: Güncel Literatürün Anlatısal Derlemesi **325**

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Majör Amputasyonla İlişkili Klinik Özellikler: Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışması **342**

İmmünsüprese Renal Transplant Alıcısında Spontan Özofagus Rüptürü: Endoskopik Tedavi ve Yoğun Bakım Yönetimi 348

Doksisiklin İntoleransı Olan İki Osteoartiküler Bruselloz Olgusunda Tigesiklin İçeren Rejimle Başarılı Tedavi 353

İnsidental Lomber Disk Hernisi Zemininde Gözden Kaçan Anterior Spinal Arter Sendromu: Bir Olgu Sunumu 358

Kara Kuşburnu (Rosa Pimpinellifolia) Ekstresinin Sıçanlarda Karragenan ile İndüklenen Akut İnflamasyondaki Etkilerinin Araştırılması: Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bir Çalışma 363

Demir Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisinde Demir Uygulamalarına Uyum: Sistematik Derleme 375

Hemşirelik Öğrencilerinin Çocukluk Çağı Obezitesine Karşı Tutum ve İnançlarını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi 394

Medical Potential of Linden (*Tilia* spp.) Honey and Pollen: Botanical Origin, Phytochemical Composition and Biological Activities 405

Çocukluk Çağı Şalazyonunda Çevresel Faktörlerin ve Mevsimsel Dağılımın Değerlendirilmesi 415

Rüptüre Ektopik Gebelikte NLR, PLR ve SII'nin Tanısal Değeri 421

CVVHDF Uygulanan Yoğun Bakım Hastalarında Hemogram İndekslerinin Erken Değişimi Mortalitenin Bir Belirteci midir? Retrospektif Çalışma 425

Acute Clinical Deterioration Following External Ventricular Drainage: A Neurosurgery-Focused Algorithmic Approach 434

Larsen Sendromlu Pediatrik Hastada Servikal Omurga Hareketi Kısıtlanarak Supraglottik Havayolu ile Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu 440

Perineoplasty and Perioperative Hematological Changes: An Evaluation of Early Surgical Outcomes 447

Tibia Eminentia Kırıklarının Artroskopik Fiksasyonunda İmplantsız Çift Tünel Tekniği İle Tek Tünel Kortikal Button Tekniğinin Karşılaştırılması: Ön Sonuçlar 455

Total Diz Artroplastisi Sonrası Patella Çıkığında Etiyolojiye Dayalı Tedavi Seçimi: İki Olgu Sunumu 463

Yüksek Tibial Osteotomi Cerrahisinde Kapalı Aspiratif Dren Kullanımının Kemik Kaynamasına Etkisinin Değerlendirilmesi 470

Prolonged Intensive Care Unit Stay Is Dissociated From Admission Illness Severity: A Competing-Outcome Analysis In A High-Acuity Medical Intensive Care Unit 479

Kalça Artroskopisi Araştırmalarının Yapay Zekâ Destekli Bibliyometrik ve Konu Modelleme Analizi 494

Unilateral Lakrimal Bez Şişliği İle Başvuran Hastada Sjögren Sendromu ve IgG4 İlişkili Hastalık Ayırıcı Tanısı 509

Kienböck Hastalığında Parsiyel Kapitat Kısaltma ve İleri Evrelerde Vaskülarize Kemik Grefti Uzun Dönem Sonuçları El Bilek Eklemi Fonksiyonlarını İyileştirir Mi? 514

Pediatrik Yaşta Sağ Kruriste Nüks Eden Nodüler Hidradenom 518

Sezaryen İçin Spinal Anestezi Sonrası Ani Bradikardi ve Geçici Asistoli: Olası Bezold–Jarisch Refleksi Olgusu 530

Mini İnsizyonla Sınırlı Kapsülektomi Ve Negatif Basınçlı Yara Tedavisi Uygulanan Kronik Distal Bacak Morel–Lavallée Lezyonu: Olgu Sunumu 535

Bilateral Karotis Darlığı Olan Hastalarda Aşamalı Karotis Endarterektomi Cerrahisinin Sonuçları 543

Presentation ID / Sunum No=158

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7577-5036

Mandibular Molar Dişlerde Kırık Endodontik Aletlerin Yönetimi: Üç Olguluk Bir Vaka Serisi

Asst. Prof. Dr. Merve Işık Aydın[1]

[1]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bu olgu serisinin amacı, mandibular molar dişlerde kök kanal tedavisi sırasında karşılaşılan kırık endodontik aletlerin bypass yaklaşımıyla yönetimini ve bir yıllık klinik takip sonuçlarını sunmaktır. Olgu Sunumu: Olgu 1: Sistemik olarak sağlıklı 26 yaşındaki erkek hastanın 46 numaralı dişinde kırık endodontik alet tespit edildi. Kırık alet, staging platform oluşturulmadan #10 K-tipi el eğesi ile bypass edildi. Kanal #25 K-tipi eğeye kadar el eğeleriyle step-back preparasyonu uygulanarak şekillendirildikten sonra 30/.04 döner NiTi eğe ile preparasyon tamamlandı. Olgu 2: Sistemik olarak sağlıklı 30 yaşındaki erkek hastanın 36 numaralı dişinde kırık endodontik alet tespit edildi. Ultrasonik uçlarla staging platform oluşturulduktan sonra kırık alet #10 K-tipi el eğesi ile bypass edildi. Kanal #25 K-tipi eğeye kadar el eğeleriyle step-back preparasyonu uygulanarak şekillendirildikten sonra 30/.04 döner NiTi eğe ile preparasyon tamamlandı. Olgu 3: Sistemik olarak sağlıklı 47 yaşındaki erkek hastanın 37 numaralı dişinde kırık endodontik alet tespit edildi. Ultrasonik uçlarla staging platform oluşturulduktan sonra kırık alet #10 K-tipi el eğesi ile bypass edildi. Kanal #25 K-tipi eğeye kadar el eğeleriyle step-back preparasyonu uygulanarak şekillendirildikten sonra 30/.04 döner NiTi eğe ile preparasyon tamamlandı. Tüm olgularda tedavi iki seansta gerçekleştirildi ve seanslar arasında kalsiyum hidroksit esaslı kanal içi medikament uygulandı. Final irrigasyonu %5.25 NaOCl-%17 EDTA-%5.25 NaOCl protokolü ve EDDY aktivasyonu ile tamamlandı. Kök kanalları biyoseramik esaslı kanal patı ve güta-perka kullanılarak soğuk lateral kompaksiyon tekniğiyle obture edildi. Sonuç: Bir yıllık takip sonunda tüm olguların asemptomatik olduğu ve ilgili dişlerin fonksiyonda olduğu gözlendi. Bu olgu serisi, uygun klinik koşullarda kırık endodontik aletlerin konservatif olarak bypass edilmesinin, kanalın apikal bölümüne erişimin ve kemomekanik preparasyonun sürdürülmesine olanak sağlayabilecek uygulanabilir bir tedavi yaklaşımı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kırık Endodontik Alet, Bypass Tekniği, Kök Kanal Tedavisi, Kök Kanal Preparasyonu

Management of Separated Endodontic Instruments in Mandibular Molars: A Three-Case Series

Abstract

Aim: This case series aimed to present the management of separated endodontic instruments in mandibular molars using a bypass approach and to report their one-year clinical outcomes. Case Presentation: Case 1: A 26-year-old systemically healthy male patient presented with a separated endodontic instrument in tooth #46. The separated instrument was bypassed using a #10 K-file without creating a staging platform. The canal was manually prepared up to a #25 K-file using a step-back technique, followed by rotary instrumentation to size 30/.04. Case 2: A 30-year-old systemically healthy male patient presented with a separated endodontic instrument in tooth #36. After creating a staging platform using ultrasonic tips, the separated instrument was bypassed with a #10 K-file. The canal was manually prepared up to a #25 K-file using a step-back technique, followed by rotary instrumentation to size 30/.04. Case 3: A 47-year-old systemically healthy male patient presented with a separated endodontic instrument in tooth #37. Following the creation of a staging platform using ultrasonic tips, the separated instrument was bypassed with a #10 K-file. The canal was manually prepared up to a #25 K-file using a step-back technique, followed by rotary instrumentation to size 30/.04. In all cases, root canal treatment was completed in two visits, with a calcium hydroxide-based intracanal medicament placed between visits. Final irrigation was performed using a 5.25% NaOCl-17% EDTA-5.25% NaOCl sequence with EDDY activation. The root canals were obturated with gutta-percha and a bioceramic-based root canal sealer using the cold lateral compaction technique. Conclusion: At the one-year follow-up, all cases remained asymptomatic, and the treated teeth were functional. This case series suggests that, under appropriate clinical conditions, conservative bypass of separated endodontic instruments may represent a feasible treatment approach, allowing access to the apical portion of the root canal and continuation of chemomechanical preparation.

Keywords: Separated Endodontic Instrument, Bypass Technique, Root Canal Treatment, Root Canal Preparation

Giriş

Kök kanal tedavisinin temel amacı, kök kanal sistemindeki mikroorganizmaların ve enfekte dokuların uzaklaştırılması, kanal sisteminin uygun şekilde preparasyonuna ve ardından üç boyutlu olarak doldurulmasıdır [1]. Kemomekanik preparasyon sırasında karşılaşılabilen prosedürel komplikasyonlardan biri, endodontik aletlerin kök kanalı içerisinde kırılmasıdır. Nikel-titanyum (NiTi) döner aletlerin kırılma sıklığının farklı çalışmalarda %0,39-5 arasında değiştiği bildirilmiştir [2, 3]. Kırılan parçalar paslanmaz çelik veya nikel-titanyum (NiTi)ti eğeler, lentülo gibi spiral aletler ya da kanal içerisinde kullanılan diğer metalik materyallerden oluşabilmektedir [4]. Alet kırılması; aşırı veya uygunsuz kullanım, aletin fiziksel ve metalürjik özellikleri, yetersiz giriş kavitesi, kök kanal anatomisi ve üretim kaynaklı faktörlerle ilişkili olabilmektedir. NiTi döner aletlerde kırılma temel olarak siklik yorgunluk, torsiyonel stres veya bu iki mekanizmanın birlikte etkisi sonucunda meydana gelebilmektedir [5]. Özellikle kök kanal kurvatürünün artması, alet üzerinde oluşan mekanik stresleri artırarak kırılma riskini etkileyebilmektedir [6].

Kök kanalı içerisinde kalan kırık alet, kanalın apikal bölümüne ulaşılmasını engelleyerek kök kanal sisteminin yeterli şekilde temizlenmesini ve şekillendirilmesini güçleştirebilir [2, 7]. Kırık alet varlığında endodontik tedavinin prognozu; aletin kırıldığı preparasyon aşaması, başlangıçtaki pulpal ve periradiküler durum, kök kanal sistemindeki enfeksiyonun varlığı ve kırık aletin çıkarılıp çıkarılamaması veya bypass edilip edilememesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir [7]. Kırık aletin kanal içerisinde bulunmasının tek başına tedavi sonucunu belirlemediği; özellikle enfekte kök kanallarında kırık aletin çalışma boyuna ulaşılmasını ve apikal bölgenin temizlenmesini engellemesinin prognoz açısından önem taşıdığı bildirilmiştir [8]. Ayrıca kırık alet bulunan dişlerde kök kanal dolumunun teknik kalitesinin uzun dönem tedavi sonucuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [9].

Kök kanalı içerisinde kırık aletlerin yönetiminde, kırık aletin çıkarılması, bypass edilmesi, kanalın kırık alet seviyesine kadar hazırlanarak doldurulması veya gerekli durumlarda cerrahi tedavi uygulanması gibi farklı yaklaşımlar bulunmaktadır [10]. Kırık aletin çıkarılması amacıyla ultrasonik sistemler ve farklı mekanik yöntemler tanımlanmıştır [11]. Bypass tekniği ise küçük çaplı bir el eğesinin kırık alet ile kök kanal duvarı arasından ilerletilerek kırık aletin apikaline ulaşılması esasına dayanmaktadır. Böylece çalışma boyuna yeniden ulaşılması ve kırık aletin apikalinde kalan kök kanal bölümünün temizlenmesi ve şekillendirilmesi mümkün olabilmektedir [4]. Klinik olgularda küçük paslanmaz çelik K-eğeler kullanılarak kırık aletlerin bypass edilmesinin ardından çalışma boyunun belirlenebildiği ve kök kanal preparasyonunun tamamlanabildiği bildirilmiştir [10, 12]. Bypass edilmiş kırık aletlerin bulunduğu kök kanallarında gerçekleştirilen preparasyonun dentin üzerindeki etkilerini değerlendiren deneysel bir çalışmada ise manuel preparasyonun döner aletlerle gerçekleştirilen preparasyona kıyasla daha düşük mikroçatlak oluşumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [13].

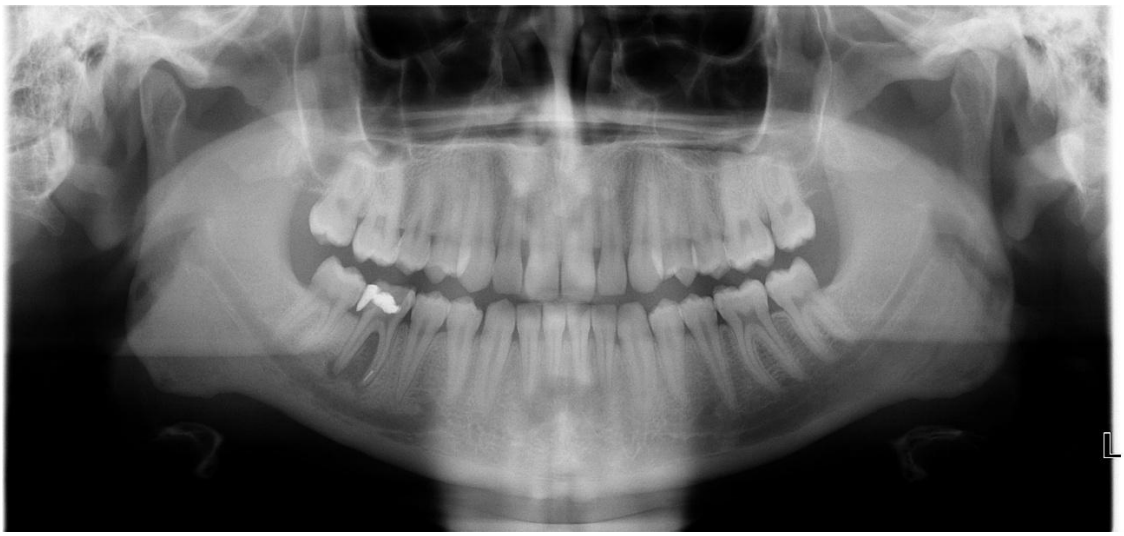
Bu olgu serisinin amacı, kök kanallarında kırık alet bulunan üç farklı olguda bypass tekniği kullanılarak gerçekleştirilen endodontik tedavi yaklaşımını ve bir yıllık klinik takip sonuçlarını sunmaktır.

Olgu Sunumu

Olgu 1

Sistemik olarak sağlıklı 26 yaşındaki erkek hasta, 46 numaralı dişin primer kök kanal tedavisi sırasında meydana gelen alet kırılması sonrasında kliniğimize yönlendirildi. Hasta başvuru sırasında mandibular sağ posterior bölgede şiddetli ağrı tarif etmekteydi. Klinik muayenede ilgili dişte palpasyon ve perküsyonda belirgin hassasiyet ile hafif lokalize şişlik tespit edildi. Radyografik değerlendirmede ilgili dişte periapikal lezyon ile birlikte mesiobukkal kök kanalının apikal üçlüsünde kırık alet varlığı belirlendi (Şekil 1 ve 2). Klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda ilgili dişe akut apikal periodontitis tanısı konuldu.

Şekil 1: Pre-operatif panoramik radyografi



Şekil 2: Pre-operatif periapikal radyografi



İlk seansta lokal anestezi uygulamasının ardından mevcut restorasyon tamamen uzaklaştırıldı ve kompozit rezin kullanılarak pre-endodontik build-up gerçekleştirildi. Rubber dam izolasyonunu takiben giriş kavitesi düzenlendi. Mesiobukkal kök kanalının apikal üçlüsünde bulunan kırık alet, staging platform oluşturulmaksızın #10 K-tipi el eğesi kullanılarak bypass edildi (Şekil 3). Çalışma boyuna ulaşıldıktan sonra periapikal radyografi alınarak K-eğenin kırık aletin apikaline ulaştığı doğrulandı. Ardından mesiobukkal kök kanalı #25 K-tipi el eğesine kadar genişletildi ve step-back preparasyonu uygulandı. Manuel preparasyonun ardından kanal preparasyonu 30/.04 EndoArt Smart Blue döner NiTi eğe (İnci Dental, İstanbul, Türkiye) kullanılarak tamamlandı. Preparasyon boyunca her eğe değişiminde kök kanalı %5,25 sodyum hipoklorit (NaOCl; Chloraxid %5,25; Cerkamed, Stalowa Wola, Poland) ile irrige edildi. İlk seans sonunda kalsiyum hidroksit esaslı kanal içi medikament (RC-Cal; Prime Dental Products Pvt. Ltd., Thane, Maharashtra, India) uygulandı ve giriş kavitesi geçici restoratif materyal ile kapatıldı. Hasta iki hafta sonra ikinci seans için çağrıldı.

Şekil 3: Kırık eğenin brypass edilmesinin doğrulanması



İkinci seansta diş rubber dam ile izole edildikten sonra geçici restorasyon uzaklaştırıldı. Mesiolingual kök kanalının preparasyonu 30/.04, distal kök kanalının preparasyonu ise 35/.04 EndoArt döner NiTi eğeler (İnci Dental) kullanılarak tamamlandı. Preparasyon boyunca her eğe değişiminde kök kanalları %5,25 NaOCl (Cerkamed) ile irrige edildi. Preparasyonun tamamlanmasının ardından final irrigasyon %5,25 NaOCl (Cerkamed)-%17 etilendiamintetraasetik asit (EDTA Endo-Solution; Cerkamed, Stalowa Wola, Poland)-%5,25 NaOCl (Cerkamed) sıralamasıyla gerçekleştirildi ve irrigasyon solüsyonları EDDY (VDW GmbH, Munich, Germany) ile aktive edildi. Kök kanalları uygun

kâğıt konlarla kurulandıktan sonra biyoseramik esaslı kanal patı (FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, Switzerland) ve güta-perka kullanılarak soğuk lateral kompaksiyon tekniğiyle obture edildi (Şekil 4). Bir yıllık klinik takipte ilgili dişin asemptomatik olduğu ve fonksiyonda olduğu gözlendi (Şekil 5 ve 6).

Şekil 4: Post-operatif periapikal radyografi



Şekil 5: Post-operatif 1. yıl panoramik radyografi



Şekil 6: Post-operatif 1. yıl periapikal radyografi



Olgu 2

Sistemik olarak sağlıklı 30 yaşındaki erkek hasta, daha önce kök kanal tedavisi tamamlanmış 36 numaralı dişine protetik restorasyon yaptırmak amacıyla kliniğimize başvurdu. Klinik muayenede ilgili dişte perküsyon ve palpasyon hassasiyeti tespit edildi. Radyografik değerlendirmede periapikal lezyon ile birlikte mesiolingual kök kanalının orta üçlüsünde kırık alet varlığı belirlendi. Klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda ilgili dişe kronik apikal periodontitis tanısı konuldu (Şekil 7 ve 8).

Şekil 7: Pre-operatif panoramik radyografi



Şekil 8: Pre-operatif periapikal radyografi



İlk seansta lokal anestezi uygulamasının ardından mevcut restorasyon tamamen uzaklaştırıldı ve kompozit rezin kullanılarak pre-endodontik build-up gerçekleştirildi. Rubber dam izolasyonunu takiben giriş kavitesi düzenlendi. Mesiolingual kök kanalının orta üçlüsünde bulunan kırık alete erişimi sağlamak amacıyla ultrasonik sistem (Newtron P5, Acteon, Mérignac, France) kullanılarak staging platform oluşturuldu. Ardından kırık alet #10 K-tipi el eğesi kullanılarak bypass edildi (Şekil 9). Çalışma boyuna ulaşıldıktan sonra periapikal radyografi alınarak bypass işlemi doğrulandı. Mesiolingual kök kanalı #25 K-tipi el eğesine kadar genişletildi ve step-back preparasyonu uygulandı. Manuel preparasyonun ardından kanal preparasyonu 30/.04 döner NiTi eğe (EndoArt, İnci Dental) kullanılarak tamamlandı. Preparasyon boyunca her eğe değişiminde kök kanalı %5,25 NaOCl (Cerkamed) ile irrige edildi. İlk seans sonunda kalsiyum hidroksit esaslı kanal içi medikament uygulandı ve giriş kavitesi geçici restoratif materyal ile kapatıldı. Hasta iki hafta sonra ikinci seans için çağrıldı.

Şekil 9: Kırık eğenin bypass edilmesinin doğrulanması



İkinci seansta diş rubber dam ile izole edilerek geçici restorasyon uzaklaştırıldı. Kök kanal preparasyonunun tamamlanmasının ardından final irrigasyon %5,25 NaOCl (Cerkamed)-%17 EDTA (Cerkamed)-%5,25 NaOCl (Cerkamed) sıralamasıyla gerçekleştirildi ve irrigasyon solüsyonları EDDY (VDW) ile aktive edildi. Kök kanalları uygun kâğıt konlarla kurulandıktan sonra biyoseramik esaslı kanal patı ve güta-perka kullanılarak soğuk lateral kompaksiyon tekniğiyle obture edildi (Şekil 10). Bir yıllık klinik takipte ilgili dişin asemptomatik ve fonksiyonda olduğu gözlendi.

Şekil 10: Post-operatif periapikal radyografi



Olgu 3

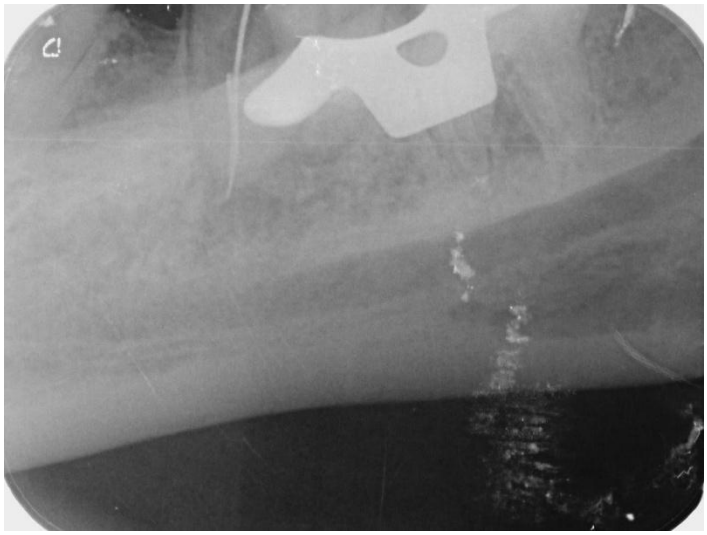
Sistemik olarak sağlıklı 47 yaşındaki erkek hasta, daha önce kök kanal tedavisi tamamlanmış 37 numaralı dişine protetik restorasyon yaptırmak amacıyla kliniğimize başvurdu. Klinik muayenede ilgili dişte perküsyon ve palpasyon hassasiyeti tespit edildi. Radyografik değerlendirmede periapikal lezyon ile birlikte mesiobukkal kök kanalının apikal üçlüsünde kırık alet varlığı belirlendi. Klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda ilgili dişe kronik apikal periodontitis tanısı konuldu (Şekil 11).

Şekil 11: Pre-operatif panoramik radyografi



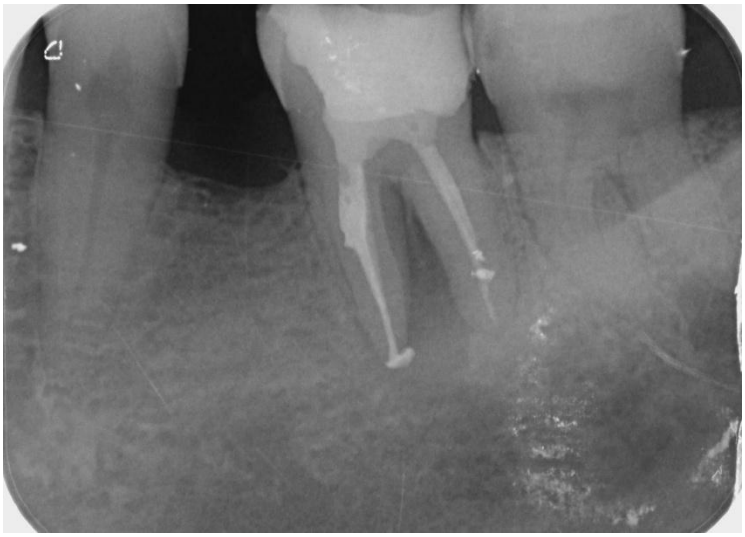
İlk seansta lokal anestezi uygulamasının ardından mevcut restorasyon tamamen uzaklaştırıldı ve kompozit rezin kullanılarak pre-endodontik build-up gerçekleştirildi. Rubber dam izolasyonunu takiben giriş kavitesi düzenlendi. Mesiobukkal kök kanalının orta ve apikal üçlüsünde bulunan kırık alete erişimi sağlamak amacıyla ultrasonik sistem (Newtron P5, Acteon, Mérignac, France) kullanılarak staging platform oluşturuldu. Ardından kırık alet #10 K-tipi el eğesi kullanılarak bypass edildi (Şekil 12). Çalışma boyuna ulaşıldıktan sonra periapikal radyografi alınarak bypass işlemi doğrulandı. Mesiobukkal kök kanalı #25 K-tipi el eğesine kadar genişletildi ve step-back preparasyonu uygulandı. Manuel preparasyonun ardından kanal preparasyonu 30/.04 döner NiTi eğe (EndoArt, İnci Dental) kullanılarak tamamlandı. Preparasyon boyunca her eğe değişiminde kök kanalı %5,25 NaOCl (Cerkamed) ile irrige edildi. İlk seans sonunda kalsiyum hidroksit esaslı kanal içi medikament uygulandı ve giriş kavitesi geçici restoratif materyal ile kapatıldı. Hasta iki hafta sonra ikinci seans için çağrıldı.

Şekil 12: Kırık eğenin bypass edilmesinin doğrulanması



İkinci seansta diş rubber dam ile izole edilerek geçici restorasyon uzaklaştırıldı. Kök kanal preparasyonunun tamamlanmasının ardından final irrigasyon %5,25 NaOCl (Cerkamed)-%17 EDTA (Cerkamed)-%5,25 NaOCl (Cerkamed) sıralamasıyla gerçekleştirildi ve irrigasyon solüsyonları EDDY (VDW) ile aktive edildi. Kök kanalları uygun kâğıt konlarla kurulandıktan sonra biyoseramik esaslı kanal patı ve güta-perka kullanılarak soğuk lateral kompaksiyon tekniğiyle obture edildi (Şekil 13). Bir yıllık klinik takipte ilgili dişin asemptomatik ve fonksiyonda olduğu gözlendi (Şekil 14).

Şekil 13: Post-operatif periapikal radyografi



Şekil 14: Post-operatif 1. yıl periapikal radyografi



Tartışma

Kök kanalında kırık alet varlığında uygulanacak yaklaşım; kırık aletin konumu, kök kanal anatomisi ve kurvatürü, kırık aletin tipi ve uzunluğu, kanalın enfeksiyon durumu ve uygulanacak işlemin kök dentini üzerinde oluşturabileceği etkiler dikkate alınarak belirlenmelidir [2, 5, 10]. Kırık aletin çıkarılması çalışma boyuna yeniden ulaşılmasını sağlayabilmekle birlikte, özellikle derin ve erişimi güç bölgelerde gerçekleştirilen çıkarma girişimleri aşırı dentin kaybı, basamak oluşumu, kanal transportasyonu, perforasyon ve vertikal kök kırığı gibi komplikasyonlarla ilişkili olabilmektedir [10, 11]. Bu nedenle kırık aletin çıkarılmasının kök yapısında aşırı madde kaybına yol açabileceği durumlarda bypass, çalışma boyuna ulaşılmasına ve kırık aletin apikalindeki kanal bölümünün kemomekanik preparasyonuna olanak sağlayan alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir [5, 10].

Kırık aletin kanal içerisindeki konumu, uygulanacak tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemli faktörlerden biridir. Apikal üçlüde bulunan kırık aletlere yönelik çıkarma veya bypass girişimlerinin daha düşük başarı oranlarına sahip olduğu ve kırık aletin kanal içerisinde daha derinde konumlanmasının perforasyon riskini artırabileceği bildirilmiştir [9]. Ayrıca apikal bölgede veya kanal kurvatürünün ötesinde bulunan kırık aletlerin çıkarılması sırasında aşırı dentin uzaklaştırılması gerekebileceği belirtilmektedir [5, 10]. Bu olgu serisinde Olgu 1 ve Olgu 3'te kırık alet mesiobukkal kök kanalının apikal üçlüsünde, Olgu 2'de ise mesiolingual kök kanalının orta üçlüsünde yer almaktaydı. Olgu 1'de staging platform oluşturulmadan doğrudan #10 K-tipi el eğesi ile bypass sağlanırken, Olgu 2 ve Olgu 3'te ultrasonik sistem kullanılarak staging platform oluşturulmasının ardından bypass gerçekleştirildi. Her üç olguda da kırık alet kanal içerisinde bırakılarak çalışma boyuna ulaşılması ve kırık aletin apikalindeki kanal bölümünün preparasyonu mümkün oldu.

Bypass işleminde küçük çaplı paslanmaz çelik el eğelerinin kırık alet ile kök kanal duvarı arasından ilerletilmesi, çalışma boyuna yeniden ulaşılmasına ve apikal kanal bölümünün temizlenmesine olanak sağlamaktadır [4, 10, 12]. Nevares ve ark. [8] tarafından gerçekleştirilen prospektif klinik çalışmada kırık aletlerin çıkarılması veya bypass edilmesinde toplam %70,5 başarı bildirilmiş; çıkarılması mümkün olmayan kırık aletlerin tamamen bypass edilmesinin kanalın daha kapsamlı temizlenmesine olanak sağlayabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde klinik olgu çalışmalarında küçük K-eğeler kullanılarak gerçekleştirilen bypass sonrasında çalışma boyuna ulaşılabildiği ve kök kanal preparasyonunun tamamlanabildiği bildirilmiştir [4, 5, 12]. Bu olgu serisinde de üç olguda #10 K-tipi el eğesi kullanılarak kırık alet başarıyla bypass edilmiş ve bypass işlemi radyografik olarak doğrulanmıştır.

Kırık aletlerin yönetiminde yalnızca kırık aletin uzaklaştırılması değil, kök dentininin korunması ve kanal sisteminin yeterli şekilde dezenfekte edilebilmesi de önem taşımaktadır. Kırık aletin çıkarılmasına yönelik aşırı dentin uzaklaştırılmasının kök yapısını zayıflatabileceği bildirilirken [10], bypass işleminin kırık aletin apikalindeki kanal bölümünün preparasyonuna olanak sağlarken radiküler dentinin korunmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [5]. Bununla birlikte, bypass sonrasında

gerçekleştirilen preparasyonun da dentin üzerinde mekanik etkiler oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Seirawan ve ark. [13], bypass edilmiş kırık aletlerin bulunduğu kök kanallarında manuel preparasyonun döner sistemlere kıyasla daha düşük dentinal mikroçatlak oluşumuyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu doğrultuda mevcut olgularda bypass sonrasında kanalların öncelikle #25 K-tipi el eğesine kadar manuel olarak ve step-back tekniğiyle genişletilmesi, ardından döner NiTi eğelerle preparasyonun tamamlanması tercih edildi.

Kırık alet bulunan dişlerde tedavi sonucunun yalnızca kırık aletin kanal içerisinde kalıp kalmamasıyla ilişkili olmadığı, intraradiküler enfeksiyonun kontrolünün ve kök kanal tedavisinin teknik kalitesinin prognoz açısından belirleyici olduğu bildirilmiştir [8, 9]. Nevares ve ark. [8] da kırık aletin kanal içerisinde bulunmasının tek başına tedavi sonucunu belirlemek için yeterli olmadığını, ancak kırık aletle ilişkili kanal enfeksiyonunun prognozu olumsuz etkileyebileceğini ve bypass ile tüm çalışma boyunun temizlenebilmesinin olumlu sonuç açısından önem taşıyabileceğini belirtmiştir. Bu durum, başlangıçta periapikal lezyon bulunan mevcut üç olgu açısından özellikle önemlidir. Her üç olguda bypass sonrasında çalışma boyuna ulaşılmış, kemomekanik preparasyon tamamlanmış, seanslar arasında kalsiyum hidroksit esaslı kanal içi medikament uygulanmış ve final irrigasyon aktivasyonla desteklenmiştir.

Mevcut olgu serisinde farklı seviyelerde bulunan kırık aletlerin bypass edilmesinin ardından bir yıllık takipte tüm hastaların asemptomatik olduğu ve ilgili dişlerin fonksiyonda kaldığı gözlendi. Bununla birlikte, üç olgudan oluşan bu vaka serisinin sınırlı örneklem büyüklüğü ve takip süresi nedeniyle bypass tekniğinin uzun dönem başarısı konusunda genelleme yapmak mümkün değildir. Ayrıca kırık aletin tipi, uzunluğu, kanal kurvatürü ve kırık aletin görünürlüğü gibi tedavinin teknik güçlüğünü etkileyebilecek değişkenler olgular arasında standardize edilmemiştir. Bu nedenle mevcut bulgular, bypass tekniğinin diğer kırık alet yönetim yöntemlerine üstünlüğünü göstermekten ziyade, uygun şekilde seçilmiş olgularda uygulanabilir bir tedavi seçeneği olabileceğini destekleyen klinik gözlemler olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç

Kök kanalı içerisinde bulunan kırık aletlerin yönetiminde tedavi yaklaşımı, kırık aletin konumu ve kök kanal anatomisi ile birlikte kök dentininin korunması ve kanal sisteminin yeterli şekilde dezenfekte edilebilmesi göz önünde bulundurularak olguya özgü olarak belirlenmelidir. Bu olgu serisinde, orta ve apikal üçlüde bulunan kırık aletlerin #10 K-tipi el eğesi ile bypass edilmesi, çalışma boyuna yeniden ulaşılmasına ve kırık aletin apikalindeki kanal bölümünün kemomekanik preparasyonunun tamamlanmasına olanak sağlamıştır. Bir yıllık takipte tüm olguların asemptomatik ve ilgili dişlerin fonksiyonda olması, bypass tekniğinin uygun klinik koşullarda kırık aletlerin konservatif yönetiminde uygulanabilir bir tedavi yaklaşımı olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Işık, M. and Z.U. Aydın, *Effect of different obturation techniques on treatment results in single-visit non-surgical endodontic retreatment: randomized controlled clinical study.* BMC Oral Health, 2024. **24**(1): p. 1449.
2. Di Fiore, P., et al., *Nickel–titanium rotary instrument fracture: a clinical practice assessment.* International Endodontic Journal, 2006. **39**(9): p. 700-708.
3. Parashos, P., I. Gordon, and H.H. Messer, *Factors influencing defects of rotary nickel-titanium endodontic instruments after clinical use.* Journal of endodontics, 2004. **30**(10): p. 722-725.
4. Radeva, E., *Bypassing a broken instruments (clinical cases).* Internation Journal of Science and Research, 2017. **6**(2): p. 2015-2017.
5. Zarekar, M.S., A.S. Satpute, and M.S. Zarekar, *Would It Necessarily Require Retrieving Endodontic Files on Every Instance? Implementing Separated Files with the Bypass Technique: Report of Three Cases.* Journal of Primary Care Dentistry and Oral Health, 2025. **6**(2): p. 118-122.

6. Banerjee, S., R. Sharma, and P. Roy, *Bypassing a broken instrument in a severely curved root canal: a case report.* Indian Journal of Conservative and Endodontics, 2017. **2**(3): p. 115-118.
7. Heydari, A., M. Rahmani, and M. Heydari, *Removal of a broken instrument from a tooth with apical periodontitis using a novel approach.* Iranian Endodontic Journal, 2016. **11**(3): p. 237.
8. Nevares, G., et al., *Success rates for removing or bypassing fractured instruments: a prospective clinical study.* Journal of endodontics, 2012. **38**(4): p. 442-444.
9. Fu, M., Z. Zhang, and B. Hou, *Removal of broken files from root canals by using ultrasonic techniques combined with dental microscope: a retrospective analysis of treatment outcome.* Journal of endodontics, 2011. **37**(5): p. 619-622.
10. Zarekar, M.S., A.S. Satpute, and M.S. Zarekar, *Does it always necessitate retrieving files? Management of separated files using the bypass method: Report of two cases.* International Journal of Oral Health Sciences, 2024. **14**(1): p. 33-37.
11. Aminsobhani, M., et al., *Broken instrument removal methods with a minireview of the literature.* Case Reports in Dentistry, 2024. **2024**(1): p. 9665987.
12. Parveen, S., M. Hossain, and M.F. Uddin, *Management of broken instrument by file bypass technique.* Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal, 2017. **10**(1): p. 41-43.
13. Seirawan, M.Y., M.K. Seirawan, and M. Doumani, *Comparative evaluation of potential dentinal microcracks related to instrumentation alongside bypassed broken instruments: an in vitro study.* The Journal of Contemporary Dental Practice, 2022. **23**(1): p. 14-21.

Presentation ID / Sunum No=147

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0004-5530-1051

Maligniteyi Taklit Eden Dev Over Fibroması

Dr. Murat Üner[1], Asst. Prof. Dr. Kağan Gökçe[1]

[1]Istanbul Okan University, Faculty of Medicine, General Surgery Department

Özet

Overin benign stromal tümörleri arasında yer alan ve tüm over kitlelerinin %4'ünü oluşturan ovaryan fibromlar, solid yapıları nedeniyle preoperatif dönemde malign over tümörleri veya uterin kaynaklı solid kitlelerle karışabilen neoplazmlardır. Özellikle ileri yaşta ve büyük boyutlara ulaştıklarında abdominal distansiyon, ağrı ve çevre organlara basıya bağlı semptomlarla ortaya çıkabilirler. Karında şişlik ve bacaklarda ağrı şikâyetiyle başvuran 67 yaşındaki kadın hastanın obstetrik öyküsünde gravida 1, parite 1 ve sezaryen ile doğum öyküsü mevcuttu. Abdominal ultrasonografisinde (USG) uterus-over kaynaklı olduğu düşünülen, 87×67 mm boyutlarında, heterojen hipoekoik solid kitle saptandı. İntravenöz kontrastlı tüm abdomen manyetik rezonans görüntülemede pelvik orta hatta yerleşimli, uterus anterioruna uzanım gösteren, yaklaşık 112×100×113 mm boyutlarında, T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens ve T2 ağırlıklı sekanslarda heterojen hipointens solid kitle izlendi. Lezyon mesaneyi posteriora itmekte ve presakral mesafede rektuma bası oluşturmaktaydı. Kontrastlı incelemede belirgin patolojik kontrastlanma saptanmadı. Radyolojik olarak egzofitik leiomyom ve leiomyosarkom ayırıcı tanıları düşünüldü. Kolonoskopide kolon ve rektum mukozası doğal olmakla birlikte rektumda dıştan basıya bağlı lüminal daralma görüldü. Serum tümör makerları CA-125 13 U/mL, CA15-3 25,0 U/mL, CA19-9 12,87 U/mL, CEA 8,25 ng/mL ve CA72-4 0,388 U/mL olarak saptandı. Hastaya intestinal obstruksiyon nedeniyle cerrahi kararı verilerek laparotomi uygulandı. Eksplorasyonda sol over kaynaklı büyük solid kitle rezeke edildi. Sağ over ve Fallop tüpü yüzeyinde, ayrıca apendiks ve mezosu üzerinde müsinöz implant görünümünde odaklar izlenmesi üzerine sağ salpingo-ooforektomi ve apendektomi gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmede 14×13×7,5 cm boyutlarındaki sol ovaryan kitle ovaryan fibrom olarak raporlandı. Postoperatif takiplerinde komplikasyon gelişmeyen hasta beşinci günde taburcu edildi. Büyük solid pelvik kitlelerde, özellikle ileri yaş grubunda malignite ön planda düşünülmekle birlikte, ovaryan fibromların da ayırıcı tanıda yer alması gerekmektedir. T2 ağırlıklı MR görüntülerindeki belirgin hipointensite ve zayıf kontrastlanma fibröz stromayı düşündüren önemli radyolojik ipuçlarıdır. Bununla birlikte kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ovaryan Fibrom, Solid Over Kitlesi, Pelvik Kitle

Ovarian Fibroma Mimicking Malignancy

Abstract

Ovarian fibromas are benign stromal tumors accounting for 4% of all ovarian masses. Because of their solid structure, they may be confused preoperatively with malignant ovarian tumors or solid uterine masses. Large tumors, particularly in older patients, may cause abdominal distension, pain, and symptoms related to compression of adjacent organs. A 67-year-old woman (gravida 1, parity 1, previous cesarean delivery) presented with abdominal distension and leg pain. Abdominal ultrasonography revealed an 87 × 67 mm heterogeneous hypoechoic solid mass considered to originate from the uterus or ovary. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging demonstrated a 112×100×113 mm pelvic midline mass extending anterior to the uterus. The lesion was hypointense on T1-weighted images, heterogeneously hypointense on T2-weighted images, displaced the bladder posteriorly, and compressed the rectum without significant contrast enhancement. Exophytic leiomyoma and leiomyosarcoma were considered radiologically. Colonoscopy showed normal colonic and rectal mucosa but extrinsic rectal narrowing. Serum tumor markers were CA-125 13 U/mL, CA15-3 25.0 U/mL, CA19-9 12.87 U/mL, CEA 8.25 ng/mL, and CA72-4 0.388 U/mL. Laparotomy was performed because of intestinal obstruction, and a large left ovarian solid mass was resected. Mucinous-appearing implants on the right ovary, Fallopian tube, appendix, and its mesentery prompted right salpingo-oophorectomy and appendectomy. Histopathology identified the 14 × 13 × 7.5 cm mass as an ovarian fibroma. The patient was discharged uneventfully on postoperative day five. Ovarian fibroma should be considered in the differential diagnosis of large solid pelvic masses. Marked T2 hypointensity and weak enhancement suggest fibrous stroma; however, definitive diagnosis requires histopathological examination.

Keywords: Ovarian Fibroma, Solid Ovarian Mass, Pelvic Mass

GİRİŞ

Ovaryan seks kord-stromal tümörler primer over tümörlerinin yaklaşık %7'sini oluşturan heterojen bir neoplazm grubudur. Ovaryan fibromlar bu grubun saf stromal tümörleri arasındadır ve tüm over neoplazmlarının yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır (Horta ve Cunha, 2015). Fibromlar kollajen üreten iğsi stromal hücrelerden oluşur ve hormonal olarak inaktif benign tümörlerdir.

Ovaryan fibromlar geniş bir yaş aralığında görülebilmekle birlikte orta ve ileri yaşlarda daha sık tanınmaktadır. Leung ve Yuen'in olgu serisinde ortanca yaş 45 olup hastaların yaklaşık yarısı postmenopozal dönemdeydi. Aynı çalışmada preoperatif dönemde ovaryan fibrom veya solid over tümörü tanısının doğru olarak konulabilme oranı yalnızca %21,7 olarak bildirilmiştir (Leung ve Yuen, 2006). Paladini ve arkadaşlarının 68 fibrom/fibrotekom olgusunu değerlendirdiği çalışmada hastaların %63'ü postmenopozal ve tümörlerin %75'i solid yapıdaydı (Paladini ve ark., 2009).

Ovaryan fibromların görüntülemedeki en karakteristik özelliklerinden biri fibröz ve kollajenden zengin stromaya bağlı olarak T2 ağırlıklı MR sekanslarında düşük sinyal göstermeleridir. Bu hipointens görünüm histopatolojik olarak fibro-kollajenöz stroma ile ilişkilidir (Kitajima ve ark., 2008).

Solid over kitlelerinde T2 hipointensite ile zayıf veya kademeli kontrastlanmanın benign stromal tümörleri destekleyebileceği gösterilmiş olmakla birlikte bu bulgular maligniteyi kesin olarak dışlamamaktadır (Tanaka ve ark., 2011). Büyük boyutlu lezyonlarda dejenerasyon, heterojenite ve çevre organlarda bası gelişmesi radyolojik değerlendirmeyi daha da güçleştirerek uterin leiomyom, leiomyosarkom ve solid malign ovaryan neoplazmlarla karışmasına neden olabilmektedir.

AMAÇ

Bu çalışmada karında şişlik ve bacaklarda ağrı şikâyetiyle başvuran, pelvik bölgede yaklaşık 11 cm çapında solid kitle saptanan ve preoperatif görüntülemelerde uterin veya ovaryan kaynaklı malign solid

tümör ayırıcı tanısı yapılan 67 yaşındaki kadın hastanın sunulması amaçlanmıştır. Büyük ve solid pelvik kitlelerde ovaryan fibromların maligniteyi taklit edebileceğinin ve radyolojik özelliklerinin ayırıcı tanıdaki öneminin vurgulanması hedeflenmiştir.

KAPSAM

Olgu; hastanın klinik başvuru özellikleri, USG ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme bulguları, tümör belirteçleri, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopileri, intraoperatif bulgular, cerrahi tedavisi ve histopatolojik sonucu ile birlikte değerlendirilmektedir.

YÖNTEM

Hastanın pelvik kitlesi başlangıçta tüm abdomen USG ile değerlendirilmiş, ardından intravenöz kontrastlı tüm abdomen manyetik rezonans görüntüleme gerçekleştirilmiştir. Kitlenin gastrointestinal sistem ile ilişkisini değerlendirmek ve olası gastrointestinal patolojileri dışlamak amacıyla gastroskopi ve kolonoskopi uygulanmıştır. Preoperatif tümör belirteçleri incelenmiştir. Cerrahi tedavi kararı sonrasında konvansiyonel laparotomi ile abdominal eksplorasyon ve kitle rezeksiyonu gerçekleştirilmiş, cerrahi materyaller histopatolojik incelemeye gönderilmiştir.

BULGULAR

Altmış yedi yaşındaki kadın hasta karında şişlik ve bacaklarda ağrı şikâyeti ile başvurdu. Gravida 1, parite 1 olan hastanın sezaryen öyküsü mevcut olup bilinen ek hastalığı yoktu. Tüm abdomen USG'de uterus-over kaynaklı olduğu düşünülen 87×67 mm boyutlarında heterojen hipoekoik solid kitle lezyonu tespit edildi.

İntravenöz kontrastlı tüm abdomen MR incelemesinde pelvik orta hatta, uterus anterioruna uzanım gösteren yaklaşık 112×100×113 mm boyutlarında solid kitle saptandı. Kitle T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda ise heterojen iç yapıda hipointens görünümdeydi. Lezyon mesaneyi posteriora doğru itmekte, presakral mesafede ise rektumu yaylandırarak belirgin bası oluşturmaktaydı. Kontrast sonrası görüntülerde belirgin patolojik kontrastlanma izlenmedi. Douglas boşluğunda minimal serbest sıvı mevcuttu.



Şekil 1. *Sagittal T2 ağırlıklı pelvik MRG görüntüsü. Pelvisi büyük ölçüde dolduran, heterojen düşük sinyalli solid kitlenin mesane ve rektum komşuluğundaki bası etkisi izlenmektedir.*

Kolonoskopide terminal ileuma kadar kolon ve rektum mukozası doğal olarak değerlendirildi. Bununla birlikte rektal tuşede anterior yüzde sert kitle palpe edildi ve kolonoskopik değerlendirmede rektuma dışarıdan bası yapan, lümeni daraltan pelvik kitle izlendi.

Preoperatif laboratuvar değerlendirmesinde CA-125 13 U/mL, CA15-3 25,0 U/mL, CA19-9 12,87 U/mL, CEA 8,25 ng/mL ve CA72-4 0,388 U/mL olarak ölçüldü.

Eksplorasyonda sol over kaynaklı, düzensiz yapıda, müsinöz komponentler barındıran ve yaklaşık 15×15 cm boyutlarında solid pelvik kitle izlendi. Kitle çevre dokulardan dikkatli şekilde diseke edildi; sol ovaryan vasküler pedikül proksimale doğru takip edilerek kontrol altına alındı ve kitle sol adneks ile birlikte anblok rezeke edildi. Eksplorasyona devam edildiğinde apandiks sağ over ve Fallop tüpü yüzeyinde müsinöz implant görünümünde odaklar izlendi. Bu nedenle sağ gonadal damarlar kontrol edilerek sağ salpingo-ooforektomi ve apandektomi tamamlandı. Histopatolojik incelemede 14×13×7,5 cm boyutlarındaki sol ovaryan fibrom tespit edildi. Postoperatif takiplerinde komplikasyon gelişmeyen hasta postoperatif beşinci günde taburcu edildi.



Şekil 2. *İntraoperatif görünüm. Sol over kaynaklı yaklaşık 15×15 cm boyutlarındaki solid kitlenin laparotomi sırasında cerrahi sahadaki görünümü.*

SONUÇ

Ovaryan fibromlar benign histolojik özelliklerine rağmen solid yapıları, büyük boyutlara ulaşabilmeleri ve çevre organlara belirgin bası oluşturmaları nedeniyle klinik ve radyolojik olarak malign pelvik kitleleri taklit edebilirler. Preoperatif doğru tanının her zaman mümkün olmaması, bu tümörlerin klinik önemini artırmaktadır.

Özellikle MR incelemede T2 ağırlıklı sekanslarda belirgin düşük sinyal intensitesi fibröz stromanın önemli bir göstergesidir. T2 hipointensiteye zayıf kontrastlanmanın eşlik etmesi benign fibrom/fibrotekom grubunu desteklemekle birlikte maligniteyi tek başına dışlamaz. İleri yaşta ortaya çıkan, semptomatik, büyük ve solid pelvik kitlelerde malign neoplazmlar ile birlikte ovaryan fibrom da ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Sunulan olguda solid over kitlesinin müsinöz ve borderline over tümörleri ile karışabilecek özellikler göstermesi ve tümör belirteçlerinin negatif olmasının maligniteyi dışlamak için yeterli olmaması nedeniyle, kesin tanının cerrahi rezeksiyon sonrası histopatolojik inceleme ile konulması gerektiği vurgulanmıştır.

REFERENCES

1. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists. Diagn Interv Radiol. 2015;21(4):277-286. PMID: 26054417. DOI: 10.5152/dir.2015.34414

2. Leung SW, Yuen PM. Ovarian fibroma: a review on the clinical characteristics, diagnostic difficulties, and management options of 23 cases. Gynecol Obstet Invest. 2006;62(1):1-6. PMID: 16498263. DOI: 10.1159/000091679

3. Paladini D, Testa A, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynecological disease (5): clinical and ultrasound characteristics in fibroma and fibrothecoma of the ovary. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(2):188-195. PMID: 19526595. DOI: 10.1002/uog.6394

4. Kitajima K, Kaji Y, Sugimura K. Usual and unusual MRI findings of ovarian fibroma: correlation with pathologic findings. Magn Reson Med Sci. 2008;7(1):43-48. PMID: 18460848. DOI: 10.2463/mrms.7.43

5. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, et al. Solid non-invasive ovarian masses on MR: histopathology and a diagnostic approach. Eur J Radiol. 2011;80(2):e91-e97. PMID: 20576386. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.05.032

Presentation ID / Sunum No=4

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4472-5172

Bilateral Rare Testicular Mass in a Patient With Congenital Adrenal Hyperplasia: Adrenal Rest Tissues

Exp. Dr. Berkay Subaşı[1], Exp. Dr. Bugra Kaan Asilioglu[1]

[1]Eskisehir City Hospital
*Corresponding author: Berkay Subaşı

Abstract

Testicular adrenal rests are a rare cause of a testicular mass. Testicular adrenal rests may be known by various terms. They may be called testicular adrenal rest tumor (TART), testicular adrenal rest tissue, and testicular tumor of adrenogenital syndrome (1). Its frequency in adults is around 1.5 percent. Usually adrenal rests are asymptomatic. If these cells are exposed to high levels of adrenocorticotropic hormone, they can grow and form masses. In patients with congenital adrenal hyperplasia and rarely in patients with Cushing's syndrome, testicular rest cells grow depending on hormones and form a mass appearance. In these patients, the diagnosis is made by scrotal Doppler ultrasound and clinical findings. On Doppler ultrasound, bilaterally symmetrical mass hypoechoic appearance, especially involving the mediastinum testicle, is important in diagnosis. Our patient was a 24-year-old male with congenital adrenal hyperplasia and high adrenocortical hormone levels in the blood. Therefore, the patient underwent scrotal Doppler ultrasound. In the examination, solid symmetrical lesions with hypoechoic structure and lobulated contours were observed in both mediastinum testicles. Minimal blood supply was detected in the lesions described in Doppler examination. Based on clinical and radiological findings, adrenal rest tissue was considered in the patient. When bilateral symmetrical testicular lesions are detected in patients diagnosed with congenital adrenal hyperplasia and Cushing's syndrome, adrenal rest tissue, which can be confused with tumor, should be kept in mind in the diagnosis.

Keywords: Adrenal Rest Tissue, Tart

INTRODUCTION

Autoimmune pancreatitis is a type of chronic pancreatitis, also known as lymphoplasmocytic sclerosing pancreatitis, chronic sclerosing pancreatitis, pseudotumoral pancreatitis, and non-alcoholic destructive pancreatitis. It is responsible for 1.8-11% of chronic pancreatitis cases.(1). Patients are usually over 50 years old. This disease is seen twice as often in women. Patients may present with symptoms such as jaundice, abdominal pain, weight loss or diabetes mellitus. Autoimmune pancreatitis should be considered in the absence of classic acute pancreatitis attack, increased immune marker (IG G4), and significant response to steroid therapy. It is difficult to differentiate from pancreatic cancers. Clinically, pancreatic cancer may be mistakenly diagnosed due to weight loss, elevated CEA and CA 19-9(1, 2). The purpose of imaging in autoimmune pancreatitis is to confirm clinical suspicion, to distinguish it from pancreatic cancer and to initiate steroid therapy without delay(3).

Autoimmune pancreatitis is divided into two forms. Type I involves both genders but is more prevalent among males and associated with hyperimmunoglobulin G4, anti-nuclear antibody, anti-carbonic anhydrase antibodantiy and lactoferrin antibody. Extra-pancreatic manifestations and association with other autoimmune diseases is also common in type I autoimmune pacreatitis(4).

Autoimmune pancreatitis may be accompanied by other autoimmune diseases such as ulcerative colitis or autoimmune hepatitis. CT scan images may show various conditions including local or diffused enlargement of the pancreas, a pancreatic mass or a normal pancreas(5) Local mild lymphadenopathy is also a common finding. Focal involvement mostly occurs in the head of the pancreas.

Autoimmune pancreatitis should be differentiated from pancreatic carcinoma by the absence of diffuse pancreatic duct stenosis in cases of pancreatic carcinoma. Cholangiopancreatography demonstrates the presence of local or diffused pancreatic duct stenosis that may be associated with biliary duct stenosis(6).

The diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis are a combination of radiologic, laboratory, and histopathologic findings.

CASE REPORT

A 73-year-old female patient applied with complaints of weight loss, jaundice and nausea.. Biochemical laboratory values of the case were as follows; AST 45 U /l, ALT 74 U /l, ALP 180U /l, GGT 196 U /l, total bilrubin 1.62 mg / dl, direct bilrubin 1.11 mg / dl , CA-19-9 33.5 U/ml were measured. In the case, due to both laboratory and clinical findings, a pancreatic head mass was considered in the pre-diagnosis and abdominal CT was performed with iv contrast material(Figure 1).

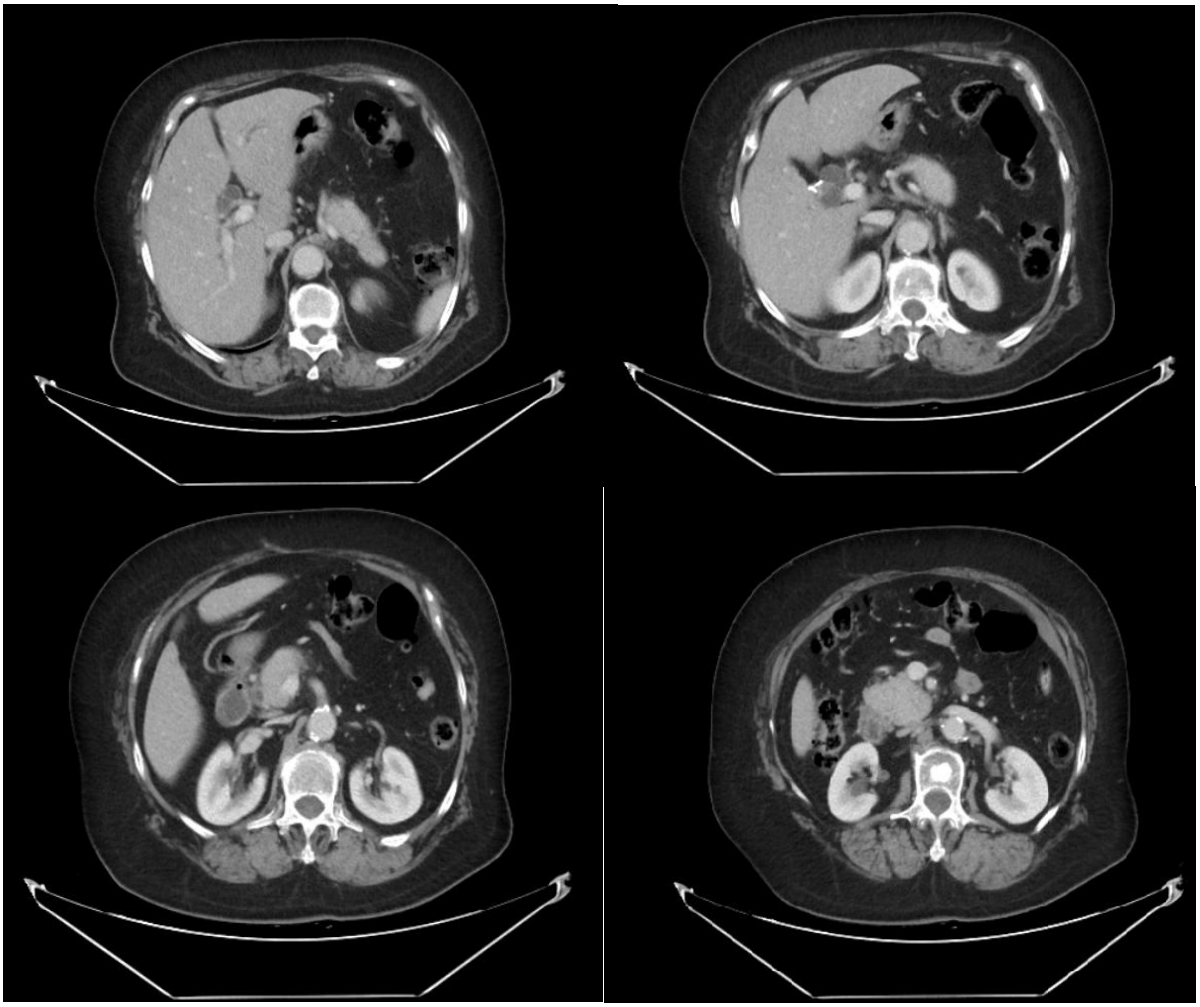


Figure 1. There is a diffuse increase in the size of the pancreas. Note that there is no dilatation in the Wirsung duct and no double duct finding, which is an important finding of pancreatic head malignancies. There is no mass lesion on the head of the pancreas. The patient's gall bladder is not monitored and hyperdense operation materials are available in this area.

MR imaging examination is performed on the patient who does not have a significant mass lesion on CT findings.(Figure 2)

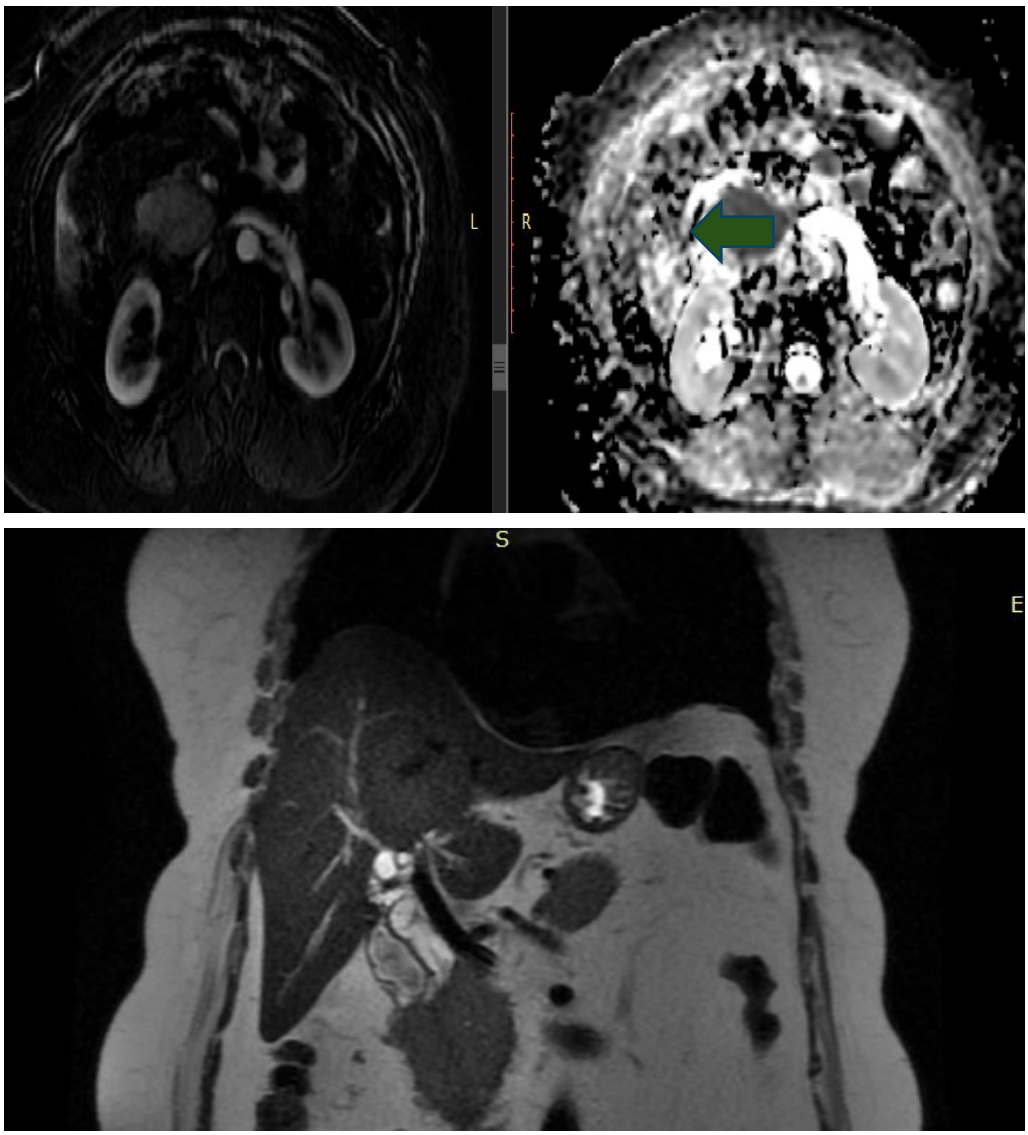


Figure 2. Diffuse enlargement of the pancreas and significant low signal on ADC images are observed. The green arrow shows a distinct low signal area in the ADC images.

Autoimmune pancreatitis was considered in the patient due to diffuse growth in the pancreas, a significantly low ADC signal, and the absence of any findings suggestive of a significant mass. The patient was treated with steroids. In the MRI taken 2 months after the treatment, the diffuse growth in the pancreas decreased almost completely and the ADC signal almost returned to normal.(Figure 3)

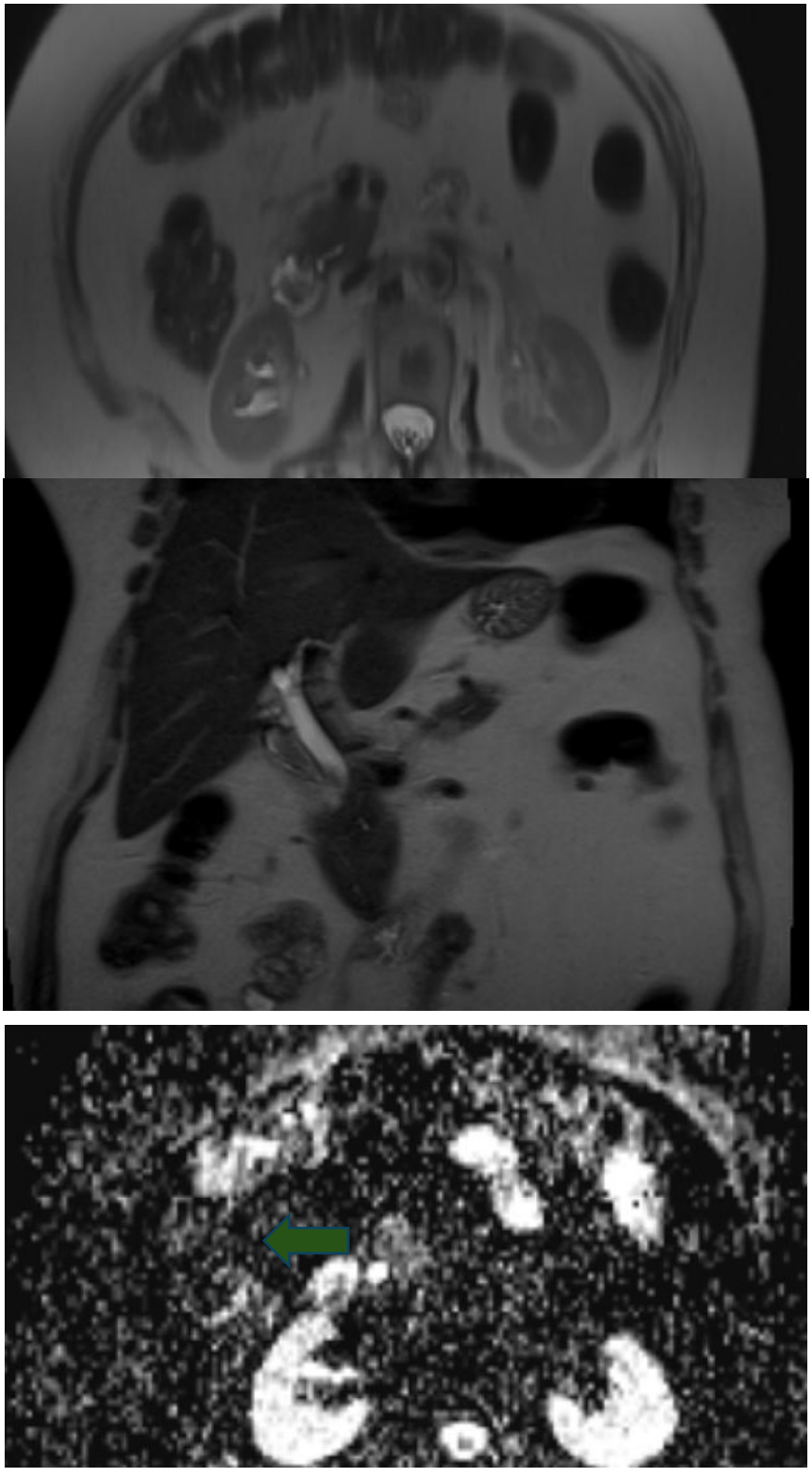


Figure 3. MRI performed 2 months after the treatment, the diffuse growth in the pancreas decreased almost completely and the ADC signal almost returned to normal. In the area shown with the green arrow, the dimensional reduction in the pancreatic head and the increase in the ADC signal are observed.

DISCUSSION

In this case, we can see that the patient had complaints that could be confused with a pancreatic head mass with abdominal pain, jaundice, anorexia and weight loss similar to pancreatic malignancy. After CT imaging, due to the limitations of the CT diagnosis between the two diseases and the possibility of confusion with pancreatic cancer in imaging, our patient was recommended to perform an advanced MRCP examination. MRCP examination was performed after the case. Similar findings were detected with CT in this examination, and no significant mass lesion was observed in the head part of the pancreas. Diffusion-weighted MRI showed a significant diffuse restriction of the pancreas. The value was measured very low on the ADC map. The case was initially considered to be autoimmune pancreatitis and steroid treatment was initiated. Meanwhile, IgG4 values measured in the blood were also higher than normal. In the MRCP examination performed after steroid treatment, it was observed that the findings in the pancreas completely regressed.

Meanwhile, it has been reported that serum CA19-9 level, which has always been considered an important marker of pancreatic adenocarcinoma, may increase in patients with autoimmune pancreatitis(7). In our case, considering concomitant symptoms such as moderate elevation of serum CA19-9 level, jaundice and weight loss, the possibility of pancreatic malignancy was also considered in the differential diagnosis. In most cases, imaging findings, in the differential diagnosis between AIP and pancreatic cancer, findings such as a diffuse enlarged pancreas, a halo finding usually observed diffuse, no enlargement in the pancreatic duct are more suggestive of autoimmune pancreatitis and can be differentiated from pancreatic cancer with these features. may be. Additionally, the imaging appearance of Type I AIP can sometimes be similar to that of a pancreatic malignant cystic tumor(8).

Autoimmune pancreatitis can be confused with malignancy clinically and radiologically. Diagnosis is made by radiological, histopathological, laboratory-based IgG4 increase and association with other autoimmune diseases. The most important finding here is the radiological findings, which are manifested by diffuse pancreatic enlargement and segmental or diffuse irregularity in the main pancreatic duct. Dramatic response to treoid therapy is also an important marker used in diagnosis.

In some cases that are difficult to identify, clinicians have been best to save the patient from a comprehensive surgical procedure.

Informed Consent: No descriptive information about the patient was included in the written explanations and radiological images. The patient allowed the case report to be presented in the literature.

Authorship Contributions: Idea/Concept: BS,EG, Design: BS, Supervision: BS,EG Data Collection or Processing: BS, Analysis or Interpretation: BS, Literature Search: BS Writing: BS, Critical Review: BS, References And Fundings: -, Materials: -.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial.

REFERENCES

1. Shanbhogue AKP, Fasih N, Surabhi VR, Doherty GP, Shanbhogue DKP, Sethi SK. A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis. Radiographics. 2009;29(4):1003-26.

2. Kwak SW, Kim S, Lee JW, Lee NK, Kim CW, Yi MS, et al. Evaluation of unusual causes of pancreatitis: role of cross-sectional imaging. European journal of radiology. 2009;71(2):296-312.

3. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology. 2004;233(2):345-52.

4. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gut. 2005;54(5):703-9.

5. Özden I, Dizdaroğlu F, Poyanlı A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. Pancreatology. 2005;5(2-3):300-3.

6. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal endoscopy. 2004;60(6):937-44.

7. Yan T, Ke Y, Chen Y, Xu C, Yu C, Li Y. Serological characteristics of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis from pancreatic cancer by using a combination of carbohydrate antigen 19-9, globulin, eosinophils and hemoglobin. PloS one. 2017;12(4):e0174735.

8. Ezaki T, Masuda A, Shiomi H, Nakagawa T, Sofue K, Toyama H, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis with imaging appearance similar to that of malignant cystic tumor. Case reports in gastroenterology. 2019;13(2):265-70.

Presentation ID / Sunum No=87

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4150-1680

Testiküler Mikroçevrede Sertoli Hücresi Kaynaklı Eksozomlar: Moleküler Kargo ve Fonksiyonel Etkiler

Asst. Prof. Dr. Nilgün Öksel[1]

[1]Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
*Corresponding author: Nilgün Öksel

Özet

Spermatogenez, testisin seminifer tübüllerinde spermatogonyal kök hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması sonucunda fonksiyonel spermatozoaların oluşumunu sağlayan kompleks bir süreçtir. Bu sürecin hassas biçimde düzenlenmesi, erkek fertilitesinin ve dolayısıyla türün devamlılığının sağlanması açısından kritik öneme sahiptir. Testiküler mikroçevredeki hücreler ve bu hücreler tarafından salgılanan niş faktörleri, spermatogenezin sürdürülmesi için gerekli karmaşık sinyal ağlarının koordinasyonunda rol oynamaktadır. Sertoli hücreleri, testiküler mikroçevrede germ hücresi gelişimi ve endokrin fonksiyonların koordinasyonunda önemli parakrin düzenleyiciler olarak görev yapmaktadır. Eksozomlar; protein, nükleik asit, lipid ve sinyal moleküllerinden oluşan kargoları hedef hücrelere aktararak hücreler arası iletişimi düzenleyen küçük ekstraselüler veziküllerdir. Eksozomların biyolojik kargolarını degradasyondan koruyarak hedef hücrelere ulaştırabilmesi, testiküler mikroçevrede hücreler arası iletişimin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomlar taşıdıkları özgün moleküler kargolar aracılığıyla spermatogonyal kök hücrelerin ve testiküler somatik hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu eksozomlar, spermatogonyal kök hücrelerde proliferasyon ve farklılaşmanın düzenlenmesi, apoptozun sınırlandırılması ve oksidatif stres yanıtının modülasyonunda rol almaktadır. Eksozomal miRNA'lar, hedef genlerin ekspresyonunu ve ilişkili hücre içi sinyal yolaklarını düzenleyerek bu süreçlere aracılık etmektedir. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomlar aynı zamanda Leydig hücrelerinde steroidogenez, testosteron sentezi ve hücre sağkalımının düzenlenmesine katılmaktadır. Eksozomların moleküler kargosu, kaynak hücrenin fizyolojik ve patolojik durumuna bağlı olarak değişebildiğinden, bu moleküler profiller erkek infertilitesiyle ilişkili mekanizmaların araştırılması ve potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesinde kullanılabilecek bilgiler sağlamaktadır. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların moleküler içeriğinin ve fonksiyonlarının anlaşılması, spermatogenez ve erkek üreme sağlığındaki rollerinin ortaya konması ve erkek infertilitesine yönelik potansiyel tanısal ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sertoli Hücreleri, Eksozomlar, Spermatogonyal Kök Hücreler, Spermatogenez, Erkek İnfertilitesi

Sertoli Cell-Derived Exosomes in the Testicular Microenvironment: Molecular Cargo and Functional Effects

Abstract

Spermatogenesis is a complex process involving the proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells within the seminiferous tubules of the testis, ultimately leading to the formation of functional spermatozoa. Precise regulation of this process is critical for male fertility and, consequently, for the continuity of the species. Cells within the testicular microenvironment and the niche factors they secrete contribute to the coordination of complex signaling networks required for the maintenance of spermatogenesis. Sertoli cells act as important paracrine regulators within the testicular microenvironment, coordinating germ cell development and endocrine functions. Exosomes are small extracellular vesicles that mediate intercellular communication by transferring cargoes comprising proteins, nucleic acids, lipids, and signaling molecules to target cells. Their ability to protect biological cargoes from degradation and deliver them to target cells contributes to the maintenance of intercellular communication within the testicular microenvironment. Sertoli cell-derived exosomes regulate the functions of spermatogonial stem cells and testicular somatic cells through their specific molecular cargoes. These exosomes are involved in regulating spermatogonial stem cell proliferation and differentiation, limiting apoptosis, and modulating responses to oxidative stress. Exosomal miRNAs mediate these processes by regulating the expression of target genes and associated intracellular signaling pathways. Sertoli cell-derived exosomes are also involved in the regulation of steroidogenesis, testosterone synthesis, and cell survival in Leydig cells. Because the molecular cargo of exosomes may vary depending on the physiological and pathological state of their cells of origin, these molecular profiles may provide useful information for investigating mechanisms associated with male infertility and identifying potential biomarkers. Understanding the molecular content and functions of Sertoli cell-derived exosomes is important for elucidating their roles in spermatogenesis and male reproductive health and for developing potential diagnostic and therapeutic approaches to male infertility.

Keywords: Sertoli Cells, Exosomes, Spermatogonial Stem Cells, Spermatogenesis, Male Infertility

Giriş

Erişkin testis, seminifer tübüller ve interstisyel kompartman olmak üzere iki temel anatomik ve işlevsel bölümden oluşmaktadır. Puberte sonrasında seminifer tübüllerde spermatozoa üretimi gerçekleşirken, interstisyel kompartmanda temel olarak steroidogenez gerçekleşmektedir. Seminifer tübüllerin hücresel organizasyonunu, spermatogenezin farklı evrelerindeki germ hücreleri ile bu hücrelerin gelişimini destekleyen Sertoli hücreleri (SH) oluşturmaktadır. Bazal membran üzerinde konumlanan Sertoli hücreleri, gelişmekte olan germ hücrelerine yapısal ve metabolik destek sağlamakta ve spermatogonyal kök hücre nişinin temel somatik bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Sertoli hücrelerinin işlevi yalnızca fiziksel destekle sınırlı değildir; salgıladıkları hormonlar, büyüme faktörleri, parakrin/otokrin faktörler ve hücre dışı veziküller aracılığıyla testiküler hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemektedir.[1,2]

Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar kan-testis bariyerinin (BTB) yapısal temelini oluşturmakta ve seminifer epiteli bazal ve adluminal kompartmanlara ayırmaktadır. Bu organizasyon, germ hücrelerinin immünolojik olarak korunmasına, iyonik ve hormonal mikroçevrenin sürdürülmesine ve spermatogenezin farklı evrelerinin uygun koşullarda ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. [1-3]

Eksozomlar, hücreler arası iletişime aracılık eden küçük ekstraselüler veziküllerdir. Protein, lipid ve nükleik asitler başta olmak üzere çeşitli biyolojik molekülleri taşımaları, moleküler içeriklerinin köken aldıkları hücrenin fizyolojik durumunu yansıtabilmesi ve bu kargoları hedef hücrelere aktarabilmeleri, eksozomlara hücreler arası sinyal iletiminde önemli bir işlev kazandırmaktadır. Erkek üreme sisteminde bu veziküler iletişim, testiküler mikroçevreyi oluşturan hücreler arasındaki moleküler etkileşimin düzenlenmesinde yer almaktadır.[3,4]

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomlar, Sertoli hücreleri ile çevrelerindeki germ ve somatik hücreler arasında moleküler bilgi aktarımına aracılık etmektedir. Taşıdıkları miRNA, protein ve diğer biyolojik moleküller, hedef hücrelerde gen ekspresyonu ve hücre içi sinyal mekanizmalarını etkileyerek proliferasyon, farklılaşma, hücre sağkalımı, apoptoz ve steroidogenez gibi süreçlerin düzenlenmesine katılabilmektedir. [2,3]

1. Sertoli Hücreleri ve Testiküler Mikroçevredeki Rolleri

Sertoli hücreleri, seminifer epitelde yer alan uzun, kolumnar somatik hücrelerdir. Tübüler bazal membran üzerinde konumlanan bu hücrelerin sitoplazmik uzantıları tübül lümenine doğru uzanmakta ve gelişmekte olan germ hücreleriyle yakın ilişki kurmaktadır. Dinamik morfolojik yapıları sayesinde spermatogenezin farklı evrelerinin gereksinimlerine uyum sağlayarak farklı işlevler üstlenebilmektedir. Sertoli hücrelerinin toplam sayısı erişkinlik öncesi dönemde belirlenmekte ve proliferasyon yalnızca immatür Sertoli hücrelerinde gerçekleşmektedir. Erişkin dönemde testis büyüklüğü ve günlük sperm üretim kapasitesi Sertoli hücrelerinin sayısıyla yakından ilişkilidir. Bu ilişki, her bir Sertoli hücresinin destekleyebileceği germ hücresi sayısının sınırlı olmasından kaynaklanmaktadır.[1]

Sertoli hücrelerinin işlevleri germ hücrelerine sağladıkları yapısal ve metabolik destekle sınırlı değildir. Bu hücreler ekstraselüler matriks bileşenleri, serüloplazmin, transferrin, büyüme faktörleri ve somatomedinler gibi çok sayıda ürün salgılayarak Sertoli hücresi–germ hücresi etkileşimlerinin düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Ayrıca IGF1, FGF2, TGF'ler, IL1, PDGF, inhibin, aktivin, östrojen, DHH ve Notch ligandları ile kit ligandı gibi çeşitli faktörler aracılığıyla Leydig hücrelerinin gelişimini ve peritübüler miyoid hücrelerin farklılaşmasını düzenlemektedir. Sertoli hücrelerinden salgılanan immünomodülatör faktörler ise interstisyel immün hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Sertoli hücreleri testiküler vaskülarizasyon açısından da önemli işlevlere sahiptir. Sertoli hücrelerinin ortadan kaldırıldığı testislerde toplam vasküler hacim, vasküler dallanma ve mikrodamar sayısında azalma meydana gelmektedir.[4,5]

Sertoli hücreleri, gelişmekte olan germ hücreleriyle ve birbirleriyle farklı hücre-hücre bağlantıları aracılığıyla yapısal ve fonksiyonel ilişkiler kurmaktadır. Sertoli hücreleri ile germ hücreleri arasında gap junctionlar, ektoplazmik özelleşmeler ve dezmozomlar bulunmaktadır. Gap junctionlar, iyonların ve küçük moleküllerin aktarımı yoluyla hücreler arası iletişime katkı sağlarken, ektoplazmik özelleşmeler ve dezmozomlar stabil hücresel bağlantıların sürdürülmesini sağlayarak immatür germ hücrelerinin seminifer epitelden ayrılmasını önlemektedir. Sertoli hücrelerinin kendi aralarında oluşturdukları sıkı bağlantılar (*tight junction*) ise kan-testis bariyerinin (BTB) yapısal temelini oluşturmakta ve seminifer epiteli bazal ve adluminal olmak üzere iki kompartmana ayırmaktadır. Bazal kompartmanda spermatogonyumlar ve preleptoten spermatositler gibi erken evre germ hücreleri bulunurken, adluminal kompartmanda mayotik germ hücreleri (leptoten, zigoten ve pakiten spermatositler) ile post-mayotik germ hücreleri (yuvarlak ve uzamış spermatidler) yer almaktadır. Bazal ve adluminal kompartmanlar arasında büyük moleküllerin geçişini sınırlandıran BTB; iyon homeostazının sağlanması, uygun testosteron konsantrasyonunun korunması ve immün ayrıcalıklı testiküler mikroçevrenin sürdürülmesi gibi spermatogenez için gerekli fizyolojik koşulların oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır. BTB'nin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunması, spermatogonyal kök hücre nişinin ve spermatogenezin devamlılığının sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.[2,6]

2. Sertoli Hücresi Kaynaklı Eksozomlar

Ekstraselüler veziküller (EV), hücreler tarafından hücre dışı ortama salgılanan ve taşıdıkları biyolojik bileşenler aracılığıyla hücreler arası iletişime katılan heterojen membranöz yapılardır. EV'ler; apoptotik cisimcikler, mikroveziküller ve eksozomlar olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. Eksozomlar, yaklaşık 30–150 nm çapında, endositik yolaktan köken alan ve çeşitli hücre popülasyonları tarafından salgılanan küçük ekstraselüler veziküllerdir. Eksozomlar; proteinler, RNA'lar, DNA fragmanları, lipidler, biyometabolitler ve çeşitli sinyal moleküllerinden oluşan zengin bir moleküler kargo taşımaktadır. Eksozomlar, taşıdıkları kargoyu degradasyondan koruyabilmekte, stabilitesini

artırabilmekte ve belirli hücre veya dokulara hedeflendirilmiş taşınmasını destekleyebilmektedir. Bu moleküler içerik, köken aldıkları hücrenin fizyolojik durumunu yansıtmakta ve eksozomların hedef hücrelerde oluşturduğu biyolojik etkilerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Taşıdıkları kargoyu hedef hücrelere aktarabilmeleri sayesinde eksozomlar, hücreler arası iletişim, immün modülasyon ve genetik materyalin aktarımı gibi farklı biyolojik süreçlerde işlev görmektedir [1,2,7].

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomlar, taşıdıkları protein, miRNA ve diğer biyolojik kargolar aracılığıyla testiküler mikroçevrede hücreler arası iletişime aracılık etmektedir. Bu eksozomlar, spermatogonyal kök hücrelerin (SKH) proliferasyon ve farklılaşma süreçlerini düzenlemekte ve testiküler somatik hücrelerin fonksiyonlarının etkin biçimde sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle miRNA'lar, düzenleyici sinyallere yanıt vererek spermatogenezi destekleyen farklı yolaklarda görev alan mRNA ve proteinlerin ekspresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.[7]

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların spermatogonyal hücreler tarafından internalizasyonu, SKH proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki etkileri ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmalar, fizyolojik koşullarda ve farklı deneysel hasar modellerinde in vitro ve in vivo olarak araştırılmıştır.[8-13]

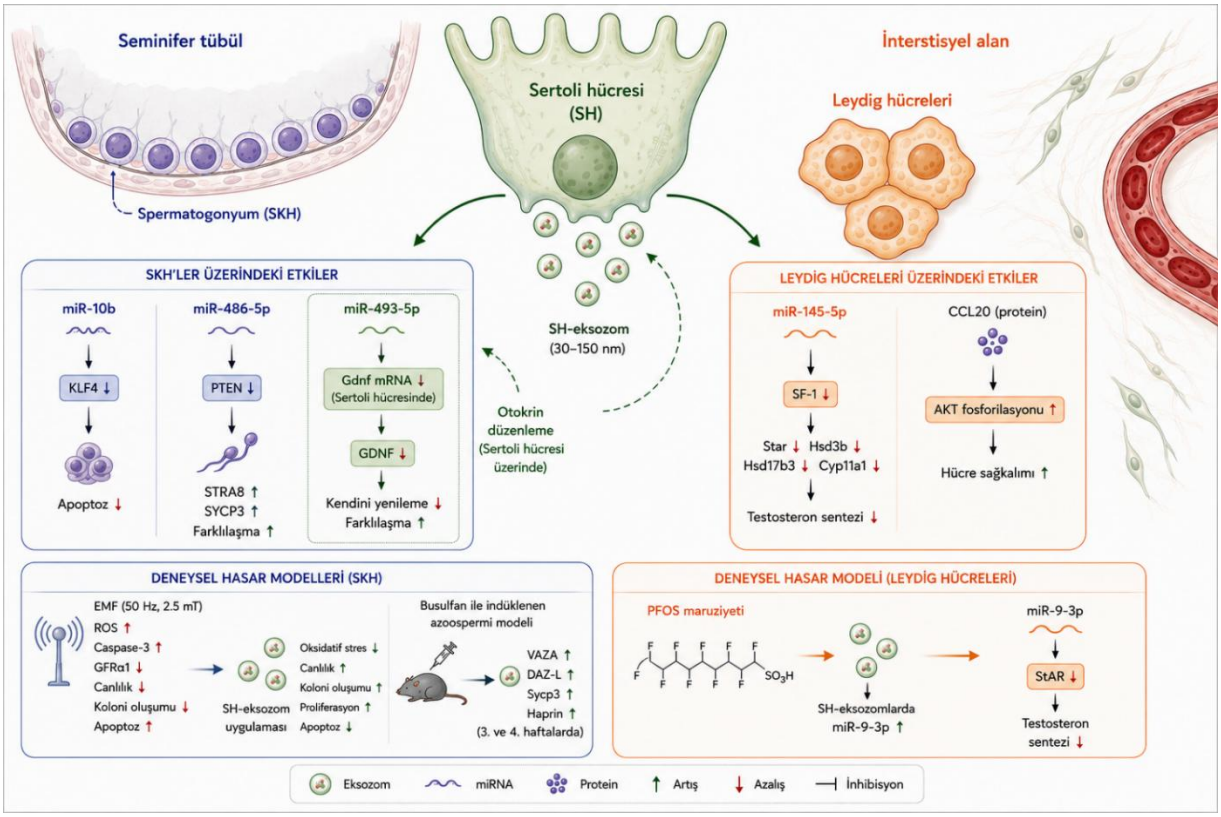
Bir haftalık domuz testislerinden izole edilen spermatogonyumlarda Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların internalize edildiği ve Sertoli hücrelerinden eksozom salınımının GW4869 ile inhibe edilmesi sonucunda spermatogonyal proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir.[8]

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların spermatogonyal hücreler üzerindeki düzenleyici etkilerinde eksozomal miRNA kargosunun önemli bir yere sahip olduğu ve eksozomal miRNA'ların spermatogonyal hücreler üzerindeki etkilerinin, spesifik hedef genlerin ekspresyonunun düzenlenmesi aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların SSC kültürlerine uygulanmasının ardından, farklılaşma ile ilişkili STRA8 ekspresyonunda artış, SKH'nin undiferansiye durumunun sürdürülmesiyle ilişkili ID4 ve GFRA1 ekspresyonlarında ise azalma saptanmıştır. Bunun yanı sıra PLZF ve germ hücresi belirteci MVH ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, eksozomal miR-493-5p'nin Sertoli hücrelerinde Gdnf mRNA'yı baskılayarak GDNF ekspresyonunu otokrin olarak düzenlediği ve bu mekanizmanın SKH kendini yenileme ve farklılaşma dengesinin düzenlenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[9] Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların moleküler kargosunun incelendiği çalışmada, 5–7 günlük ICR farelerden izole edilen primer Sertoli hücrelerinde 1016, bu hücrelerden elde edilen eksozomlarda ise 556 miRNA saptanmış ve 294 miRNA'nın Sertoli hücreleri ile eksozomlar arasında farklı düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir. Sertoli hücrelerine özgü 57 miRNA ve 1 tsRNA belirlenirken, 14 miRNA ve 1 tsRNA'nın yalnızca eksozomlarda eksprese edildiği saptanmıştır. Ayrıca, eksozomlarda yüksek düzeyde bulunan miRNA'lardan miR-10b'nin hedef geni KLF4'ün ekspresyonunu baskılayarak hem primer spermatogonyumlarda hem de C18-4 hücre hattında spermatogonyal apoptozu azalttığı gösterilmiştir.[10]. Yirmi bir günlük farelerin testislerinden izole edilen primer Sertoli hücrelerinden elde edilen eksozomların, altı günlük farelerden izole edilen primer SKH'lerle etkileşiminin incelendiği çalışmada miR-486-5p'nin Sertoli hücrelerinde ve eksozomlarında zengin olduğu belirlenmiştir. Eksozomlarla SKH'lere aktarılan miR-486-5p'nin , Pten mRNA'sının 3′UTR bölgesini hedefleyerek PTEN ekspresyonunu azaltarak STRA8 ve SYCP3 ekspresyonunda artış ile SKH farklılaşmasını desteklediği ve eksozom aracılı miR-486-5p transferinin engellenmesinin SKH farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.[11]

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların SKH fonksiyonlarının korunmasındaki etkileri, farklı deneysel hasar koşullarında değerlendirilmiştir. 3–6 günlük neonatal NMRI erkek farelerin testislerinden izole edilen primer SKH ve Sertoli hücreleriyle gerçekleştirilen çalışmada, SKH'ler 50 Hz ve 2.5 mT elektromanyetik alana (EMF) maruz bırakılmıştır. EMF maruziyetinin SKH'lerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimini ve Caspase-3 ekspresyonunu artırdığı; katalaz ve GFRα1 ekspresyonu ile hücre canlılığı ve koloni oluşumunu azalttığı ve apoptozu artırdığı gösterilmiştir. Normal Sertoli hücrelerinden elde edilen eksozomların uygulanması ise oksidatif stresi azaltarak SKH canlılığı, koloni oluşumu ve proliferasyonunu artırmış ve apoptozu azaltmıştır.[12] Fare testislerinden izole edilen primer Sertoli hücrelerinden elde edilen eksozomlar, busulfan ile oluşturulan azoospermi modelindeki erişkin farelerin testislerinden izole edilen primer SKH'lere uygulandığında, üçüncü ve dördüncü haftalarda VAZA, DAZ-L, Sycp3 ve Haprin gen ekspresyonlarının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir.[13]

Sertoli hücreleri, testiste Leydig hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır[14–16]. Liang ve ark., farklı gelişim evrelerindeki Sertoli hücrelerinin miRNA ekspresyon profillerini karşılaştırmış ve miR-145-5p ekspresyonunun en yüksek düzeyde immatür Sertoli hücrelerinde bulunduğunu belirlemiştir. İmmatür Sertoli ve Leydig hücrelerinin 3 haftalık, erişkin Sertoli ve Leydig hücrelerinin ise 8 haftalık erkek C57BL/6 farelerin testislerinden izole edildiği çalışmada, immatür Sertoli hücrelerinden salınan eksozomların miR-145-5p'yi Leydig hücrelerine aktardığı gösterilmiştir. Leydig hücrelerine aktarılan miR-145-5p'nin steroidojenik genlerin transkripsiyonunda görev alan steroidogenic factor-1'i (SF-1) doğrudan hedefleyerek ekspresyonunu baskıladığı; buna bağlı olarak Star, Hsd3b, Hsd17b3 ve Cyp11a1 ekspresyonlarının azaldığı, lipid damlacıklarının birikiminin arttığı ve testosteron sentezinin inhibe edildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, Sertoli hücresi kaynaklı eksozomal miR-145-5p'nin Leydig hücre fonksiyonlarının ve steroidogenezin düzenlenmesindeki rolünü ortaya koyarken, miR-145-5p'nin puberte döneminde erkek hipogonadizmiyle ilişkili gelişimsel bozuklukların belirlenmesinde potansiyel bir tanısal biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir.[14] Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların Leydig hücreleri üzerindeki etkilerinin *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirildiği bir çalışmada, 20 günlük Sprague–Dawley sıçanlardan izole edilen primer Sertoli hücrelerinden elde edilen eksozomlar, 90 günlük erişkin Sprague–Dawley sıçanlardan izole edilen primer Leydig hücrelerine uygulanmıştır. İn vitro koşullarda eksozomların Leydig hücreleri tarafından internalize edildiği ve hücre sağkalımını artırdığı ve *in vivo* olarak testiküler interstisyel alana uygulanan eksozomların Leydig hücreleri tarafından internalize edildiği gösterilmiştir. Efferent kanala enjekte edilen eksozomların hem seminifer tübüllerde hem de interstisyel alanda saptanması, eksozomların kan-testis bariyerini geçerek seminifer tübüllerden interstisyel alana ulaşabildiğini göstermiştir. Ayrıca, Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların Leydig hücrelerinde Ccl20 mRNA ve protein düzeylerini artırdığı ve CCL20 aracılığıyla AKT fosforilasyonunu indükleyerek Leydig hücre sağkalımını desteklediği ortaya konmuştur.[15]

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların Leydig hücreleri üzerindeki düzenleyici etkileri, steroidogenezin bozulduğu deneysel hasar koşullarında değerlendirilmiştir. Perflorooktan sülfonatın (PFOS) testosteron biyosentezi üzerindeki etkilerinde Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların rolünün araştırıldığı bir çalışmada, erkek farelere PFOS uygulanması sonucunda sperm sayısı ve testosteron düzeylerinde azalma ile birlikte testiküler hasar gözlenmiştir. İn vitro koşullarda PFOS maruziyetinin Sertoli hücrelerinde ve bu hücrelerden salınan eksozomlarda miR-9-3p düzeyini artırdığı, artan eksozomal miR-9-3p'nin ise 4 haftalık farelerden elde edilen primer Leydig hücrelerinde Star genini doğrudan hedefleyerek StAR ekspresyonunu ve testosteron sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların veya miR-9-3p'nin inhibisyonu, PFOS maruziyetine bağlı StAR ekspresyonu ve testosteron sekresyonundaki azalmayı hafifletmiştir.[16]



Şekil 1. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların testiküler mikroçevrede spermatogonyal kök hücreler ve Leydig hücreleriyle etkileşimleri ve fizyolojik ve deneysel hasar koşullarında ilişkili moleküler mekanizmalar (Yapay zeka ile oluşturulmuş ve yazar tarafından düzenlenmiştir).

Tablo 1. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların spermatogonyal kök hücreler ve Leydig hücreleri üzerindeki etkileri ve ilişkili moleküler mekanizmalar

Sertoli hücresi / model	**Hedef hücre / model**	**Eksozomal kargo / mekanizma**	**Temel bulgu**	**Referans**
Fare Sertoli hücresi kaynaklı eksozomlar	1 haftalık domuz spermatogonyumları	Eksozom salınımının GW4869 ile inhibisyonu	Eksozom internalizasyonu; inhibisyon sonrası spermatogonyal proliferasyon ↓	8
Postnatal 5 günlük fare primer Sertoli hücreleri	Postnatal 5 günlük fare primer SKH'leri	miR-493-5p → Gdnf mRNA↓ → GDNF düzenlenmesi; otokrin mekanizma	STRA8↑, ID4↓, GFRA1↓, PLZF↑, MVH↑; GDNF aracılı SKH kendini yenilenme–farklılaşma dengesinin düzenlenmesi	9
5–7 günlük ICR fare primer Sertoli hücreleri	Primer spermatogonyumlar ve C18-4 hücreleri	miR-10b → KLF4↓	556 eksozomal miRNA; miR-10b aracılı spermatogonyal apoptoz ↓	10
21 günlük fare primer	6 günlük fare primer SKH'leri	miR-486-5p → PTEN↓	STRA8↑, SYCP3↑ → SKH farklılaşması↑; miR-486-5p	11

Sertoli hücresi / model	Hedef hücre / model	Eksozomal kargo / mekanizma	Temel bulgu	Referans
Sertoli hücreleri			transferinin inhibisyonu → farklılaşma↓	
3–6 günlük neonatal NMRI fare primer Sertoli hücreleri	Primer SKH'ler; 50 Hz, 2.5 mT EMF	Oksidatif stres/ROS	EMF: ROS↑, Caspase-3↑, GFRα1↓, canlılık↓, koloni oluşumu↓, apoptoz↑; eksozom uygulaması: oksidatif stres↓, canlılık/proliferasyon/koloni oluşumu↑, apoptoz↓	12
Fare primer Sertoli hücreleri	Busulfan-azoospermi modelinden izole edilen erişkin fare primer SKH'leri	Spesifik eksozomal miRNA tanımlanmamış	3. ve 4. haftalarda VAZA↑, DAZ-L↑, Sycp3↑, Haprin↑	13
3 haftalık immatür ve 8 haftalık erişkin C57BL/6 fare primer Sertoli hücreleri	Primer Leydig hücreleri	miR-145-5p → SF-1↓	Star↓, Hsd3b↓, Hsd17b3↓, Cyp11a1↓ → testosteron sentezi↓	14
20 günlük Sprague–Dawley sıçan primer Sertoli hücreleri	90 günlük erişkin sıçan primer Leydig hücreleri; *in vivo* sıçan modeli	CCL20 → AKT fosforilasyonu↑	Leydig hücrelerinde internalizasyon ve sağkalım↑; seminifer tübül–interstisyel alan arasında eksozom geçişi	15
Fare Sertoli hücreleri; PFOS maruziyeti	4 haftalık fare primer Leydig hücreleri	miR-9-3p → StAR↓	Testosteron sekresyonu↓; eksozom/miR-9-3p inhibisyonu → PFOS etkisinin azalması	16

3. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomlar, taşıdıkları miRNA, protein ve diğer biyoaktif moleküller aracılığıyla testiküler mikroçevrede hücreler arası iletişimin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Mevcut çalışmalar, bu eksozomların spermatogonyal hücreler tarafından internalize edildiğini, SKH proliferasyonu ve farklılaşması üzerinde etkili olduğunu ve bu etkilerin miRNA'lar ile bunların hedef genleri arasındaki özgün moleküler mekanizmalar aracılığıyla düzenlendiğini göstermektedir. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların etkileri germ hücreleriyle sınırlı olmayıp, Leydig hücrelerinin sağkalımı ve steroidogenezinin düzenlenmesini de kapsamaktadır. Ayrıca farklı deneysel hasar koşullarında elde edilen bulgular, eksozomal kargonun hücresel stres yanıtı, germ hücresi gelişimi ve testosteron biyosentezindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır[8-16].

Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların moleküler içeriğinin kaynak hücrenin gelişimsel ve fizyolojik durumuna göre değişebilmesi, bu veziküllerin erkek üreme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılmasına yönelik araştırmalara temel oluşturmaktadır. Eksozomal miRNA'ların ve ilişkili hedef genlerin tanımlanması, spermatogenez bozukluklarının altında yatan moleküler mekanizmaların açıklanmasına katkı sağlarken, erkek infertilitesine yönelik yeni tanısal ve terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından da önem taşımaktadır. Bununla birlikte, mevcut bulguların

büyük ölçüde hücre kültürü ve deney hayvanı çalışmalarına dayanması, Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların klinik kullanım potansiyelinin değerlendirilmesi için daha kapsamlı preklinik ve klinik çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir[1,3].

Eksozom temelli yaklaşımların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için izolasyon, saflaştırma ve karakterizasyon yöntemlerinin standardizasyonu; uygun doz, uygulama zamanı ve uygulama yolunun belirlenmesi; depolama stabilitesi, biyogüvenlilik ve uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Sertoli hücresi kaynaklı eksozomların moleküler özelliklerinin ve testiküler mikroçevredeki hücresel etkileşimlerinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulması, spermatogenezin düzenlenmesine ilişkin mekanizmaların anlaşılmasına ve erkek infertilitesine yönelik yeni tanısal ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.[7]

4. Kaynaklar

1. Amiri N, Mohammadi P, Allahgholi A, Salek F, Amini E. The potential of sertoli cells (SCs) derived exosomes and its therapeutic efficacy in male reproductive disorders. *Life Sci*. 2023;312:121251. doi:10.1016/j.lfs.2022.121251
2. Miyaso H, Ogawa Y, Itoh M. Microenvironment for spermatogenesis and sperm maturation. *Histochem Cell Biol*. 2022;157(3):273-285. doi:10.1007/s00418-021-02071-z
3. Mohammadi A, Shabani R, Bashiri Z, Rafiei S, Asgari H, Koruji M. Therapeutic potential of exosomes in spermatogenesis regulation and male infertility. Biol Cell. 2024;116(6):e2300127. doi:10.1111/boc.202300127
4. Feng X, Tian J, Han S, et al. Sertoli cells as a hub in testicular development and male reproductive. Front Cell Dev Biol. 2025;13:1693878. Published 2025 Dec 10. doi:10.3389/fcell.2025.1693878
5. Ma Y, Ma QW, Sun Y, Chen XF. The emerging role of extracellular vesicles in the testis. *Hum Reprod*. 2023;38(3):334-351. doi:10.1093/humrep/dead015
6. Sultana T, Sutovsky P. A concise overview of mammalian spermatogenesis. *Syst Biol Reprod Med*. 2026;72(1):3-22. doi:10.1080/19396368.2025.2593339
7. Walker WH. Regulation of mammalian spermatogenesis by miRNAs. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;121:24-31. doi:10.1016/j.semcdb.2021.05.009
8. Thiageswaran S, Steele H, Voigt AL, Dobrinski I. A Role for Exchange of Extracellular Vesicles in Porcine Spermatogonial Co-Culture. Int J Mol Sci. 2022;23(9):4535. Published 2022 Apr 20. doi:10.3390/ijms23094535
9. Tian H, Wang X, Li X, Song W, Mi J, Zou K. Regulation of spermatogonial stem cell differentiation by Sertoli cells-derived exosomes through paracrine and autocrine signaling. J Cell Physiol. 2024;239(4):e31202. doi:10.1002/jcp.31202
10. Gao H, Cao H, Li Z, et al. Exosome-derived Small RNAs in mouse Sertoli cells inhibit spermatogonial apoptosis. *Theriogenology*. 2023;200:155-167. doi:10.1016/j.theriogenology.2023.02.011
11. Li Q, Li H, Liang J, et al. Sertoli cell-derived exosomal MicroRNA-486-5p regulates differentiation of spermatogonial stem cell through PTEN in mice. *J Cell Mol Med*. 2021;25(8):3950-3962. doi:10.1111/jcmm.16347
12. Salek F, Baharara J, Shahrokhabadi KN, Amini E. The guardians of germ cells; Sertoli-derived exosomes against electromagnetic field-induced oxidative stress in mouse spermatogonial stem cells. *Theriogenology*. 2021;173:112-122. doi:10.1016/j.theriogenology.2021.08.001
13. Dashti F, Moghaddaszadeh-Ahrabi S, Maleki M, Firouzi-Amoudizaj F. The effect of Sertoli cell exosomes on spermatogonia stem cells differentiation. *Bioimpacts*. 2025;15:30801. Published 2025 Jul 1. doi:10.34172/bi.30801
14. Liang J, Li H, Mei J, et al. Sertoli cell-derived exosome-mediated transfer of miR-145-5p inhibits Leydig cell steroidogenesis by targeting steroidogenic factor 1. *FASEB J*. 2021;35(6):e21660. doi:10.1096/fj.202002589RRRR
15. Ma Y, Zhou Y, Zou SS, Sun Y, Chen XF. Exosomes released from Sertoli cells contribute to the survival of Leydig cells through CCL20 in rats. *Mol Hum Reprod*. 2022;28(2):gaac002. doi:10.1093/molehr/gaac002

16. Huang J, Ren H, Chen A, et al. Perfluorooctane sulfonate induces suppression of testosterone biosynthesis via Sertoli cell-derived exosomal/miR-9-3p downregulating StAR expression in Leydig cells. *Environ Pollut*. 2022;301:118960. doi:10.1016/j.envpol.2022.118960

Not: Bu bölümün hazırlanma sürecinde dil düzenlemesi ve görsel taslakların oluşturulması amacıyla yapay zeka destekli araçlardan yararlanılmıştır. Metinde sunulan bilimsel değerlendirmeler, yorumlar ve içerik doğruluğuna ilişkin tüm sorumluluk yazara aittir.

Presentation ID / Sunum No=138

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8063-8060

The Role of Curcumin in Modulating Autophagy in Neuroblastoma Cells

Assoc. Prof. Dr. Işıl Aydemir[1], Assoc. Prof. Dr. İbrahim Yılmaz[2], Research Assistant Emre Çetindağ[3], Prof. Dr. Hanefi Özbek[4]

[1]Uşak University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Uşak, Turkey

[2] Republic of Turkey, Ministry of Health, Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu City Hospital, Unit of Pharmacovigilance, Tekirdağ, Turkey

[3]Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Niğde, Turkey

[4]İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Turkey

Abstract

Neuroblastoma is a pediatric malignancy arising from the developing sympathetic nervous system and represents one of the most common extracranial solid tumors in children. Despite significant advances in treatment, high-risk neuroblastoma remains a major therapeutic challenge. Therefore, understanding the cellular mechanisms involved in neuroblastoma survival and identifying novel therapeutic agents are of considerable interest. Curcumin, a bioactive compound derived from *Curcuma longa*, has attracted considerable attention due to its potential anticancer properties, including its ability to modulate autophagy and cellular survival pathways. The aim of this study was to investigate the effects of curcumin on autophagy and cell survival in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. SH-SY5Y cells were treated with 10 and 50 µM curcumin for 24 and 48 h. Cell viability was assessed using the MTT assay. ATG5 levels, as a marker of autophagy, were determined using an ELISA kit. The effects of low- and high-dose curcumin were statistically evaluated. High-dose curcumin significantly reduced cell viability. Consistently, treatment with 50 µM curcumin significantly increased ATG5 levels, suggesting enhanced autophagic activity. Notably, ATG5 levels were significantly higher following 48 h of curcumin treatment than after 24 h of treatment. Our findings suggest that high-dose curcumin induces cell death in SH-SY5Y cells, with autophagy potentially contributing to this process. Further investigation of the underlying molecular mechanisms of curcumin-mediated autophagy modulation is warranted to elucidate its contribution to curcumin-induced cell death and to assess its potential as an adjuvant therapeutic strategy in neuroblastoma.

Keywords: Autophagy, cell survival, curcumin, neuroblastoma.

Introduction

Neuroblastoma is an embryonal malignancy arising from neural crest-derived cells of the developing sympathetic nervous system and is one of the most common extracranial solid tumors in children.[1] It predominantly affects young children, with approximately 90% of cases diagnosed before the age of 5 years. Neuroblastoma exhibits remarkable clinical, histopathological, and molecular heterogeneity, resulting in a broad spectrum of disease ranging from spontaneous regression to aggressive metastatic disease. Its clinical and biological complexity highlights the need for a better understanding of the molecular mechanisms underlying neuroblastoma development, progression, and therapeutic resistance.[2,3]

Curcumin (diferuloylmethane) is a naturally occurring polyphenolic compound derived from the rhizome of *Curcuma longa* (turmeric), which has been widely used as a spice and in traditional medicine for centuries.[4] It exhibits a broad range of biological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory, neuroprotective, and antitumor effects. Due to its potential anticancer properties, curcumin has been extensively investigated as a promising therapeutic agent in various cancer types. Its anticancer effects are mediated through the modulation of multiple molecular signaling pathways involved in cell proliferation, cell cycle regulation, apoptosis, and other cellular processes.[4-6]

Autophagy is one of the mechanisms involved in cell death. It is a conserved intracellular degradation and recycling process that maintains cellular homeostasis by delivering damaged proteins and organelles to lysosomes for degradation.[7,8] It is activated in response to various cellular stresses, including nutrient deprivation and oxidative damage, and contributes to cellular adaptation and survival. Autophagy is regulated by autophagy-related (ATG) proteins, which coordinate the formation and maturation of autophagosomes. Increasing evidence indicates that dysregulated autophagy plays a complex role in cancer, contributing to both tumor cell survival and death as well as influencing tumor progression and therapeutic response.[8,9] The aim of this study was to evaluate the effects of curcumin on cell survival and autophagy in SH-SY5Y neuroblastoma cells by assessing ATG5 levels.

Materials And Methods

Cell Culture

SH-SY5Y human neuroblastoma cell line was purchased from Şap Institute, Ankara, Turkey, and cells were cultured in Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM):F12 media (Biowest, France) containing with 10 % fetal bovine serum (Biowest, France), 200 mM L-glutamine (Biowest, France) and 0.1 % gentamicine (Biowest, France) at 37 °C in a 80% humidified incubator containing 5% CO_2. The culture medium was renewed every two days, and the experiments were performed when the cells reached approximately 90% confluency.

Cell Viability Assay

The cell viability was examined using 3-(4,5-dimethylthiazol-2-y1)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Serva, Germany) method. Cells were cultured into 96-well plates at a density of 4.5×10^3 cells/well and allowed to reach approximately 80–90% confluency. Subsequently, cells were exposed to curcumin at concentrations of 0, 5, 10, 25, 50, and 100 µM for 24 or 48 h. Following treatment, the culture medium was removed, and 10 µL of 12 mM MTT stock solution diluted in 100 µL of fresh culture medium was added to each well. The cells were then incubated at 37°C for 4 h. After incubation, the medium containing MTT was removed, and DMSO (A3672, AppliChem, Darmstadt, Germany) was added to each well to dissolve the formed formazan crystals. Absorbance was subsequently measured at 570 nm using an EPOCH2 UV–visible microplate reader (BioTek, USA). The cell viability assay was performed in three independent experiments.[10]

ELISA Assay

ATG5 protein levels were quantified using commercially available Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit (MyBiosource, USA) according to the manufacturer's instructions. SH-SY5Y cells were seeded in 6-well plates at a density of 5×10^5 cells/well and exposed to curcumin at concentrations of 0, 10, and 50 µM for 24 and 48 h. These concentrations were selected to evaluate differences in ATG5 expression between control and curcumin treatment groups. Following treatment, cell lysates were prepared according to the manufacturer's protocol. ATG5 levels were determined based on the colorimetric reaction generated by the ELISA assay, and absorbance was measured at 450 nm using a microplate reader. The obtained absorbance values were used for comparison among experimental groups, followed by statistical analysis.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Tukey–Kramer multiple comparison test. Data are presented as mean ± standard deviation (SD). A p-value of ≤0.05 was considered indicative of statistical significance.[10]

Results

Cell Viability

The effect of curcumin on SH-SY5Y cell viability was evaluated using the MTT assay after 24 and 48 h of treatment (Figure 1). Curcumin treatment resulted in a concentration-dependent reduction in cell viability compared with the control group. At 24 h, cell viability progressively decreased with increasing concentrations of curcumin, with values of 1,53 ± 0,28, 0,86 ± 0,16, 0,76 ± 0,17, 0,57 ± 0,15, and 0,43 ± 0,12 observed at 5, 10, 25, 50, and 100 µM, respectively, compared with 1,76 ± 0,25 in the control group. Similarly, after 48 h of treatment, cell viability decreased from 1,64 ± 0,21 in the control group to 1,37 ± 0,18, 1,01 ± 0,14, 0,81 ± 0,11, 0,63 ± 0,13, and 0,35 ± 0,12 at 5, 10, 25, 50, and 100 µM curcumin, respectively.

Curcumin reduced SH-SY5Y cell viability in a concentration-dependent manner at both time points. The most pronounced reduction in cell viability was observed following treatment with 100 µM curcumin, particularly after 48 h. These findings suggest that increasing concentrations of curcumin exert a cytotoxic effect on SH-SY5Y cells, with the effect becoming more evident at higher concentrations and following prolonged treatment.

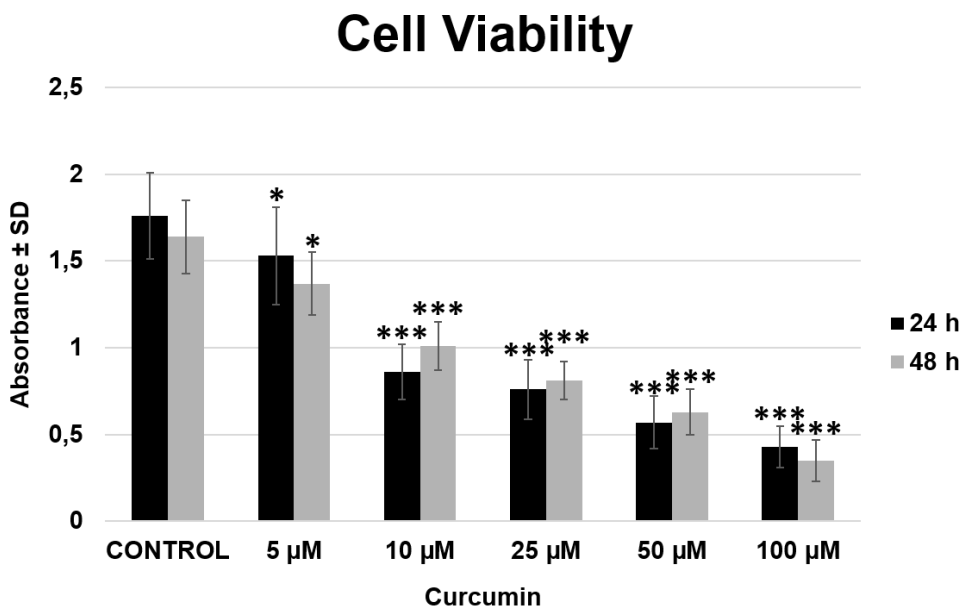


Figure 1. Assessment of SH-SY5Y cell viability after exposure to increasing concentrations of curcumin for 24 and 48 h using the MTT assay. **p<0.05 and ***P < 0.001 vs. control group.*

Level of ATG5 protein

ELISA analysis revealed that curcumin treatment increased ATG5 levels in SH-SY5Y cells in a concentration-dependent manner (Figure 2). At 24 h, the control group exhibited an ATG5 level of 0,24 ± 0,05 ng/ml, whereas treatment with 10 µM and 50 µM curcumin increased the values to 0,51 ± 0,058 ng/ml and 0,88 ± 0,07 ng/ml, respectively. A similar pattern was observed following 48 h of treatment, with ATG5 levels of 0,28 ± 0,056 ng/ml in the control group, 0,50 ± 0,06 ng/ml following treatment with 10 µM curcumin, and 0,91 ± 0,076 ng/ml following treatment with 50 µM curcumin (***p<0.001).

Overall, curcumin treatment markedly increased ATG5 levels compared with the untreated control group at both time points. The highest ATG5 levels were detected in the 50 µM curcumin group at both 24 h (0,88 ± 0,07 ng/ml) and 48 h (0,91 ± 0,076 ng/ml). The slight increase observed at 48 h compared with 24 h in the 50 µM group suggests that prolonged exposure may further enhance ATG5 expression. These findings indicate that curcumin may promote autophagy-related responses in SH-SY5Y cells, as reflected by the increased ATG5 levels.

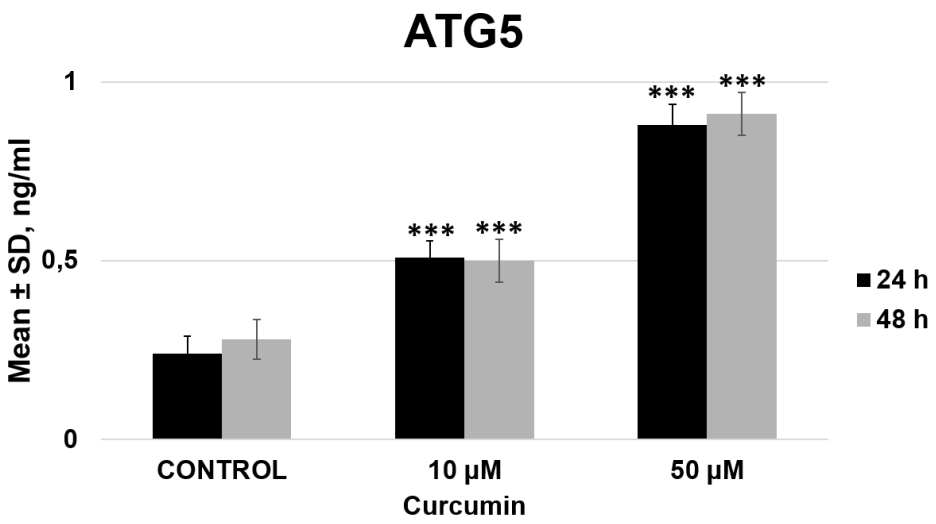


Figure 2. Curcumin-induced changes in the protein expression of the autophagy-related marker ATG5 in SH-SY5Y human neuroblastoma cells after 24 and 48 h of treatment. Results are expressed as mean ± standard deviation (SD). ****P < 0.001 vs. control group.*

Discussion

In the present study, we demonstrated that curcumin treatment reduced the viability of SH-SY5Y human neuroblastoma cells in a concentration- and time-dependent manner. In parallel with the reduction in cell viability, curcumin treatment increased the protein level of ATG5, an essential component of the autophagic machinery. These findings suggest that the cytotoxic effect of curcumin in SH-SY5Y cells may be associated with the activation of autophagy-related cellular responses.

Autophagy is a highly conserved intracellular degradation process that maintains cellular homeostasis by removing damaged proteins and organelles and recycling their components. Although basal autophagy generally promotes cell survival under physiological and stress conditions, excessive or dysregulated autophagy may contribute to cell death depending on the cellular context.[11] The dual role of autophagy in cancer is particularly important, as autophagy may either promote tumor cell survival or contribute to tumor suppression and cell death depending on the tumor type, genetic background, and intensity of cellular stress.[12] Therefore, modulation of autophagy has been proposed as one of the mechanisms through which anticancer agents exert their biological effects.

Our findings are consistent with previous evidence indicating that curcumin can modulate autophagy in cancer and neuronal cell models. Previous studies have reported that curcumin induces autophagy through several molecular pathways, including activated protein kinase (AMPK)/ nuclear factor-kappa B (NF-κB), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and protein kinase B (Akt)/mechanistic target of rapamisin (mTOR) signaling.[13-16] Importantly, curcumin has also been shown to regulate autophagic processes in SH-SY5Y neuroblastoma cells by modulating transcription factor EB (TFEB)-mediated pathways and promoting the degradation of intracellular aggregates.[17] These findings support the possibility that the increase in ATG5 observed in our study reflects an enhanced autophagy-related response following curcumin exposure. In our study, the increase in ATG5 was particularly evident at the higher curcumin concentration. The concentration-dependent increase in ATG5 occurred concurrently with a marked reduction in cell viability, particularly at higher concentrations of curcumin. The parallel changes in cell viability and ATG5 levels suggest a possible relationship between curcumin-induced cytotoxicity and the activation of autophagy-related mechanisms in SH-SY5Y cells.

The relationship between curcumin-induced cytotoxicity and autophagy may be particularly relevant at higher concentrations. Previous studies have demonstrated that the cellular response to curcumin can be concentration-dependent, with lower concentrations potentially activating adaptive and cytoprotective mechanisms, whereas higher concentrations may promote oxidative stress and cellular

toxicity.[14,15] In agreement with this concept, our findings showed that increasing concentrations of curcumin were associated with progressively reduced SH-SY5Y cell viability and increased ATG5 levels. These observations indicate that excessive cellular stress induced by curcumin may activate autophagy-related pathways and contribute to the loss of cell viability.

However, an important consideration is that increased ATG5 expression alone does not definitively establish the occurrence of autophagic cell death. ATG5 is essential for autophagosome formation, but an increase in its expression may reflect activation of autophagy as a cellular stress response rather than demonstrating that autophagy is directly responsible for cell death.[18] Assessment of additional autophagy markers, such as microtubule associated protein 1 light chain 3-I (LC3-I)/ microtubule associated protein 1 light chain 3-II (LC3-II) conversion, Beclin-1, p62/ sequestosome 1 (SQSTM1), together with measurements of autophagic flux and the use of pharmacological or genetic inhibition of autophagy, would provide stronger evidence for a causal role of autophagy in curcumin-induced cell death.[19]

Conclusion

Our findings indicate that curcumin exerts a concentration- and time-dependent cytotoxic effect on SH-SY5Y human neuroblastoma cells and that this effect is accompanied by an increase in the autophagy-related protein ATG5. These results suggest that the autophagy pathway may contribute to the cellular response to curcumin-induced stress and cytotoxicity in SH-SY5Y cells. Further investigation of autophagic flux and additional molecular markers will be necessary to clarify whether autophagy represents a protective response or directly contributes to curcumin-induced cell death.

References

1. Lundberg KI, Treis D, Johnsen JI. Neuroblastoma Heterogeneity, Plasticity, and Emerging Therapies. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(8):1053-1062. doi: 10.1007/s11912-022-01270-8.

2. Sainero-Alcolado L, Sjöberg Bexelius T, Santopolo G, Yuan Y, Liaño-Pons J, Arsenian-Henriksson M. Defining neuroblastoma: From origin to precision medicine. *Neuro Oncol.* 2024;26(12):2174-2192. doi: 10.1093/neuonc/noae152. Erratum in: Neuro Oncol. 2024 Dec 5;26(12):2398. doi: 10.1093/neuonc/noae218.

3. Qadir MI, Ahmed B, Noreen S. Advances in the Management of Neuroblastoma. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2024;34(2):1-13. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2023049559.

4. LeBlanc K, Brewer E, Aggarwal S. Curcumin and Cancer-Related Inflammation. *Nutrients.* 2026;18(10):1636. doi: 10.3390/nu18101636.

5. Sadeghi M, Dehnavi S, Asadirad A, Xu S, Majeed M, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin and chemokines: mechanism of action and therapeutic potential in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2023;31(3):1069-1093. doi: 10.1007/s10787-023-01136-w.

6. Wang W, Li M, Wang L, Chen L, Goh BC. Curcumin in cancer therapy: Exploring molecular mechanisms and overcoming clinical challenges. *Cancer Lett.* 2023;570:216332. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216332.

7. Liu J, Wu Y, Meng S, Xu P, Li S, Li Y, Hu X, Ouyang L, Wang G. Selective autophagy in cancer: mechanisms, therapeutic implications, and future perspectives. *Mol Cancer.* 2024;23(1):22. doi: 10.1186/s12943-024-01934-y.

8. Niu X, You Q, Hou K, Tian Y, Wei P, Zhu Y, Gao B, Ashrafizadeh M, Aref AR, Kalbasi A, Cañadas I, Sethi G, Tergaonkar V, Wang L, Lin Y, Kang D, Klionsky DJ. Autophagy in cancer development, immune evasion, and drug resistance. *Drug Resist Updat.* 2025;78:101170. doi: 10.1016/j.drup.2024.101170.

9. Gupta J, Mohammed MH, Alghazali T, Uthirapathy S, R R, Thakur V, Kaur M, Naidu KS, Kubaev A, Al-Mukhtar MM. Inflammasomes and autophagy in cancer: unlocking targeted therapies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025;398(10):13295-13320. doi: 10.1007/s00210-025-04184-x.

10. Aydemir I, Çetindağ E, Özmen E, Kayıran SD, Kanan DD, Sakallı E, Çınaroğlu S, Arat GD, Özkan O. Assessment for cytotoxic properties of *Capparis ovata* polysaccharides in Caco-2 and HT29 colon cancer cells via VEGF and GSK-3β signaling. *Cytotechnology.* 2025;77(5):174. doi: 10.1007/s10616-025-00843-2.

11. Yang YF, Rui L, Zhang BW, Huang T, Shao GB. Autophagy regulation in ovarian cancer chemoresistance: Molecular mechanisms and emerging frontiers. *Life Sci.* 2025;380:123966. doi: 10.1016/j.lfs.2025.123966.

12. Ling H, Xiao S, Lei Y, Zhou Y, Tan J, Chen X, Ma D, Liang C, Liu Q, Liu W, Zeng T. The advancement of ubiquitination regulation in apoptosis, ferroptosis, autophagy, drug resistance and treatment of cancer. Arch *Biochem Biophys.* 2025;771:110497. doi: 10.1016/j.abb.2025.110497.

13. Ren Y, Gao F, Li B, Yuan A, Zheng L, Zhang Y. A precise efficacy determination strategy of traditional Chinese herbs based on Q-markers: Anticancer efficacy of Astragali radix as a case. *Phytomedicine.* 2022;102:154155. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154155.

14. Afshari H, Noori S, Zarghi A. Curcumin potentiates the anti-inflammatory effects of Tehranolide by modulating the STAT3/NF-κB signaling pathway in breast and ovarian cancer cell lines. *Inflammopharmacology.* 2023;31(5):2541-2555. doi: 10.1007/s10787-023-01281-2. Epub 2023 Jul 14. *Erratum in: Inflammopharmacology*. 2024;32(2):1657-1658. doi: 10.1007/s10787-023-01415-6.

15. Salucci S, Bavelloni A, Stella AB, Fabbri F, Vannini I, Piazzi M, Volkava K, Scotlandi K, Martinelli G, Faenza I, Blalock W. The Cytotoxic Effect of Curcumin in Rhabdomyosarcoma Is Associated with the Modulation of AMPK, AKT/mTOR, STAT, and p53 Signaling. *Nutrients.* 2023;15(3):740. doi: 10.3390/nu15030740.

16. Wang Y, Liu M, Jia X, Yang Q, Du Y. AMPK/mTOR/ULK1 Pathway Participates in Autophagy Induction by Curcumin in Colorectal Adenoma Mouse Model. *Drug Dev Res.* 2025;86(5):e70115. doi: 10.1002/ddr.70115.

17. Zhuang XX, Wang SF, Tan Y, Song JX, Zhu Z, Wang ZY, Wu MY, Cai CZ, Huang ZJ, Tan JQ, Su HX, Li M, Lu JH. Pharmacological enhancement of TFEB-mediated autophagy alleviated neuronal death in oxidative stress-induced Parkinson's disease models. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):128. doi: 10.1038/s41419-020-2322-6.

18. Wang F, Trosdal ES, Paddar MA, Duque TLA, Allers L, Mudd M, Akepati PR, Javed R, Jia J, Salemi M, Phinney B, Deretic V. The role of ATG5 beyond Atg8ylation and autophagy. *Autophagy.* 2024;20(2):448-450. doi: 10.1080/15548627.2023.2273703.

19. Liu S, Yao S, Yang H, Liu S, Wang Y. Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death Dis.* 2023;14(10):648. doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.

Presentation ID / Sunum No=174

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0009-4529-8334

Expression Analysis of ATG5, ATG7 and β-Catenin Following LYN-1604 Dihydrochloride Treatment in MCF-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cells

Cem Sökmen ALTINTAŞ[1], Hatice İlayhan KARAHAN[2], Burcu ÇERÇİ[2], Tülay KILIÇASLAN AYNA[2]

[1]Faculty of Medicine, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey
[2]Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: Autophagy is a dynamic process that can affect tumor development in breast cancer and can play distinct roles in therapeutic response depending on the cellular context. In this study, we investigated the expression levels of ATG5 and ATG7, which play essential roles in ATG5/ATG7-dependent autophagy, as well as β-catenin, a key component of the Wnt signaling pathway, in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines treated with the ULK1 agonist LYN-1604 dihydrochloride to investigate the effects of LYN-1604 dihydrochloride on autophagy and Wnt/β-catenin-related molecular responses. Methods: MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines were treated with 300 µM LYN-1604 dihydrochloride and incubated for 48 hours. Following treatment, cellular morphology was assessed using an inverted phase-contrast microscope. Total RNA isolated from control and treated groups, followed by cDNA synthesis. The relative expression levels of ATG5, ATG7 and β-catenin were analyzed using RT-qPCR and the results were expressed as $\log_2$ fold changes. Results: In both cell lines treated with LYN-1604 dihydrochloride, morphological differences between the control and treatment groups were assessed and the cells were found to exhibit different morphological characteristics. In MCF-7 cells, ATG5 and ATG7 expression levels were increased, whereas β-catenin expression was decreased. On the other hand, in MDA-MB-231 cells, only ATG5 expression was increased while ATG7 and β-catenin expression levels were decreased. The reduction in β-catenin expression was more pronounced in MDA-MB-231 cells, whereas it was relatively modest in MCF-7 cells. Conclusion: These findings suggest that LYN-1604 dihydrochloride may modulate the expression of autophagy-related genes in a cell type-dependent manner and may also modulate the Wnt/β-catenin signaling pathway, leading to distinct molecular responses. Besides the differences we observed in gene expression, this study requires protein-level analyses to accurately validate autophagy induction and activation of the autophagy pathway.

Keywords: LYN-1604, breast cancer, ATG5, ATG7, β-catenin

Özet

Amaç: Otofaji, meme kanserinde tümör gelişimini ve tedavi yanıtını hücresel bağlama göre farklı biçimlerde etkileyebilen dinamik bir süreçtir. Bu çalışmada, ULK1 agonisti LYN-1604 dihidroklorürün farklı moleküler özelliklere sahip MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde otofajiyle ilişkili ATG5 ve ATG7 genleri ile Wnt sinyal yolunun temel bileşenlerinden β-katenin geninin ekspresyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı. Yöntem: MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri, 300 µM LYN-1604 dihidroklorür ile 48 saat süreyle inkübe edildi. Uygulama sonrasında hücre morfolojisi invert faz-kontrast mikroskobuyla değerlendirildi. Kontrol ve uygulama gruplarından toplam RNA izole edilerek cDNA sentezlendi. ATG5, ATG7 ve β-katenin genlerinin göreceli ekspresyon düzeyleri RT-qPCR yöntemiyle analiz edildi ve sonuçlar $\log_2$ kat değişimi olarak değerlendirildi. Bulgular: LYN-1604 dihidroklorür uygulanan her iki hücre hattında, kontrol gruplarına kıyasla morfolojik değişiklikler gözlendi. MCF-7 hücrelerinde ATG5 ve ATG7 ekspresyonlarında artış, β-katenin ekspresyonunda ise azalma belirlendi. MDA-MB-231 hücrelerinde ATG5 ekspresyonu artarken ATG7 ve β-katenin ekspresyonları azaldı. B-katenin ekspresyonundaki azalma MDA-MB-231 hücrelerinde daha belirginken, MCF-7 hücrelerinde sınırlı düzeydeydi. Sonuç: Bulgular, LYN-1604 dihidroklorürün otofajiyle ilişkili gen ekspresyonunu hücre tipine bağlı olarak farklı biçimlerde düzenleyebileceğini ve Wnt/β-katenin sinyal yoluyla ilişkili moleküler yanıtları değiştirebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, gözlenen gen ekspresyon değişikliklerinin otofaji indüksiyonu veya yolak aktivasyonu olarak değerlendirilebilmesi için protein düzeyindeki analizler ile doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: LYN-1604, meme kanseri, ATG5, ATG7, β-Katenin

1. Introduction

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy in women and despite improvements in diagnosis and treatment, it still has one of the highest mortality rates because of tumor heterogeneity, metastasis and treatment resistance. Especially, the variety of the molecular subtypes of breast cancer causes different drug responses which requires research into new molecular targets (1).

Autophagy has gained increasing importance in cancer biology in recent years. It is a highly conserved evolutionary process that eliminates damaged organelles, misfolded proteins and cellular waste through lysosomal degradation. However, the role of autophagy in cancer is highly complex and context-dependent. During the early stages of tumor progression, autophagy primarily acts as a tumor-suppressive mechanism, whereas in advanced stages, it enables tumor cells to adapt to metabolic stress and contributes to treatment resistance (2). Therefore, pharmacological modulation of autophagy has emerged as a promising approach for the development of novel cancer therapies.

One of the crucial initiators of autophagy is Unc-51-like kinase 1 (ULK1). The ULK1 complex constitutes a key signaling hub that initiates the autophagic process and regulates the activation of numerous autophagy-related proteins downstream. LYN-1604 dihydrochloride, which is a ULK1 agonist, has been reported in many studies to exert anti-tumor effects by regulating autophagy in different cancer models (3). However, information regarding the effects of this compound on autophagy-related molecular pathways in breast cancer cells is limited.

ATG7 and ATG5 genes are primary components of the autophagy mechanism and are involved in the protein conjugation systems required for autophagosome formation. ATG7, as an E1-like enzyme, has a key role in the ATG12-5 and LC3 lipidation pathways, while ATG5 is an essential protein for membrane formation and expansion (4). Therefore, changes in the expression of both genes are usually investigated in autophagy-related cellular responses.

The Wnt/β-catenin pathway is another critical signaling pathway involved in cancer development and progression. β-catenin serves as a key transcriptional regulator of cellular proliferation, differentiation, migration and tumor progression. Aberrant activation of Wnt signaling has been associated with tumor development, metastasis and treatment resistance in breast cancer and various

other malignancies (5). Increasing evidence in recent years has revealed reciprocal regulatory interactions between autophagy and the Wnt/β-catenin signaling pathway, suggesting that targeting of these two mechanisms may represent a promising strategy for the development of novel therapeutic approaches.

In this study, we aimed to investigate the effects of the ULK1 agonist LYN-1604 dihydrochloride on the expression of the autophagy-related genes ATG5 and ATG7, as well as β-catenin, a key component of the Wnt signaling pathway, in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. The findings of this study are expected to contribute to a better understanding of the potential mechanisms underlying the effects of LYN-1604 in breast cancer cells with distinct molecular characteristics.

2. Materials and Methods

2.1. Cell Culture

In this study, we used MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cell lines. The cells were cultured in DMEM supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 1% penicillin-streptomycin, and 1% L-glutamine in a humidified incubator containing 5% CO_2 at 37°C. The cells were used in the experiments when they reached approximately 70–80% confluence.

2.2. LYN-1604 Dihydrochloride Treatment

Based on the overall trends observed in the preliminary cytotoxicity experiments, 300 µM was selected as an approximate common treatment concentration for both cell lines for 48h. This concentration was used to enable direct comparison of gene expression responses between the cell lines. Cells treated with an equivalent concentration of DMSO under the same conditions were included as the vehicle control.

2.3. Assessment of Cell Morphology

Cell lines were treated with LYN-1604 dihydrochloride. Following treatment, cellular morphology was assessed using an inverted phase-contrast microscope. The control and 300 µM LYN-1604-treated groups were compared at the same magnification.

2.4. Total RNA Isolation

Total RNA isolation from control and LYN-1604-treated cells was performed using the EZ-10 Spin Column Total RNA Mini-Preps Kit (Bio Basic Inc.) according to the manufacturer's recommendations. The purity and concentrations of the isolated RNA samples were evaluated using a spectrophotometric method and samples with appropriate quality were used for cDNA synthesis.

2.5. cDNA Synthesis

Complementary DNA (cDNA) synthesis from total RNA samples was performed using the EcoScript 5× First Strand cDNA Synthesis Kit according to the manufacturer's protocol. The obtained cDNA samples were used as templates for gene expression analyses.

2.6. Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR)

The expression levels of ATG5, ATG7 and β-catenin genes were determined using the quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) method. RealQ Plus 2× Master Mix Green (without ROX) (Ampliqon) was used in the amplification reactions. Fluorescence signals were monitored using SYBR Green technology.

3. Results

3.1. Cell Morphology

Cell lines were treated with LYN-1604 dihydrochloride. Following treatment, cellular morphology was assessed using an inverted phase-contrast microscope. The control and 300 µM LYN-1604-treated groups were compared and morphological changes were observed in the 300 µM LYN-1604-treated groups (Figure 1).

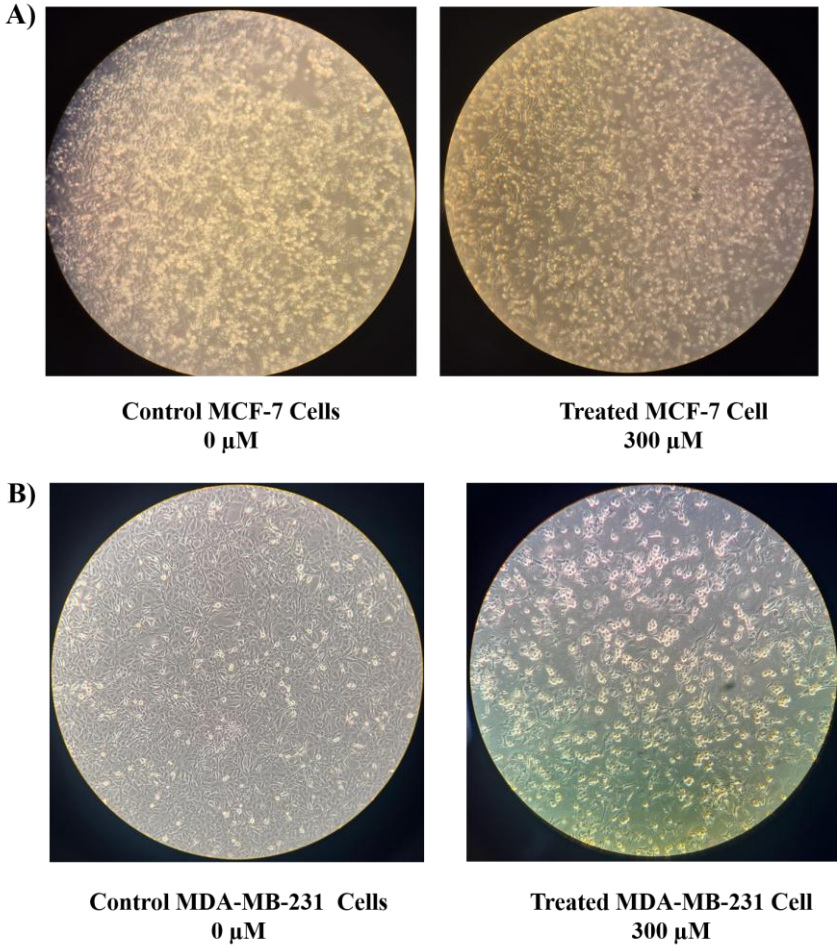


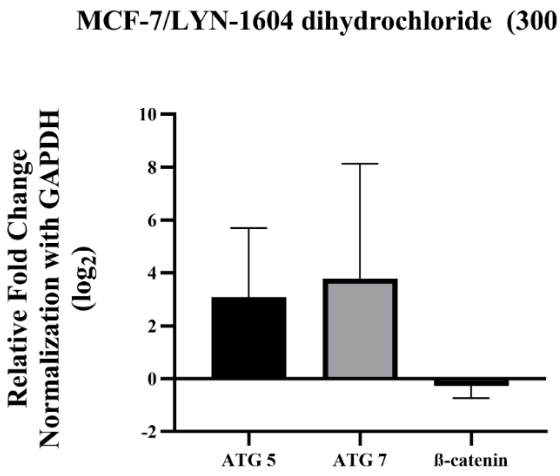
Figure 1. Morphological effects of LYN-1604 treatment on MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. A) MCF-7 control (0 µM) and MCF-7 breast cancer cells treated with 300 µM LYN-1604 dihydrochloride for 48 hours. B) MDA-MB-231 control (0 µM) and MDA-MB-231 breast cancer cells treated with 300 µM LYN-1604 dihydrochloride for 48 hours.

3.2. Effect of LYN-1604 Dihydrochloride on ATG5, ATG7 and β-Catenin Gene Expression

Following treatment with LYN-1604 dihydrochloride, autophagy and Wnt signaling pathway-associated genes were analyzed using RT-qPCR. Gene expression levels were analyzed as $\log_2$ fold changes.

In both cell lines treated with LYN-1604 dihydrochloride, ATG5 and ATG7 expression levels were increased whereas β-catenin expression level was minimal decreased in MCF-7 breast cancer cells. On the other hand, in MDA-MB-231 breast cancer cells, only ATG5 expression level was increased while ATG7 and β-catenin expression levels were decreased (Figure 2).

A)



B)

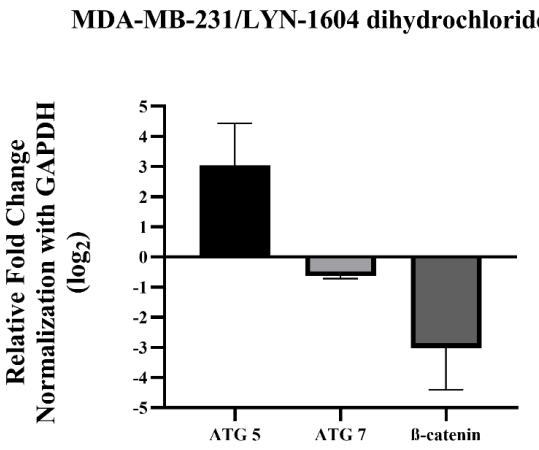


Figure 2. The effects of LYN-1604 dihydrochloride treatment on ATG5, ATG7, and β-catenin gene expression in A) MCF-7 and B) MDA-MB-231 breast cancer cells.

4. Discussion

β-catenin, which is a primary regulator of the Wnt signaling pathway, is associated with cell proliferation, differentiation and tumor development (6). It has been reported that the relationship between ULK1 and Wnt/β-catenin signaling results from the interaction between ULK1 and the dishevelled protein and that ULK1 negatively regulates the Wnt/β-catenin signaling pathway by directly phosphorylating the dishevelled protein (7). Therefore, the decrease in β-catenin expression following LYN-1604 treatment suggested that the compound may have altered the molecular responses associated with the Wnt signaling pathway. However, since only changes at the mRNA level were evaluated, this finding needs to be confirmed by protein expression and functional analyses.

Autophagy is a dynamic process that has a dual role in cancer biology. Depending on the tumor stage, cell type and stress conditions, it can exhibit both tumor-suppressive and tumor-promoting properties (2,3). ATG5 and ATG7, which are among the key regulators of autophagy, encode proteins that play crucial roles in autophagosome formation. Therefore, changes in the expression of these genes are considered important molecular markers for the evaluation of autophagy-related cellular responses.

In this study, the effects of the ULK1 agonist LYN-1604 dihydrochloride on the expression of the autophagy-related genes ATG5 and ATG7, as well as β-catenin, an important component of the Wnt signaling pathway, were investigated in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. The findings demonstrated that LYN-1604 treatment resulted in a greater reduction in β-catenin expression in MDA-MB-231 cells than in MCF-7 cells. Based on data obtained from The Human Protein Atlas (HPA), Wnt signaling activity was found to be increased compared with normal levels in MDA-MB-231 cells, whereas a minimal decrease was observed in MCF-7 cells. Therefore, the greater reduction in β-catenin expression observed in MDA-MB-231 cells may be associated with the higher level of Wnt signaling activity in these cells (8).

The increase in ATG5 expression may be related to the activation of ULK1 by LYN-1604, which may subsequently promote the expression of ATG5, a protein involved in autophagosome formation. Consistent with our findings, Zhang L. et al.[3] reported that LYN-1604 treatment increased ATG5 expression levels in the same cell types. In contrast, the difference observed in ATG7 expression could not be clearly explained due to the limited available evidence. This difference may be associated with the distinct characteristics of the two cell lines or may reflect the involvement of ATG7-independent autophagy in the cellular response to LYN-1604. Thus, changes in ATG7 expression may not necessarily be required for the induction of cell death through autophagy. Since ULK1 activation is also essential for ATG5/ATG7-independent autophagy, LYN-1604 may potentially induce autophagy through this pathway without requiring changes in ATG7 expression (9).

Overall, the distinct receptor profiles, genetic characteristics and cellular signaling networks of MCF-7 and MDA-MB-231 cells may contribute to the different gene expression patterns observed in response to LYN-1604 treatment.

In recent years, the number of studies showing a reciprocal interaction between autophagy and the Wnt/β-catenin signaling pathway has gradually increased. It has been reported that autophagy-related mechanisms may affect β-catenin levels and similarly, the Wnt signaling pathway may regulate the autophagy process. In this context, the changes in ATG5, ATG7 and β-catenin expression observed in our study suggest that LYN-1604 may have cell type-specific effects on these two biological processes. However, this study requires protein-level analyses and autophagic flux assays to accurately validate autophagic induction and activation of the autophagy pathway.

This study may contribute to the literature as one of the limited number of studies that comparatively evaluate the effects of LYN-1604 dihydrochloride on autophagy-related genes and β-catenin expression in two different breast cancer cell lines.

5. Conclusion

In this study, we investigated the effects of LYN-1604 dihydrochloride treatment on the expression of the autophagy-related genes ATG5 and ATG7, as well as β-catenin, in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. Following LYN-1604 treatment, the expression patterns of these genes varied depending on the cell type.

These findings suggest that LYN-1604 dihydrochloride may modulate the expression of autophagy-related genes in a cell type-dependent manner and may also influence the Wnt/β-catenin signaling pathway, resulting in distinct molecular responses. Although differences in gene expression were observed, further protein-level analyses and functional assays of autophagy are required to validate and clarify these findings.

Future studies including protein expression analyses, assessment of autophagic flux and different dose-time treatments are expected to contribute to a more comprehensive understanding of the potential molecular effects of LYN-1604 in breast cancer.

Acknowledgments

This study was financially supported by the 2209-A University Students Research Projects Support Program. We would like to thank TÜBİTAK for its support. We also thank the Department of Medical Biology at İzmir Kâtip Çelebi University for providing the laboratory facilities.

References

1. Kawiak A. Molecular Research and Treatment of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(17):9617. https://doi.org/10.3390/ijms23179617

2. Yu T, Rui L, Jiumei Z, Ziwei L, Ying H. Advances in the study of autophagy in breast cancer. *Breast Cancer*. 2024;31(2):195-204. doi:10.1007/s12282-023-01541-7

3. Zhang L, Fu L, Zhang S, et al. Discovery of a small molecule targeting ULK1-modulated cell death of triple negative breast cancer *in vitro* and *in vivo*. *Chem Sci*. 2017;8(4):2687-2701. doi:10.1039/c6sc05368h

4. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010;221(1):3-12. doi:10.1002/path.2697

5. Xu X, Zhang M, Xu F, Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Mol Cancer*. 2020;19(1):165. Published 2020 Nov 24. doi:10.1186/s12943-020-01276-5

6. Hashemi M, Hasani S, Hajimazdarany S, et al. Biological functions and molecular interactions of Wnt/β-catenin in breast cancer: Revisiting signaling networks. *Int J Biol Macromol*. 2023;232:123377. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.123377

7. Hwang SH, Bang S, Kang KS, Kang D, Chung J. ULK1 negatively regulates Wnt signaling by phosphorylating Dishevelled. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;508(1):308-313. doi:10.1016/j.bbrc.2018.11.139

8. The Human Protein Atlas. (2026). The human cell line - Breast cancer - The Human Protein Atlas

9. Nishida, Y., Arakawa, S., Fujitani, K. *et al.* Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* **461**, 654–658 (2009). https://doi.org/10.1038/nature08455

Presentation ID / Sunum No=195

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7381-1101

18-35 Yaş Arası Düşük Over Rezervli İnfertil Hastalarda Sirtüin Protein Düzeyleri ve Antimüllerian Hormon Seviyesi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Ma. St. Kemal Eryılmaz[1], Assoc. Prof. Dr. Didem Barlak Keti[1], Assoc. Prof. Dr. Fulya Çağlı[2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya

[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

*Corresponding author: Kemal Eryılmaz

Özet

Giriş: Düşük over rezervi (DOR), benzer yaş grubundaki kadınlara göre azalmış fertilite kapasitesi olarak tanımlanmakta ve infertilitenin giderek artan önemli bir sebebini oluşturmaktadır. Sirtüinler (SIRT), hücrenin hayatta kalması, yaşlanması, çoğalması ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal işlevi düzenleyen nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı histon deasetilaz ailesidir. Over rezervinin değerlendirilmesinde antral follikül sayısı ve serum Anti-Mülleriyan hormon (AMH) seviyesi günümüzde en güvenilir testler olarak kabul edilmektedirler. Literatürde kanda AMH ile sirtüin 1 (SIRT1) ve sirtüin 3 (SIRT3) düzeyleri arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu alanda önemli bir bilgi boşluğu bulunmaktadır. Amaç: Düşük over rezervli hastalarda, SIRT1 ve SIRT3 düzeylerini belirlemek ve bu proteinlerin anitimüllerian hormon ile ilişkisini değerlendirmektir. Materyal ve metod: Düşük over rezervli 50 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. SIRT 1, SIRT 3, düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle analiz edildi. Bulgular: AMH düzeyi sağlıklı grupta 2.29±0.70, DOR grubunda 0.65±0.26 olarak tespit edildi. SIRT1 ve SIRT3 düzeyleri (3.01±1.71 ve 3.63±0.55, sırasıyla) sağlıklı grupla kıyaslandığında; DOR'lu hastalarda (2.02±0.89 ve 2.70±0.66, sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0.006$ ve $p<0.001$, sırasıyla). SIRT1 ile AMH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon ($p=0.032$) ve SIRT3 ile AMH düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p<0.001$) gözlendi. Sonuç: SIRT1 ve SIRT3 düzeylerinin DOR'lu hastalarda azalması ve özellikle SIRT3'ün AMH ile pozitif ilişkisi, sirtuinlerin over rezervi ve DOR patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Düşük Over Rezervi, Sirtuin Proteinler, İnfertilite

Bu araştırma TYL-2025-15079 koduyla Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir

GİRİŞ

Düşük over rezervi (DOR), benzer yaş grubundaki kadınlara göre azalmış fertilite kapasitesi olarak tanımlanmaktadır ve infertilitenin giderek artan önemli bir sebebidir. Over rezervi, overlerde follikulogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayısını, kalitesini ve yeterliliğini tanımlamaktadır. DOR; ovarian stimülasyona zayıf yanıt gelişimi, düşük oosit verimi, embriyo kalitesi ve düşük gebelik oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (1). Kadının yaşı arttıkça over rezervi primordiyal folliküllerin apoptotik kaybına bağlı olarak azalır. Ancak populasyonda oositlerin kayıp hızı farklıdır. Bu yüzden overin biyolojik yaşı kronolojik yaşını yasıtmayabilir. Over rezervi azalmış olan çoğu kadın oositlerin prematür kaybı için risk faktörü taşımamaktadır ve menstruel siklusları düzenlidir (2). Over rezervinin yaygın olarak kullanılan belirteçleri yaş, bazal follikül stimule edici hormon (FSH) ve östradiol (E2) seviyelerini içerir. Bunun yanı sıra Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve Antral Follikül Sayısı (AFC) over rezervinin daha değerli kriterleri olarak kullanılmaktadır (3). AFC; menstrüel siklusun herhangi bir fazında transvajinal ultrasonografi eşliğinde tespit edilen ortalama çapları 2 - 10 mm arasındaki foliküllerin toplam sayısını ifade eder (4). Kadınlarda 35 yaşına kadar AFC seviyeleri yılda 0,41 azalma gösterir. Bu azalma 35 yaşından sonra hızlanır. AMH; preantral ve 2-6 mm boyutlu antral foliküllerde granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir. AMH seviyesi primordial follikül havuzunun boyutu ile doğrudan ilişkili olup yaş ilerledikçe serum AMH seviyesi azalır. Bu azalma 35 yaş üzerinde dramatik olarak hızlanır (5).

DOR, infertilite tedavisine zayıf cevabın nedeni olması ile birlikte bu hasta grubunun menopoza daha erken girmeye eğilimli olduğu görülmüştür. Yani normalden önce hem folikülerin yaşlandığını, hem de tüketimin hızının arttığını bildirerek erken sonun habercisi olmaktadır. DOR etiyolojisinde; iyatrojenik, enfeksiyöz, otoimmün, genetik nedenler ve çevresel faktörler yer almaktadır. Bu faktörler gonadotropin salgılatıcı hormonun, hipotalamustan pulsatil salınımını baskılayarak, oosit sayısının azalmasına ve over disfonksiyonuna yol açabilmektedirler. Hastalarda, kendi yaş grubundaki kontrollerle kıyaslandığında, kardiyovasküler hastalık, inme ve osteoporoz görülme riski artmıştır (6). Sirtuinler (SIRT), hücrenin hayatta kalması, yaşlanması, çoğalması ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte; inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal işlevi düzenleyen bir nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı histon deasetilaz ailesidir (7). Memelilerde SIRT1 çekirdekte ve SIRT3 mitokondride ifade edilir (8). Genel olarak, SIRT'lar hücresel metabolizmayı, redoks durumunu, stres sinyallemesini ve hücre döngüsünü, hücre sağkalımını ve genom stabilitesini düzenler (9). Over yaşlanmasını fare modellerine uygulayan çalışmalar SIRT1, SIRT3 ve SIRT6' nın over rezerviyle yakından ilişkili olduğunu ve over yaşlanmasının belirteçleri olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (10,11). SIRT1 DNA onarımı, yaşlanma ve apoptoz süreçlerinde rol oynar, ayrıca oksidatif stres nedeniyle hasar görmüş hücreleri onardığı ve böylece yumurtalık hücrelerinin işlev bozukluğunu önlediği bilinmektedir. SIRT3, en çok çalışılan mitokondriyal proteindir; temel mitokondriyal işlevleri etkileyebilir, hücre üretimini ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) uzaklaştırılmasını ve adenozin trifosfat (ATP) üretimini düzenleyebilir ve antioksidan etkiler gösterebilir (12,13). Deneysel ve klinik çalışmalar, SIRT ekspresyonunu veya aktivitesini iyileştirmeyi amaçlayan stratejilerin polikistik over sendromu (PKOS), endometriozis, diyabet, ksenobiyotik stres ve yaşlanmanın doğurganlık üzerindeki zararlı etkilerini ortadan kaldırdığına dair önemli kanıtlar sağlamıştır (12). Literatürde, DOR veya POY'li hastalarda serum sirtüin düzeylerinin rolünü araştıran çalışmalar yok denecek kadar azdır.

MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran düşük ovaryan rezerv tanı kriterlerini karşılayan 18 yaşından büyük 50 hasta dahil edildi. Hasta grubuyla benzer yaş ve dağılımına sahip 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. 18-35 yaş antral folikül sayısı 5-7'nin altında olan ve AMH seviyesi 1ng/mL'nin altında olan düşük over rezervli hastalar dahil edildi. Tiroid fonksiyon bozukluğu, malign bir hastalık varlığı, kemoterapi/radyoterapi öyküsü, ovarian cerrahi öyküsü dışlama kriteri olarak belirlendi.

Sağlıklı kontrollerden ve hastalardan rutin muayene sırasında menstrüasyonun 3. gününde rutin tetkikler için bir defa jelli biyokimya tüpüne yaklaşık 5 mL kan örneği alındı. Jelli biyokimya tüpüne alınan kan örneği 2000xg'de 10 dk santrifüj edilen serum örnekleri rutin tetkikler çalışıldıktan sonra

alikotlanarak -80ºC'de analize kadar muhafaza edildi. Serum örneklerinde SIRT 1ve SIRT 3 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle analiz edildi.

Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 22.0 paket program kullanılacaktır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu; histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilecektir. Grupların ilgili parametreler yönünden karşılaştırılmasında independent samples t testi kullanıldı. Her iki grupta SIRT proteinleri ile AMH arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizleriyle araştırıldı. Güç analizi G*Power v.3.1.9.2 kullanılarak yapılmıştır. Gerekli örneklem büyüklüğü, her grupta (kontrol ve hasta) toplam 80 olarak belirlendi (d=0.56, power = 0.80 at $\alpha = 0.05$). 0.05 ve daha küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

AMH düzeyi sağlıklı grupta 2.29±0.70, DOR grubunda 0.65±0.26 olarak tespit edildi. SIRT1 ve SIRT3 düzeyleri (3.01±1.71 ve 3.63±0.55, sırasıyla) sağlıklı grupla kıyaslandığında; DOR'lu hastalarda (2.02±0.89 ve 2.70±0.66, sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0.006 ve p<0.001, sırasıyla) (Tablo 1). SIRT1 ile AMH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon (p=0.032) ve SIRT3 ile AMH düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon (p<0.001) gözlendi.

Tablo 1. Çalışma gruplarında AMH, SIRT1 ve SIRT3 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	KONTROL (n=30)	DOR (n=50)	p
AMH (ng/mL)	2.29±0.70	0.65±0.26	<0.001
SIRT1 (ng/mL)	3.01±1.71	2.02±0.89	0.006
SIRT3 (ng/mL)	3.63±0.55	2.70±0.66	<0.001

TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde SIRT1'in over fonksiyonundaki rolünü araştıran çalışmalarda, poor ovarian response (POR) olan kadınlarda granüloza hücrelerinde SIRT1 ekspresyonunun değiştiği gösterilmiştir. Foliküler sıvıdan elde edilen granüloza hücrelerinde SIRT1 mRNA ve protein düzeyi POR grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş Ancak söz konusu çalışmada serum SIRT1 düzeyi ile AMH arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir (14). Çalışmamızda ise serum SIRT1 düzeyleri DOR grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve SIRT1 ile AMH arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu DOR'lu hastalarda AMH düşüklüğüne kompansatuar olarak SIRT1'in yükselebileceğini düşündürmüştür.

Bir çalışmada hastalar yaş ve serum AMH düzeylerine göre normal over rezervi, düşük over rezervi ve ileri maternal yaş gruplarına ayrılmış. Granüloza ve kümülüs hücrelerinde SIRT3 mRNA, protein ve aktivitesi değerlendirilmiş. Düşük over rezervli genç kadınların granüloza hücrelerinde SIRT3 mRNA anlamlı olarak daha düşük ve SIRT3 aktif protein düzeyi de düşük saptanmış (15).

Sonuç olarak; SIRT1 ve SIRT3 düzeylerinin DOR'lu hastalarda azalması ve özellikle SIRT3'ün AMH ile pozitif ilişkisi sirtuinlerin over rezervi ve DOR patofizyolojisinde rol oynayabileceğini ve SIRT3'ün over rezervi ile ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

REFERANSLAR

1.Hugh S. Taylor, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Fertility, Female Fertility, Ovarian Reserve and Its Assessment, (ed.) 2019, pg 2543.

2. Cevrioğlu S. Ovaryan Rezerv Testleri. ın: Çiçek mN, Akyürek c, Çelik Ç, Haberal A, eds. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. baskı. Ankara-istanbul: Güneş Kitabevi ltd. Şti; 2006. p.1427-32

3. la marca A, Stabile G, Artenisio Ac, volpe A. Serum anti-mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod 2006;21:3103-7.

4. Ruess ML, Kline J, Santos R. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography, Am J Obstet Gynecol 174:624, 1996.

5.Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment, Mol Hum Reprod 10:77, 2004.

6. Akdöner A, Öztürk D, Celiloğlu Murat ve ark. Prematür Ovaryen Yetmezlik Tanımı, Etiyolojisi ve Hastaya Yaklaşım Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi 2021;5(1):23-31

7. Carafa V, Rotili D, Forgione M, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. Clin Epigenet 2016; 8(1):1–21.

8. Imai S and Guarente L. 10 years of NAD dependent SIR2 family deacetylases–impli cations for metabolic diseases. Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 212–220.

9. Satoh A, Stein L and Imai S. The role of mammalian sirtuins in the regulation of metabolism, aging, and longevity. Handb Exp Pharmacol 2011; 206: 125–162.

10. Zhang XM, Li L, Xu JJ, et al. Rapamycin preserves the follicle pool reserve and pro longs the ovarian lifespan of female rats via modulating mTOR activation and sirtuin expression. Gene 2013; 523: 82–87.

11. Zhang J, Fang L, Lu Z, et al. Are sirtuins markers of ovarian aging? Gene 2016; 575: 680-6.

12. Tatone C, Di Emidio G, Barbonetti A, et al. Sirtuins in gamete biology and reproductive physiology: emerging roles and therapeutic potential in female and male infertility. Hum Reprod Update 2018;24:267-89.

13. Alama F, Syedb H, Amjadc S, et al. Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions Current Research in Physiology, 2021; 4: 119-124.

14. Ke Hui, Lizheng Yan, Yu Zhang, Jilong Mao, Yufei Yao. Regulation of ovarian granulosa cell by SIRT1 in women with poor ovarian response**.** The Journal of Practical Medicine. 2023;39(21):2709–2717.

15. Pacella-Ince L, Zander-Fox DL, Lane M. Mitochondrial SIRT3 and its target glutamate dehydrogenase are altered in follicular cells of women with reduced ovarian reserve or advanced maternal age. Human Reproduction. 2014;29(7):1490–1499.

Presentation ID / Sunum No=196

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4593-3990

Tip 2 Diyabette Atriyal İletim Belirteçleri: Eğilim Skoru Eşleştirmeli Bir Çalışma

Asst. Prof. Dr. Mehmet Göl[1]

[1]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Gaziantep Islam Science and Technology University, Gaziantep, Türkiye. e-mail: mehmet.gol@gibtu.edu.tr

Özet

Amaç: Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), atriyal yeniden şekillenme ve artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilidir. DII derivasyonunda P-dalgası tepe zamanı (PWPT) ve P-dalgası süresi (PWD), atriyal iletimin basit elektrokardiyografik belirteçleridir. Bu çalışmada, T2DM'li hastalar ile eşleştirilmiş diyabetik olmayan kontroller arasında DII PWPT ve PWD'nin karşılaştırılması ve bu parametrelerin metabolik ve antropometrik değişkenlerle ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı. Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada, iç hastalıkları polikliniğine başvuran obez hastalar değerlendirildi. T2DM'li hastalar (n=28), obez ve diyabetik olmayan kontrollerle (n=28) eğilim skoru kullanılarak 1:1 oranında eşleştirildi. DII PWPT ve PWD, bağımsız grup ve eşleştirilmiş çift analizleri kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca PWPT ve PWD'nin HbA1c, açlık glukozu, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaş ile korelasyonları değerlendirildi. Bulgular: PWPT ve PWD, T2DM'li hastalarda kontrollere göre sayısal olarak daha uzundu; ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Medyan PWPT, T2DM grubunda 66,3 ms ve kontrol grubunda 55,6 ms idi (p=0,169); medyan PWD ise sırasıyla 114,0 ve 108,3 ms idi (p=0,325). Eşleştirilmiş çift analizlerinde ortalama fark PWPT için +5,13 ms (%95 GA, −3,66 ile 13,93; p=0,242) ve PWD için +4,97 ms (%95 GA, −4,93 ile 14,87; p=0,312) idi. Ne PWPT ne de PWD; HbA1c, açlık glukozu, VKİ veya yaş ile anlamlı düzeyde korelasyon gösterdi. PWPT ve PWD arasında güçlü bir korelasyon vardı (r=0,762; p<0,001). Sonuç: Obez hastalardan oluşan ve eğilim skoru ile eşleştirilmiş bu kohortta T2DM, DII PWPT veya PWD'de anlamlı uzama ile ilişkili değildi; ancak her iki parametre de diyabetik grupta sayısal olarak daha uzundu. Kolaylıkla elde edilebilen bu EKG belirteçlerinin T2DM'de subklinik atriyal elektriksel yeniden şekillenmeyi belirleyip belirleyemeyeceğini açıklığa kavuşturmak için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal İletim, Elektrokardiyografi, P-Dalgası Süresi, P-Dalgası Tepe Zamanı, Tip 2 Diabetes Mellitus.

Atrial Conduction Markers in Type 2 Diabetes: A Propensity-Score-Matched Study

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with atrial remodeling and an increased risk of atrial fibrillation. Lead-II (DII) P-wave peak time (PWPT) and P-wave duration (PWD) are simple electrocardiographic markers of atrial conduction. This study aimed to compare DII PWPT and PWD between patients with T2DM and matched non-diabetic controls and to examine their relationships with metabolic and anthropometric variables. Methods: In this retrospective study, obese patients attending an internal medicine outpatient clinic were evaluated. Patients with T2DM (n=28) were propensity-score matched 1:1 with obese non-diabetic controls (n=28). DII PWPT and PWD were compared between groups using independent and matched-pair analyses. Correlations of PWPT and PWD with HbA1c, fasting glucose, body mass index (BMI), and age were also assessed. Results: PWPT and PWD were numerically longer in patients with T2DM than in controls, but the differences were not statistically significant. Median PWPT was 66.3 ms in the T2DM group and 55.6 ms in controls (p=0.169), while median PWD was 114.0 and 108.3 ms, respectively (p=0.325). In matched-pair analyses, the mean differences were +5.13 ms for PWPT (95% CI, −3.66 to 13.93; p=0.242) and +4.97 ms for PWD (95% CI, −4.93 to 14.87; p=0.312). Neither PWPT nor PWD was significantly correlated with HbA1c, fasting glucose, BMI, or age. PWPT and PWD were strongly correlated with each other (r=0.762, p<0.001). Conclusions: T2DM was not significantly associated with prolonged DII PWPT or PWD in this propensity-score-matched cohort of obese patients, although both parameters were numerically longer in the diabetic group. Larger prospective studies are needed to clarify whether these readily obtainable ECG markers can identify subclinical atrial electrical remodeling in T2DM.

Keywords: Atrial Conduction, Electrocardiography, P-Wave Duration, P-Wave Peak Time, Type 2 Diabetes Mellitus.

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with atrial remodeling and increased atrial fibrillation risk.[1] Lead-II (DII) P-wave peak time (PWPT) and P-wave duration (PWD) are non-invasive electrocardiographic markers of atrial conduction.[2] Alterations in these parameters may reflect disturbances in atrial electrical conduction associated with structural and metabolic changes in the atrial myocardium.[2,3] Given the metabolic and cardiovascular abnormalities accompanying T2DM, evaluation of these readily obtainable electrocardiography (ECG) indices may provide additional insight into subclinical atrial electrical remodeling in diabetic patients.[4,5] However, data regarding DII PWPT and PWD in patients with T2DM remain limited. Therefore, we aimed to evaluate these atrial conduction parameters in obese patients with T2DM and matched obese non-diabetic controls. We hypothesized that patients with T2DM would exhibit longer DII PWPT and PWD than matched non-diabetic controls. As a secondary objective, we explored associations between these atrial conduction markers and metabolic and anthropometric variables, including glycated hemoglobin (HbA1c,9 fasting glucose, body mass index (BMI), and age.

Materials and Methods

We retrospectively reviewed electronic records of obese patients attending the Gaziantep City Hospital Internal Medicine Outpatient Clinic within a 3-month period who had eligible DII ECG and laboratory values. Obese T2DM patients (DM+, n = 28) were propensity-score matched 1:1 to non-diabetic obese controls (DM−, n = 28). DII, PWPT and PWD were compared between groups. Continuous variables were summarized as mean ± SD or median [IQR] according to existence of normality. Group comparisons used Mann–Whitney U tests (independent samples) and paired t-tests (matched pairs); paired-difference distributions were checked for normality with Shapiro–Wilk tests.

Correlations were assessed using Pearson correlation for normally distributed variable pairs and Spearman correlation otherwise; the method used for each pair is shown in Figure 3. Statistical analyses were performed using the uSTAT statistical platform (v1.x). Paired analyses and graphical visualizations were additionally performed using Python with the SciPy library.

Results

Baseline characteristics were generally well balanced after matching (Table 1). Despite propensity-score matching, residual imbalance remained in several baseline variables, most notably diastolic blood pressure and HbA1c. Diastolic blood pressure was higher in controls (85 [80–85] vs. 80 [79–80] mmHg, p = 0.005), whereas HbA1c was higher in patients with T2DM (5.82 [5.60–6.40] vs. 5.70 [5.34–5.80] %, p = 0.025).

Neither PWPT nor PWD differed significantly between groups (Table 2), although both were numerically longer in T2DM patients. In the 1:1 matched-pair analysis, mean differences were small and their 95% confidence intervals included zero; the wide confidence intervals are compatible with limited statistical power due to the modest sample size. Paired-difference distributions were consistent with normality (Shapiro–Wilk: PWPT W = 0.949, p = 0.191; PWD W = 0.933, p = 0.075), supporting the use of paired t-tests.

Table 1: Baseline and clinical characteristics of the propensity-score-matched cohort.

Variable	DM−, n = 28	DM+, n = 28	p-value	Test	SMD
Age, years	42 ± 10	44 ± 11	0.508	t-test	0.178
Female gender, n (%)	25	32.14	0.768	Fisher's exact test	0.159
BMI, kg/m²	39.55 ± 5.68	42.13 ± 5.41	0.088	t-test	0.464
Systolic BP, mmHg	120 [120–130]	120 [120–130]	0.957	Mann–Whitney	0.113
Diastolic BP, mmHg	85 [80–85]	80 [78–80]	**0.005**	Mann–Whitney	0.641
Hypertension, n (%)	12 (42.9)	12 (42.9)	1.000	Chi-square	0.000
Heart rate, bpm	77.3 [66.8–84.0]	74.1 [70.5–82.2]	0.577	Mann–Whitney	0.024
PWPT, ms	55.6 [52.7–67.3]	66.3 [55.2–72.7]	0.169	Mann–	0.320

Variable	DM−, n = 28	DM+, n = 28	p-value	Test	SMD
				Whitney	
PWD, ms	108.3 [100.8–123.2]	114.0 [105.8–125.9]	0.325	Mann–Whitney	0.261
PR interval, ms	147.4 [140.8–156.3]	158.0 [143.6–176.4]	0.064	Mann–Whitney	0.493
QRS duration, ms	87.8 [83.3–93.7]	89.7 [84.4–93.6]	0.491	Mann–Whitney	0.346
QTc, ms	435.9 ± 29.5	432.1 ± 33.3	0.648	t-test	0.123
Fasting glucose, mg/dL	93.8 [87.1–101.2]	100.0 [92.4–113.0]	0.071	Mann–Whitney	0.560
HbA1c, %	5.70 [5.34–5.80]	5.82 [5.60–6.40]	**0.025**	Mann–Whitney	0.691
LDL cholesterol, mg/dL	119.00 [104.28–135.71]	114.78 [92.27–129.30]	0.255	Mann–Whitney	0.246
HDL cholesterol, mg/dL	41.0 [35.9–48.8]	42.9 [39.0–49.0]	0.431	Mann–Whitney	0.114
Triglycerides, mg/dL	133.45 [85.75–193.70]	146.00 [112.48–192.94]	0.466	Mann–Whitney	0.020

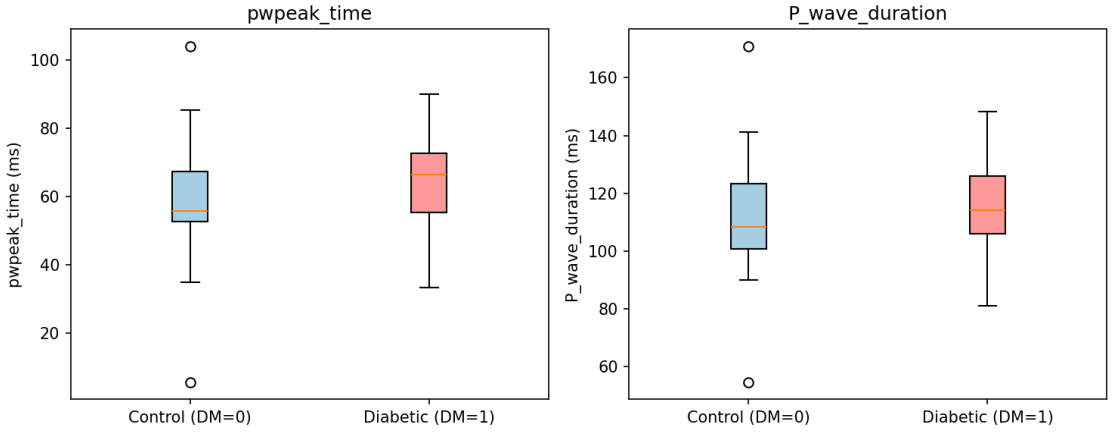
Data are mean ± SD or median [IQR]. SMD = standardized mean difference. BP = blood pressure; PWPT = P-wave peak time; PWD = P-wave duration.

Table 2: Comparison of DII P-wave markers between T2DM and control obese patients.

Outcome	Control	T2DM	Independent test	p-value	Effect size	Paired difference (95% CI)	Paired t-test p-value
PWPT, ms	55.6 [52.7–70.3]	66.3 [55.2–72.7]	Mann–Whitney U = 307.5	0.169	r = 0.216	+5.13 (−3.66 to 13.93)	0.242
PWD, ms	108.3 [100.8–123.2]	114.0 [105.8–125.9]	Mann–Whitney U = 331.5	0.325	r = 0.154	+4.97 (−4.93 to 14.87)	0.312

Positive paired difference = T2DM minus control. Effect size for Mann–Whitney U is rank-biserial r.

Figure 1: Boxplots of DII PWPT (left) and PWD (right) by group.



PWPT, P wave peak time; PWD, P wave duration.

Figure 1 shows the between-group distributions of PWPT and PWD. The boxplots illustrate the overlap between T2DM and control groups: median PWPT was 66.3 ms in T2DM versus 55.6 ms in controls, and median PWD was 114.0 ms versus 108.3 ms. Interquartile ranges overlapped broadly for both markers, consistent with the non-significant Mann–Whitney U tests reported in Table 2.

Figure 2: Matched-pair box plots with jittered dots and connecting lines (spaghetti/slope plots) for PWPT (left) and PWD (right). Each grey line links one propensity-matched control↔diabetic pair.

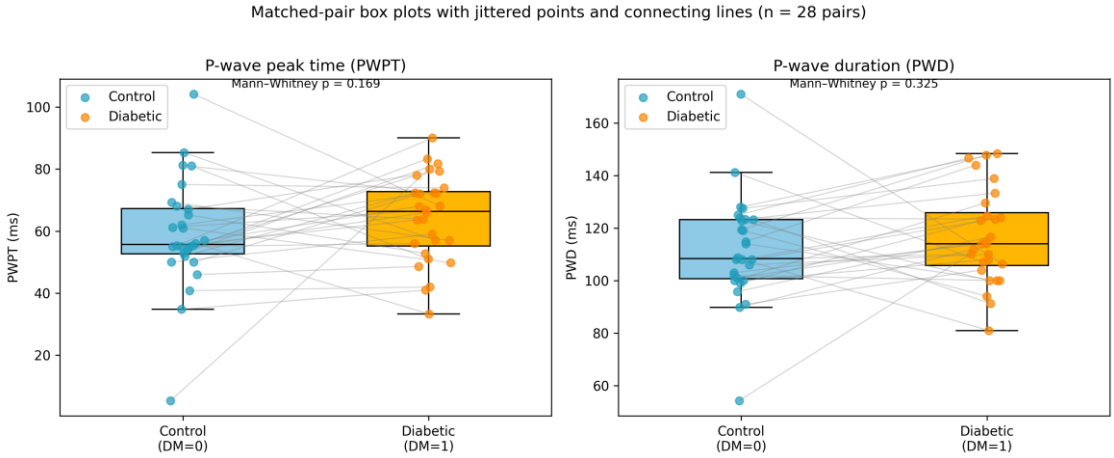
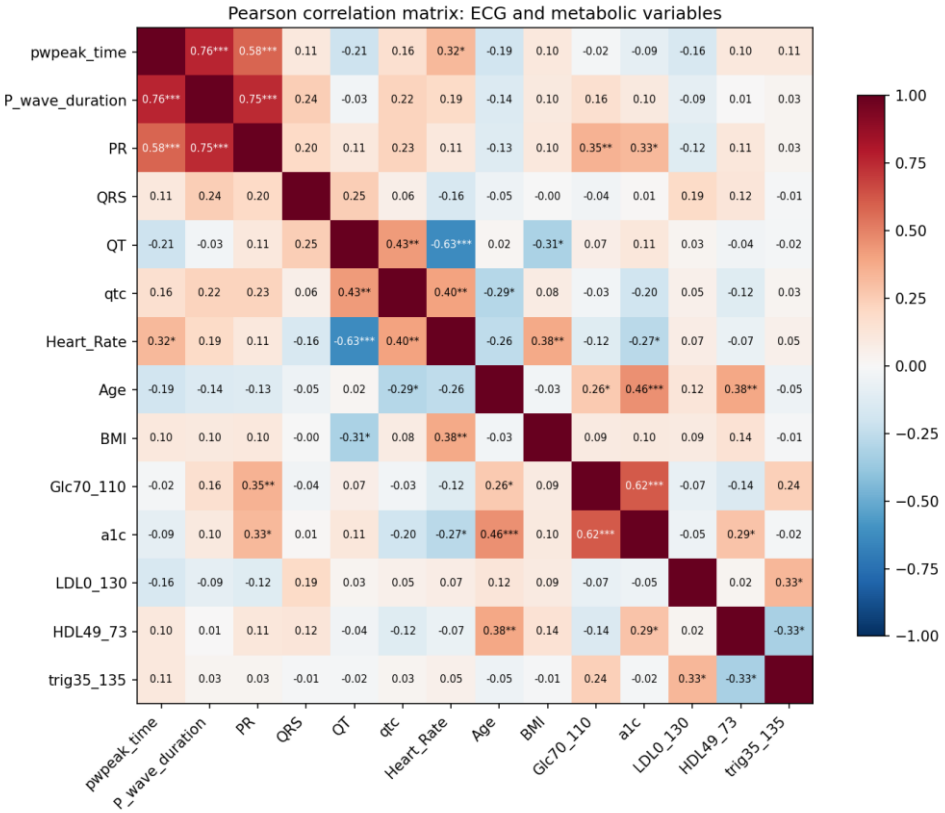


Figure 2 shows matched-pair box plots with jittered individual values and connecting lines for each propensity-matched Control↔Diabetic pair (n = 28 pairs). For PWPT, the lines cross in both directions: many diabetic values are higher than their matched controls, but many are lower, yielding a non-significant mean paired difference of +5.13 ms (95% CI −3.66 to 13.93, p = 0.242). The same pattern is seen for PWD (mean paired difference +4.97 ms, 95% CI −4.93 to 14.87, p = 0.312). The spaghetti/slope-plot appearance emphasizes that the PSM-matched pairs do not systematically diverge by diabetes status.

Figure 3: Correlation matrix of ECG and metabolic variables.



PWPT, P-wave peak time; PWD, P-wave duration; PR, PR interval; QRS, QRS duration; QT, QT interval; QTc, corrected QT interval; HR, heart rate; BMI, body mass index; Glc, fasting glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides.

Figure 3 displays the correlation matrix of ECG and metabolic variables. The strongest correlation was between the two atrial conduction markers themselves (PWPT ↔ PWD, Pearson $r = 0.762$, $p < 0.001$). Glycemic variables were correlated with each other (fasting glucose ↔ HbA1c, Spearman $\rho = 0.615$, $p < 0.001$). Neither PWPT nor PWD correlated significantly with HbA1c, fasting glucose, BMI, or age. For PWPT, coefficients were: HbA1c $\rho = -0.20$ ($p = 0.145$), fasting glucose $\rho = -0.08$ ($p = 0.563$), BMI $r = 0.10$ ($p = 0.455$), age $r = -0.19$ ($p = 0.151$). For PWD, corresponding coefficients were: HbA1c $\rho = 0.05$ ($p = 0.729$), fasting glucose $\rho = 0.12$ ($p = 0.367$), BMI $r = 0.10$ ($p = 0.472$), age $r = -0.14$ ($p = 0.316$).

Discussion

The principal finding of the present propensity-score-matched study was that DII PWPT and PWD were numerically longer in obese patients with T2DM than in non-diabetic obese controls, although these differences did not reach statistical significance. In addition, neither PWPT nor PWD showed significant correlations with HbA1c, fasting glucose, BMI, or age. Notably, PWPT and PWD were strongly correlated with each other, supporting the concept that these two ECG-derived parameters reflect related aspects of atrial electrical conduction.

Diabetes mellitus has been associated with an increased risk of atrial fibrillation through several potential mechanisms, including atrial structural and electrical remodeling, fibrosis, inflammation, oxidative stress, autonomic dysfunction, and metabolic alterations.[1,6] These pathological processes may impair atrial conduction and create an electrophysiological substrate favoring atrial arrhythmogenesis.[7,8] Accordingly, P-wave indices obtained from a standard surface ECG have attracted interest as simple and non-invasive markers of atrial conduction abnormalities.[2,3]

Previous studies have provided evidence of altered atrial conduction in patients with T2DM. Demir et al.[4] reported increased P-wave dispersion and atrial electromechanical delay in patients with T2DM, suggesting the presence of impaired atrial electrical and electromechanical properties in diabetes.[4] Similarly, Li et al.[5] demonstrated prolonged P-wave duration in experimental T2DM even in the absence of left atrial enlargement and related this finding to atrial interstitial fibrosis and alterations in connexin expression. Importantly, atrial conduction abnormalities may emerge even before overt diabetes develops. Prolonged atrial conduction duration and increased P-wave dispersion have also been reported in prediabetes, suggesting that disturbances in atrial conduction may begin early than expected, at some initial points along the continuum of impaired glucose metabolism state.[9] These observations support the physiological consciousness that diabetes may impact on the conductive capacity of the atrium before structural abnormalities or clinically atrial arrhythmias become apparent.

In the present study, both PWPT and PWD exhibited a mathematical inclination towards prolongation in the T2DM group. Median PWPT was 66.3 ms in T2DM group compared with 55.6 ms in controls, while median PWD values were 114.0 and 108.3 ms, respectively. However, neither the between-group comparisons nor the matched-pair analyses were able to reach marked statistical significance. The mean paired differences were 5.13 ms for PWPT and 4.97 ms for PWD, with confidence intervals of them were already crossing zero. Therefore, it seems impossible to interpret these findings as being evidence of a definite slowing down of atrial conduction in T2DM group. Rather, they may point out a possible directional tendency that promises evaluation in larger populations.

Several factors may explain the absence of significant differences and be considered as the limitations of this study. First, the relatively small sample size, which involves only 28 matched pairs, limits statistical competence, especially for revealing mild to modest differences in ECG

parameters. Secondly, both groups consisted of obese individuals, and obesity itself has been commonly associated with cardiovascular diseases and atrial remodelling mechanisms. The obese non-diabetic control group may therefore have provided a weak electrophysiological contrast attributable specifically to diabetes. On the other hand, this design may also manifest a power, as it reduces the likelihood that observed differences are simply ascribable to obesity rather than T2DM itself.

Another precious outcome was the absence of marked correlations between PWPT or PWD and glycated hemoglobin, fasting glucose, BMI, or age. This propose that, within this cohort, atrial conductive indices were not directly related to the contemporary degree of glucose metabolism abnormality or measured or not measured anthropometric status of the patients. Atrial remodeling in diabetes could be regarded as being likely to be a consequence a lasting cumulative and multifactorial process rather than a direct and snapshot reflection of a single metabolic measurement. Therefore, a combination of parameters along a time scale such as disease duration, long-term metabolic/glycemic history, insulin resistance, inflammatory status, autonomic dysfunction, and cumulative cardiovascular disease risk may be much more closely related to atrial remodeling than a single HbA1c or fasting glucose measure.

The strong positive correlation between PWPT and PWD observed in this study is also of an important interest. Although these parameters delineate different aspects of the P wave, their close affiliation proposes that PWPT prolongation tends to accompany with prolongation of overall atrial depolarization. This also is an indicative of internal electrophysiological consistency and supports further investigation of DII PWPT as a readily obtainable ECG marker alongside the more established PWD.

In addition, retrospective design of the study limits causal interpretation and statistical power. Although propensity-score matching enhanced comparability between the groups, residual differences persisted, particularly for diastolic blood pressure and HbA1c values. Furthermore, only DII-derived P-wave parameters were included, and echocardiographic indices of atrial structure and function were not available. Information regarding diabetes duration and other factors potentially influencing atrial remodeling may also provide additional insight. Finally, the cross-sectional type does not allow determination of whether PWPT or PWD predicts subsequent development of atrial fibrillation.

Conclusion

T2DM was not significantly associated with prolonged DII PWPT or PWD in this propensity-score-matched cohort of obese patients, although both parameters were mathematically longer in the T2DM group. The absence of significant relationships with HbA1c, fasting glucose, BMI, and age suggests that atrial remodeling may not be adequately apprehended by distinct metabolic measures. Larger prospective studies incorporating the parameters such as diabetes duration, echocardiographic assessment of the left atrium, and longitudinal atrial fibrillation outcomes are seemed to have been required for determining whether DII PWPT and PWD can serve as markers of subclinical atrial electrical remodeling in T2DM.

References

1. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front Physiol*. 2019;10(FEB). doi:10.3389/FPHYS.2019.00135

2. Zhang AJ, Chelu MG, Taing K, Birnbaum Y. P-wave peak time: An emerging electrocardiographic marker of atrial stress and ischemic burden-review. *J Electrocardiol*. 2026;95. doi:10.1016/j.jelectrocard.2026.154211

3. Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P Wave Indices: Current Status and Future Directions in Epidemiology, Clinical and Research Applications. *Circ Arrhythm*

Electrophysiol. 2009;2(1):72. doi:10.1161/CIRCEP.108.806828

4. Demir K, Avci A, Kaya Z, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol*. 2016;67(4):378-383. doi:10.1016/J.JJCC.2015.06.003

5. Li B, Pan Y, Li X. Type 2 Diabetes Induces Prolonged P-wave Duration without Left Atrial Enlargement. *J Korean Med Sci*. 2016;31(4):525. doi:10.3346/JKMS.2016.31.4.525

6. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas I V., Kallergis EM, Liu T, Ketikoglou DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int J Cardiol*. 2015;184(1):617-622. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.052

7. Begg GA, Holden A V., Lip GYH, Plein S, Tayebjee MH. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;220:155-161. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.144

8. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1107-1115. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.020

9. Gudul NE, Karabag T, Sayin MR, Bayraktaroglu T, Aydin M. Atrial conduction times and left atrial mechanical functions and their relation with diastolic function in prediabetic patients. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):286-294. doi:10.3904/KJIM.2014.380

Presentation ID / Sunum No=204

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2016-0592

Lumbosakral Transizyonel Vertebra Anomalilerinin Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü ve Fraktür Riski Değerlendirmesine Etkisi

Assoc. Prof. Dr. Yaşar Taştemur[1]

[1] Anatomi Anabilim Dalı, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas

Özet

Lumbosakral transizyonal vertebra (lomber geçiş vertebrası) anomalileri, toplumda %4-35 gibi geniş bir aralıkta bildirilen ve sıklıkla asemptomatik seyreden konjenital varyasyonlardır. Bu anomaliler arasında sakralizasyon ve lumbalizasyon en sık karşılaşılan formlar olup, Castellvi sınıflaması bu varyasyonları transvers process morfolojisi ve sakrumla füzyon derecesine göre dört tipte tanımlamaktadır. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü amacıyla kullanılan çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA), lomber vertebra düzeylerinin doğru tanımlanmasına dayanır; ancak segmentasyon anomalisi bulunan hastalarda ölçüm yapılan vertebra düzeyinin yanlış belirlenmesi, kemik mineral yoğunluğu değerlerinde klinik olarak anlamlı sapmalara yol açabilmektedir. Lumbosakral transizyonal vertebra anomalilerinin görüntüleme yöntemleriyle tanınmasındaki güçlükler, DXA ölçümlerinde vertebra düzeyi karışıklığına yol açan mekanizmalar açısından önem taşımaktadır; bu karışıklık osteoporoz tanısını ve fraktür riski değerlendirmesini doğrudan etkileyebilmektedir. Özellikle sakralizasyonlu vakalarda L4-L5 veya L5-S1 ayrımının yanlış yapılması, ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerinin gerçek düzeyi yansıtmamasına ve hem yanlış düşük hem de yanlış yüksek T-skoru sonuçlarına yol açması bakımından kritik bir noktadır. Bu durum, gereksiz tedavi başlanması ya da tedavi gerektiren hastaların gözden kaçırılması açısından klinik önem taşımaktadır. Temel mesaj, lomber vertebra segmentasyon anomalilerinin DXA raporlaması öncesinde radyolojik olarak doğrulanmasının, osteoporoz tanı ve takip sürecinin güvenilirliğini artıracak basit ama sıklıkla göz ardı edilen bir adım olduğudur. Anatomik varyasyonun bilinmemesi, klinik karar sürecinde ciddi sapmalara yol açabilecek bir kör noktadır ve bu nedenle anatomi ile klinik pratiği arasındaki iş birliğinin güçlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lumbosakral Transizyonel Vertebra, Sakralizasyon, Kemik Mineral Yoğunluğu, Osteoporoz, Fraktür Riski

Effect of Lumbosacral Transitional Vertebra Anomalies on Bone Mineral Density Measurement and Fracture Risk Assessment

Abstract

Lumbosacral transitional vertebra (transitional vertebra at the lumbosacral junction) anomalies are congenital variations reported in a wide range, from 4% to 35% of the population, and they are usually asymptomatic. Sacralization and lumbarization are the most common forms among these anomalies, and

the Castellvi classification describes these variations in four types based on transverse process morphology and the degree of fusion with the sacrum. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), used to measure bone mineral density, relies on the correct identification of lumbar vertebral levels; however, in patients with a segmentation anomaly, incorrect identification of the vertebral level being measured can lead to clinically meaningful deviations in bone mineral density values. The difficulties in recognizing lumbosacral transitional vertebra anomalies on imaging are important because of the mechanisms they create for vertebral level confusion on DXA, and this confusion can directly affect the diagnosis of osteoporosis and the assessment of fracture risk. In sacralized cases in particular, an incorrect distinction between L4-L5 and L5-S1 is a critical point, since it can cause the measured bone mineral density value to no longer reflect the true level, producing both falsely low and falsely high T-score results. This carries clinical weight, as it can lead either to unnecessary treatment or to missed diagnoses in patients who actually need treatment. The main message is that confirming lumbar vertebral segmentation anomalies radiologically before DXA reporting is a simple step, often overlooked, that would improve the reliability of osteoporosis diagnosis and follow-up. Not recognizing this anatomical variation is a blind spot that can lead to serious errors in clinical decision-making, which is why closer collaboration between anatomy and clinical practice is needed.

Keywords: Lumbosacral Transitional Vertebra, Sacralization, Bone Mineral Density, Osteoporosis, Fracture Risk

Giriş

Osteoporozun tanı ve takibinde kullanılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü, klinik pratikte günlük olarak başvurulan, sonuçları doğrudan tedavi kararına yön veren bir yöntemdir. Osteoporotik kırıkların yol açtığı morbidite, mortalite ve sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yük, tanının doğruluğunu klinik açıdan kritik bir konu hâline getirmektedir (1). Bu ölçümün güvenilirliği, büyük ölçüde ölçüm yapılan vertebra düzeyinin doğru tanımlanmasına bağlıdır; oysa günlük pratikte bu düzey ataması, çoğunlukla sorgulanmayan bir teknik ayrıntı olarak görülmektedir. Lomber omurga ile sakrum arasındaki geçiş bölgesinde ortaya çıkan lumbosakral transizyonel vertebra (LSTV) anomalileri, bu tanımlamayı bozabilecek, klinik pratikte yeterince dikkate alınmayan bir anatomik varyasyon grubudur.

Osteoporoz, dünya genelinde 50 yaş üzeri kadınların yaklaşık üçte birini, erkeklerin ise beşte birini etkileyen, yaşla birlikte görülme sıklığı artan kronik bir iskelet hastalığıdır. Kalça, vertebra ve önkol kırıkları başta olmak üzere kırık riskinin doğru öngörülmesi, hem bireysel hasta yönetimi hem de toplum sağlığı planlaması açısından önem taşır (1). Bu öngörünün temel dayanağı olan dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ölçümünün, teknik bir ayrıntı gibi görünen vertebra düzeyi tanımlamasından bu denli etkilenebilmesi, klinik pratikte yeterince vurgulanmayan bir noktadır.

Bu derlemenin amacı LSTV anomalilerinin embriyolojik kökenini özetlemek, bu anomalilerin radyolojik sınıflandırılmasını ve tanı güvenilirliğini gözden geçirmek, LSTV'nin DXA ölçümünü hangi mekanizmalarla etkileyebileceğini açıklamak ve bunun osteoporoz tanı sürecine olan klinik yansımalarını ve pratik öneri setini ortaya koymaktır.

Embriyolojik Temel

Vertebral kolon, embriyonik gelişimin erken döneminde paraksiyel mezodermden köken alan somitlerden gelişir. Somitler, embriyonun kaudal ucunda, presomitik mezodermden segmentasyon saati adı verilen osilatuar bir gen ekspresyon mekanizmasıyla düzenli aralıklarla ayrılır. Her somit, dorsalde dermomyotomu, ventralde ise epitelyal-mezenkimal dönüşüm geçirerek sklerotomu oluşturur; vertebra korpusu, intervertebral disk, vertebral arkuslar ve kaburgalar bu sklerotomlardan köken alır (2).

Komşu sklerotomların kaudal ve kranial yarımlarının yeniden birleşmesi (resegmentasyon) süreciyle her vertebra, iki farklı somitin katkısıyla oluşur; bu düzenleme, kasların vertebralar arasında köprü kurarak omurganın hareketini sağlamasının da temelini oluşturur. Bu süreç boyunca Hox gen ailesinin bölgesel ekspresyon sınırları, vertebral kolonun servikal, torakal, lomber ve sakral bölgelere ayrılmasını belirler (3). Örneğin, belirli Hox genlerinin ön-arka ekspresyon sınırı, tipik olarak torakolomber ya da

lumbosakral geçişle örtüşür. Bu sınırların tam olarak yerleşmemesi ya da komşu bölgeler arasında bir omurga hizası kayması, geçiş bölgelerinde homeotik dönüşümlere yol açabilir; LSTV, bu tür bir sınır kaymasının lumbosakral bileşkede klinik olarak en sık karşılaşılan örneğidir. Segmentasyon saatinin kendisi de Notch, Wnt ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) sinyal yolaklarının presomitik mezoderm boyunca oluşturduğu salınımlı gen ekspresyon dalgalarına dayanır; bu salınımların zamanlamasındaki veya genişliğindeki küçük sapmalar, somit sınırlarının hafifçe kaymasına ve dolayısıyla vertebra sayısının bölgesel olarak bir fazla ya da bir eksik oluşmasına yol açabilir.

Bu embriyolojik temel iki açıdan önemlidir. Birincisi, LSTV'nin neden nadir bir anomali değil, vertebral kolonun gelişimsel sürecinin doğal bir varyasyon aralığı içinde yer aldığını açıklar. İkincisi, bu sınır kaymasının genellikle tam bir vertebra ekleme ya da eksiltme şeklinde değil, kademeli bir geçiş (parsiyel sakralizasyon/lumbalizasyon) şeklinde gerçekleştiğini gösterir; bu da klinik pratikte görülen Castellvi tiplerinin neden bir spektrum oluşturduğunu anlamayı kolaylaştırır.

LSTV, vertebral kolonun segmentasyon sürecinde ortaya çıkabilecek anomali yelpazesinin yalnızca bir örneğidir. Aynı embriyolojik süreçteki farklı hatalar, hemivertebra (sklerotomun yalnızca bir yarısının gelişmesi), blok vertebra (komşu iki vertebranın resegmentasyon sırasında ayrışamaması) ya da kelebek vertebra (notokordun kalıcı olarak vertebra korpusunu ikiye ayırması) gibi başka konjenital vertebra anomalilerine de yol açabilir (3). Bu anomalilerin çoğu, LSTV'nin aksine genellikle belirgin bir eğrilik veya deformite ile kendini gösterirken, LSTV'nin sıklıkla sessiz kalması ve yalnızca sayısal bir kaymaya yol açması, onu görüntüleme pratiğinde daha kolay gözden kaçan bir anomali hâline getirmektedir.

Lumbosakral Transizyonel Vertebra: Tanım ve Sınıflandırma

LSTV, L5-S1 bileşkesinde görülen ve yukarıda özetlenen segmentasyon sürecindeki bir sapmadan kaynaklanan konjenital bir varyasyondur. Sakralizasyon, L5 vertebrasının transvers proçeslerinin sakruma kısmen veya tam olarak kaynaşmasıyla ortaya çıkar ve sonuçta fonksiyonel olarak dört lomber vertebra kalmış gibi bir görünüm oluşur. Lumbalizasyon ise S1 segmentinin sakrumdan ayrışarak bağımsız bir lomber vertebra gibi davranmasıdır; bu durumda fonksiyonel olarak altı lomber vertebra izlenimi doğar.

Bu varyasyonların toplumdaki görülme sıklığı, kullanılan görüntüleme yöntemi, incelenen popülasyon ve sınıflama kriterlerine bağlı olarak geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Bel ağrısı nedeniyle görüntülenen 4816 hastalık bir seride LSTV prevalansı %8,1 olarak saptanmıştır (4). Genel popülasyona yönelik bir başka çalışmada, ardışık böbrek-üreter-mesane grafilerinin değerlendirildiği 211 kişilik bir seride LSTV oranı %35,6 gibi daha yüksek bir düzeyde bildirilmiş; bu farkın, incelenen popülasyonun yaş ortalamasından ve kullanılan görüntüleme tekniğinin duyarlılığından kaynaklandığı öne sürülmüştür (5). Bu denli geniş bir prevalans aralığı, LSTV'nin rutin görüntülemede karşılaşılması istisnai değil, beklenen bir bulgu olduğunu göstermektedir.

LSTV'nin radyolojik sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sistem, 1984 yılında tanımlanan Castellvi sınıflamasıdır. Bu sınıflama, anomaliyi transvers proçes morfolojisi ve sakrumla füzyon derecesine göre dört tipte gruplandırır: Tip I, üçgen şekilli dizplastik bir transvers proçes (≥19 mm) ile karakterizedir ve genellikle klinik açıdan önemsiz kabul edilir. Tip II'de transvers proçes ile sakrum arasında psödoartroz (diartrodiyal eklem) gelişir; bu tip, semptomatik LSTV'nin, yani Bertolotti sendromunun en sık ilişkilendirildiği formdur. Tip III'te transvers proçes sakrumla tam kemik füzyonu gösterir ve vertebra düzeyi sayımını en fazla etkileyen tiptir. Tip IV ise bir tarafta Tip II, karşı tarafta Tip III özelliklerinin birlikte görüldüğü mikst bir tablodur (6,7). Tip I ve Tip II en sık görülen formlar olup, Tip III daha az, Tip IV ise en nadir bildirilen formdur (8).

Castellvi sınıflamasının klinik pratikte tek başına yeterli olmaması, zaman içinde alternatif sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Onyiuke sınıflaması, radyografik bulguya ek olarak hastanın klinik semptomlarını ve tutulumun tek ya da çok düzeyli olmasını değerlendirmeye katar. Jenkins sınıflaması ise transvers proçesin yalnızca yüksekliğini değil, aynı zamanda genişliğini ve sakrumla olan mesafesini dikkate alarak, cerrahi tedavi seçimini (rezeksiyon veya füzyon) yönlendirmeyi amaçlar. Bu üç sistemin karşılaştırması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. LSTV/Bertolotti Sendromu Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması

Sınıflama	Değerlendirme Temeli	Klinik Avantaj	Sınırlılık
Castellvi	Transvers proçes yüksekliği ve sakrumla füzyon derecesi	En yaygın kullanılan, radyografik tanı için pratik	Ağrı kaynağını göstermez; düz grafide güvenilirliği düşüktür (9)
Onyiuke	Radyografik bulgu + klinik semptom birlikteliği; tek/çok düzey tutulumu	Klinik semptomu sınıflamaya dahil eder	Daha az kullanılır; tedavi yönlendirme gücü sınırlıdır (8)
Jenkins	Transvers proçes yüksekliği ve genişliği birlikte değerlendirilir	Tedavi seçimini (rezeksiyon/füzyon) yönlendirebilir	Yeni tanımlanmıştır (2023), doğrulama çalışmaları sınırlıdır (8)

Görüntüleme Yöntemleri ve Sınıflama Güvenilirliği

LSTV tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında düz grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yer almaktadır. Düz grafi, düşük maliyeti ve erişilebilirliği nedeniyle sıklıkla ilk tercih olsa da, Castellvi tipini belirlemedeki güvenilirliği sınırlıdır; bir çalışmada düz grafinin LSTV tipini belirlemedeki duyarlılığı %76-84, doğruluğu ise yalnızca %53-58 olarak bildirilmiştir (9). Bu düşük doğruluk oranı, özellikle Tip II ile Tip III arasındaki ayrımın iki boyutlu görüntülemede net yapılamamasından kaynaklanmaktadır. BT, kemik yapıların üç boyutlu değerlendirmesine imkan tanıdığından füzyon derecesinin belirlenmesinde daha güvenilir kabul edilir; MRG ise ek olarak yumuşak doku ve disk patolojilerinin eş zamanlı değerlendirilmesini sağlar. Bu nedenle, DXA sonucunda vertebra düzeyi şüphesi doğduğunda, yalnızca düz grafiyle yetinmek yerine BT ya da MRG ile doğrulama yapılması önerilmektedir.

Ayrıca LSTV, tek taraflı (üniteral) ya da çift taraflı (bilateral) olarak ortaya çıkabilir; bu ayrım hem Onyiuke hem de Jenkins sınıflamalarında ayrı bir alt tip olarak ele alınmaktadır. Tek taraflı bir füzyonda, DXA'nın ön-arka projeksiyonda değerlendirdiği ortalama yoğunluk, yalnızca etkilenen tarafın sklerotik katkısıyla kısmi olarak yükselebilirken, çift taraflı tam füzyonda bu etkinin daha belirgin olması beklenir. Bu nedenle, tek taraflı hafif dereceli LSTV'lerin ölçüme etkisi göz ardı edilebilir düzeyde kalabilirken, ileri dereceli ve çift taraflı formlar klinik açıdan daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Bu üç görüntüleme yönteminin seçiminde radyasyon maruziyeti, maliyet ve erişilebilirlik de göz önünde bulundurulmalıdır. Düz grafi düşük radyasyon dozu ve düşük maliyetle geniş erişilebilirlik sunar, ancak yukarıda belirtildiği gibi sınıflama doğruluğu sınırlıdır. BT, daha yüksek radyasyon dozuna karşılık üç boyutlu kemik detayında üstünlük sağlar. MRG ise iyonizan radyasyon içermemesi ve yumuşak doku değerlendirmesine imkan tanıması nedeniyle, özellikle genç hastalarda ve tekrarlayan görüntüleme gereken olgularda tercih edilebilir; ancak maliyeti ve erişilebilirliği düz grafi ve BT'ye kıyasla daha kısıtlıdır. Bu nedenle görüntüleme yöntemi seçimi, klinik şüphenin derecesine ve hastanın bireysel özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.

Kantitatif Radyolojik Ölçütler

Castellvi sınıflamasının öznel yönlerini azaltmak amacıyla, son yıllarda bazı kantitatif parametreler önerilmiştir. Bunlar arasında en alt lomber-tip vertebranın ön kenar açısı (anterior-edge vertebral angle), en üst sakral-tip vertebranın üst ve alt uç plak uzunluk oranı (RISE) ve lumbosakral intervertebral disk açısı sayılabilir. Bu kantitatif ölçütler, geleneksel olarak kullanılan crista iliaca hattı, iliolomber ligaman orijini ve psoas kasının proksimal insersiyosu gibi anatomik işaretlere kıyasla, LSTV varlığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Ancak bu parametrelerin günlük DXA pratiğine henüz entegre edilmemiş olması, mevcut aşamada görsel değerlendirmenin ve gerektiğinde ek kesitsel görüntülemenin klinik karar sürecindeki yerini korumasına neden olmaktadır.

Biyomekanik Etkiler ve Bertolotti Sendromu

LSTV'nin klinik önemi yalnızca ölçüm hatalarıyla sınırlı değildir. Transizyonel vertebra, lumbosakral bileşkede hareketi kısıtlayarak komşu üst segmentte (tipik olarak L4-L5 düzeyinde) hipermobiliteye ve buna bağlı erken disk dejenerasyonuna zemin hazırlayabilir. Ayrıca psödoartroz bölgesindeki dejeneratif değişiklikler, faset eklem artrozu ve foraminal daralma, düşük bel ağrısına yol açabilir; bu klinik tablo literatürde Bertolotti sendromu olarak adlandırılmaktadır (8). Bertolotti sendromu, tipik olarak 30-50 yaş arası hastalarda görülür ve tanısı, semptom örtüşmesi nedeniyle sıklıkla gecikir; ortalama tanı süresi bazı serilerde 40 ayı aşabilmektedir (3). Bu derlemenin odağı ise LSTV'nin ağrı sendromu boyutundan çok, kemik mineral yoğunluğu ölçümüne olan etkisidir; ancak Bertolotti sendromunun varlığı, klinisyene LSTV olasılığını hatırlatan bir ipucu olarak da değerlendirilebilir.

DXA'da Vertebra Düzeyi Tanımlama Prensibi

Lomber DXA ölçümü, standart olarak L1-L4 düzeylerini posteroanterior planda değerlendirir. Vertebra düzeyleri, crista iliaca'nın en üst noktalarını birleştiren hattın L4-L5 aralığından geçtiği varsayımıyla sayılır. Cihaz yazılımı, intervertebral disk aralıklarını görüntü üzerinde otomatik olarak tespit etmeye çalışsa da, bu tespitin doğru vertebra numarasıyla eşleştirilmesi, teknisyenin ilk görsel değerlendirmesine dayanır. Bu, hızlı ve pratik bir yöntemdir; ancak toplumun büyük çoğunluğunda geçerli olan standart anatomik oran varsayımına dayanır ve her hastada anatomik olarak birebir doğru olacağı garanti edilemez. Rutin pratikte, bu sayımı destekleyecek ek bir doğrulama görüntülemesi (tam omurga grafisi, BT veya MRG) istenmez. Kemik mineral yoğunluğu ve buna bağlı T-skoru, bu düzey ataması üzerinden hesaplandığından, ölçümün tüm klinik yorumu bu ilk adıma dayanmaktadır.

LSTV'nin Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümüne Etkisi

LSTV varlığında bu varsayım bozulmaktadır. Sakralizasyonlu bir hastada crista iliaca hattı, gerçek L4-L5 aralığına değil, bir üst düzeye denk gelebilir; lumbalizasyonlu bir hastada ise durum tam tersi yönde kayabilir. Sonuç olarak ölçüm yapılan vertebra, düşünülenden farklı bir düzey olabilir. Bu durum dört adımda özetlenebilir: öncelikle DXA yazılımı ve teknisyen hastanın beş lomber vertebrası olduğunu varsayar; hastada segmentasyon anomalisi varsa gerçek anatomi bu varsayımdan sapar; crista iliaca hattı yanlış bir düzeye denk gelir ve ölçüm yapılan vertebra yanlış etiketlenir; son olarak yanlış etiketlenen düzeyin kemik yoğunluğu, hastanın gerçek L4-L5 değerinin yerine geçerek T-skorunun hatalı hesaplanmasına yol açar.

Bu sapmanın yönü, ölçüme dahil olan vertebranın kendi özelliklerine bağlıdır. Lomber omurgada ileri yaşla birlikte gelişen dejeneratif değişiklikler (osteofit oluşumu, faset eklem hipertrofisi, disk aralığı daralması) genellikle tüm düzeylerde eşit oranda görülmez. Dejeneratif değişiklik gösteren bir vertebra, kendi gerçek kemik mineral içeriğinden bağımsız olarak DXA'da olduğundan daha yoğun ölçülür; çünkü ölçüm yöntemi, osteofit ve sklerotik kemik dokusunu da yoğunluk hesabına dahil eder. Düzey sayımı kaydığında, bu tür dejeneratif değişiklik gösteren bir vertebra ya da transizyonel vertebranın füzyon/psödoartroz bölgesindeki sklerotik doku yanlışlıkla ölçüme girebilir; bu durumda kemik yoğunluğu olduğundan yüksek çıkar. Tam tersi bir senaryoda, ölçüme daha düşük yoğunluklu bir düzeyin dahil olması, kemik yoğunluğunun olduğundan düşük hesaplanmasına yol açar.

International Society for Clinical Densitometry (ISCD), yapısal artefaktı bulunan ya da komşu vertebralarla arasında 1,0'dan fazla T-skoru farkı gösteren anatomik olarak anormal vertebraların analizden çıkarılabileceğini belirtmektedir (10). Ancak bu öneri, esas olarak dejeneratif değişiklikler ve lokal artefaktlar için geliştirilmiştir; LSTV'ye bağlı düzey karışıklığı, vertebranın kendisi anormal görünmediği için bu kontrol mekanizmasının gözünden kolaylıkla kaçabilmektedir. Ayrıca dört vertebradan daha azının değerlendirmeye alındığı durumlarda, izlem için kullanılan en az anlamlı değişim(eşiklerinin de yeniden hesaplanması gerektiği bildirilmiştir (10); bu da LSTV'ye bağlı düzey dışlamasının yalnızca tanı anını değil, uzun dönem takibi de etkileyebileceğini göstermektedir.

Klinik Sonuçlar: Fraktür Riski Değerlendirmesine Etkisi

Vertebra düzeyi ataması hangi yönde kayarsa kaysın, sonuç hastanın gerçek kemik durumunu yansıtmayan bir T-skorudur. Düşük yoğunluklu bir vertebranın yanlışlıkla ölçüme dahil edilmesi durumunda, kemik yoğunluğu olduğundan düşük çıkar; hasta olmadığı kadar osteoporotik değerlendirilir ve gereksiz tedavi başlanabilir. Tam tersi durumda, dejeneratif değişiklik gösteren ya da transizyonel vertebraya ait sklerotik bir bölgenin ölçüme girmesiyle kemik yoğunluğu olduğundan yüksek hesaplanır; bu durumda gerçekte var olan osteoporoz tanı alamadan gözden kaçabilir.

Osteoporozun tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre T-skorunun -2,5 veya altında olmasına dayandığından (1), bu sınır değerin yakınındaki hastalarda birkaç ondalık puanlık bir sapma bile tanıyı değiştirebilir. Örneğin, altmış iki yaşında, menopoz sonrası bir kadın hastada bilinmeyen bir sakralizasyon nedeniyle crista iliaca hattı gerçek L4-L5 aralığının bir üst düzeyine denk gelirse, DXA cihazı hastanın gerçek L3-L4 düzeyini "L4-L5" olarak ölçüme dahil edebilir. Bu düzeyde hafif dejeneratif sklerozis varsa, ölçülen kemik yoğunluğu gerçek değerden yüksek çıkar ve hastanın T-skoru, gerçekte -2,8 iken -1,6 gibi normal sınırlara yakın bir değerle raporlanabilir; klinisyen bu sonuca dayanarak tedavi başlamayabilir, oysa hasta gerçekte tedavi eşiğinin üzerindedir. Bu sapma, yalnızca tanı kategorisini değil, FRAX gibi kırık riski hesaplama araçlarına girdi olarak kullanılan kemik yoğunluğu değerini de etkileyerek, on yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı olasılığı tahminlerini dolaylı yoldan bozabilir. Her iki yönde de klinik sonuç aynı ciddiyettedir: gereksiz tedavi başlanması ya da tedavi gerektiren bir hastanın gözden kaçırılması; her ikisi de hasta güvenliğini doğrudan etkiler (11).

Alternatif Ölçüm Bölgeleri ve Klinik Karar Süreci

Vertebra düzeyi belirsizliğinin çözülemediği ya da lomber bölgenin güvenilir şekilde değerlendirilemediği durumlarda, klinisyenin tek başına lomber DXA sonucuna dayanarak karar vermesi önerilmez. ISCD, tüm hastalarda hem lomber omurga hem de kalça bölgesinin birlikte ölçülmesini önermektedir; bu yaklaşım, tek bir bölgedeki teknik bir sorunun tanıyı tek başına belirlemesini engeller. Kalça bölgesi (femur boynu ve total kalça), lomber omurgaya kıyasla dejeneratif değişikliklerden ve LSTV gibi anatomik varyasyonlardan daha az etkilenir; bu nedenle lomber ölçümün güvenilirliğinden şüphe duyulan hastalarda kalça T-skoru, tanı ve tedavi kararında daha belirleyici bir referans noktası olarak kullanılabilir. Önkol (radius) ölçümü ise hiperparatiroidizm, aşırı obezite ya da hem kalça hem omurga değerlendirmesinin mümkün olmadığı durumlarda üçüncü bir seçenek olarak devreye girer. LSTV şüphesi olan bir hastada, lomber sonucun tek başına tedavi kararına temel oluşturmaması ve kalça bölgesinden elde edilen verinin klinik değerlendirmeye mutlaka dahil edilmesi, güvenli bir yaklaşım olarak önerilmektedir.

Tanısal Yaklaşım ve Öneriler

DXA görüntüsünde lomber vertebra sayımı net değilse ya da beklenmedik bir transvers proçes genişlemesi görülüyorsa, LSTV akla gelmelidir. Klinik tabloyla uyuşmayan, sınırda veya beklenmedik bir T-skoru sonucunda önce vertebra düzeyi doğrulaması yapılmalıdır. Şüphe durumunda tam omurga grafisi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile doğru vertebra düzeyi teyit edilmeli, DXA raporu buna göre düzenlenmelidir; yukarıda belirtildiği gibi düz grafinin bu ayrımdaki güvenilirliği sınırlı olduğundan, şüpheli vakalarda BT ya da MRG tercih edilmelidir (9). LSTV saptanan hastalarda bu bulgu DXA raporunda belirtilmeli ve takip taramalarında aynı düzeyin kullanıldığından emin olunmalıdır; zira seri ölçümlerde düzey tutarlılığı, izlemin güvenilirliği açısından tanı anındaki doğruluk kadar önemlidir. Bu sürecin işleyebilmesi için anatomi, radyoloji ve dahiliye/endokrinoloji birimleri arasında düzenli bir bilgi akışı kurulması, LSTV bulgusunun hasta dosyasında kalıcı olarak işaretlenmesi ve DXA teknisyenlerinin bu anomalinin farkında olacak şekilde eğitilmesi önerilmektedir.

Genel Değerlendirme

Literatürde LSTV'nin görüntüleme tanısı, biyomekanik sonuçları ve Bertolotti sendromu ile ilişkisi geniş şekilde incelenmiş olmasına karşın, bu anomalinin kemik mineral yoğunluğu ölçümüne olan doğrudan etkisi görece az işlenmiş bir konudur. Mevcut kanıtların büyük bölümü, DXA raporlama kurallarının genel ilkelerinden (dejeneratif vertebra dışlama kriterleri, izlem tutarlılığı gereksinimleri) ve LSTV'nin anatomik özelliklerinden yola çıkılarak yapılan mekanizma temelli çıkarımlara

dayanmaktadır. Bu durum, alanın nispeten yeni ve disiplinler arası bir kesişim noktası olduğunu; anatomi, radyoloji ve dahiliye/endokrinoloji camialarının bu konuda ortak bir farkındalık geliştirmesi gerektiğini göstermektedir. Bu derlemenin katkısı, embriyolojik temelden başlayarak, sınıflandırma güvenilirliği ve DXA ölçüm mekanizmasını tek bir çerçevede bir araya getirmek ve bunu klinik pratiğe dönüştürülebilir öneriler hâline getirmektir.

LSTV'ye özgü bu öneriler, aslında DXA yorumlamasındaki daha geniş bir hata kategorisinin özel bir örneğidir. Hasta pozisyonlaması, omurga rotasyonu, önceki cerrahi implantlar ve dejeneratif skolyoz gibi etkenler de benzer şekilde ölçüm güvenilirliğini bozabilir; bu nedenle LSTV farkındalığı, DXA yorumlamasında genel bir eleştirel değerlendirme kültürünün parçası olarak ele alınmalıdır. Bir DXA raporunu değerlendiren klinisyenin, yalnızca sayısal T-skoru değerine değil, ölçümün hangi vertebralardan elde edildiğine ve bu vertebraların görüntüde nasıl göründüğüne de dikkat etmesi, bu tür hataların fark edilmesini kolaylaştırır.

Gelecekteki çalışmalar için üç yönde ilerleme önerilebilir: birincisi, LSTV tipine göre stratifiye edilmiş, aynı hastada gerçek ve varsayılan düzeyden elde edilen T-skorlarının karşılaştırıldığı prospektif çalışmalar; ikincisi, DXA cihazı yazılımlarına LSTV'yi otomatik olarak işaretleyecek görüntü tanıma algoritmalarının entegre edilmesi; üçüncüsü, anatomi eğitimi müfredatlarında bu tür klinik açıdan uygulanabilir varyasyonlara daha fazla yer verilmesi. Bu son nokta ayrıca vurgulanmayı hak etmektedir: anatomi müfredatlarında vertebral kolon genellikle sabit sayıda kemikten oluşan, değişmez bir yapı olarak öğretilir; oysa LSTV gibi sık görülen varyasyonların erken dönemde, klinik korelasyonuyla birlikte vurgulanması, gelecekteki klinisyenlerin bu tür anatomik farklılıkları birer istisna değil, karşılaşabilecekleri olağan bir olasılık olarak değerlendirmesini sağlayabilir. Bu üç yön, hem araştırma hem de eğitim düzeyinde, anatomik bilginin klinik karar sürecine daha doğrudan aktarılmasını sağlayabilir.

Kısıtlılıklar

Bu çalışma anlatıya dayalı bir derlemedir; bu nedenle literatür taraması kapsamlı olmakla birlikte önyargıdan tamamen arındırılmış değildir. LSTV'nin DXA ölçümüne etkisini doğrudan nicel olarak gösteren, yani aynı hastada düzey ataması değiştirildiğinde T-skorundaki farkı ölçen prospektif çalışmaların sayısı sınırlıdır; mevcut bilgiler büyük ölçüde mekanizma temelli çıkarımlara ve dolaylı kanıtlara dayanmaktadır. Bu alanda, LSTV tipine göre stratifiye edilmiş, T-skoru sapmasının büyüklüğünü doğrudan ölçen ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

LSTV, embriyolojik segmentasyon sürecinin doğal bir varyasyon aralığı içinde yer alan, toplumda geniş bir sıklık aralığında görülen ve sıklıkla asemptomatik seyreden bir konjenital anatomik varyasyondur. DXA'da vertebra numaralandırması standart anatomik varsayıma dayanır ve LSTV varlığında bu varsayım yanılabilir. Yanlış düzey ataması, hem yanlış düşük hem de yanlış yüksek T-skoruna yol açarak hem aşırı tanıya hem de gözden kaçan tanıya neden olabilir. Şüpheli vakalarda radyolojik doğrulama, osteoporoz tanı ve takip sürecinin güvenilirliğini artıran, uygulanması kolay bir adımdır. Gerekli görüldüğünde kalça bölgesi gibi alternatif ölçüm bölgelerine başvurulması, tanı sürecini tek bir belirsiz ölçüme bağımlı kalmaktan kurtarır. Anatomik varyasyonun bilinmemesi, klinik karar sürecinde ciddi sapmalara yol açabilecek bir kör noktadır ve bu nedenle anatomi ile klinik pratiği arasındaki iş birliğinin güçlendirilmesi, hem hizmet içi eğitim hem de anatomi müfredatı düzeyinde gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929-1936. doi:10.1016/S0140-6736(02)08761-5

2. Scaal M. Early development of the vertebral column. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;49:83-91. doi:10.1016/j.semcdb.2015.11.003

3. Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J*. 2005;5(5):564-576. doi:10.1016/j.spinee.2004.10.044

4. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Shepelev VV, et al. Prevalence of lumbosacral transitional vertebra among 4816 consecutive patients with low back pain: A computed tomography, magnetic resonance imaging, and plain radiographic study with novel classification schema. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2023;14(1):35-43. doi:10.4103/jcvjs.jcvjs_149_22

5. Apazidis A, Ricart PA, Diefenbach CM, Spivak JM. The prevalence of transitional vertebrae in the lumbar spine. *Spine J*. 2011;11(9):858-862. doi:10.1016/j.spinee.2011.08.005

6. Castellvi AE, Goldstein LA, Chan DP. Lumbosacral transitional vertebrae and their relationship with lumbar extradural defects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1984;9(5):493-495. doi:10.1097/00007632-198407000-00014

7. Konin GP, Walz DM. Lumbosacral transitional vertebrae: classification, imaging findings, and clinical relevance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1778-1786. doi:10.3174/ajnr.A2036

8. Rakauskas TR, Gallup S, Mohamed AA, Nasice J, Westerhaus B. An update on the prevalence and management of Bertolotti's syndrome. *Front Surg*. 2024;11:1486811. Published 2024 Dec 12. doi:10.3389/fsurg.2024.1486811

9. Hou L, Bai X, Li H, et al. Lumbar plain radiograph is not reliable to identify lumbosacral transitional vertebra types according to Castellvi classification principle. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):333. Published 2020 May 29. doi:10.1186/s12891-020-03358-3

10. Rosen H, Lau A, Szalat A, et al. Reporting Fewer Than Four Vertebrae: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2024;27(1):101436. doi:10.1016/j.jocd.2023.101436

11. Lewiecki EM, Lane NE. Common mistakes in the clinical use of bone mineral density testing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(12):667-674. doi:10.1038/ncprheum0928

Presentation ID / Sunum No=13

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0009-1532-4626

Fonksiyon ve Estetiğin Yeniden İnşası: İmplant Destekli Sabit Simante Tam Ağız Rehabilitasyonu – Bir Olgu Sunumu

Exp. Dr. Eda Kurat[1]

[1] Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Giriş: İleri derecede periodontal yıkım ve çoklu diş kayıpları, hastaların çiğneme fonksiyonu, estetik görünümü ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. İmplant destekli tam ağız rehabilitasyonları, bu hastaların tedavisinde öngörülebilir ve başarılı bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Bu olgu sunumunun amacı, ileri periodontitis nedeniyle diş kaybı yaşayan bir hastada implant destekli sabit simante tam ağız rehabilitasyonunun klinik ve laboratuvar aşamalarını sunmaktır. Olgu Sunumu: İleri periodontitis tanısı konulan hastada kalan dişlerin çekimi ile eş zamanlı olarak üst çenede 11, 13, 14, 16, 23, 24 ve 26; alt çenede ise 33, 34, 36, 43, 44 ve 46 numaralı bölgelere implant yerleştirildi. Üç aylık osseointegrasyon sürecinin ardından iyileşme başlıkları takıldı. İlk muayenede hastanın sabit bir restorasyon talebi doğrultusunda tedavi seçenekleri değerlendirildi ve ekonomik nedenler göz önünde bulundurularak implant destekli sabit simante metal destekli porselen restorasyon planlandı. Ön ölçüler aljinat ile alınarak tanı modelleri elde edildi. Kesin ölçüler, splinte edilen açık ölçü postları ve A tipi silikon kullanılarak alındı. Maksillomandibular ilişki ve dikey boyut, kompozit rezin ile hazırlanan Lucia jigi yardımıyla kaydedildi. Üst ve alt çene restorasyonları üçer segment halinde planlandı. Metal altyapıların klinik uyumu doğrulandıktan sonra A2 renginde porselen uygulanarak definitif restorasyonlar tamamlandı. Sonuç İmplant destekli sabit simante tam ağız rehabilitasyonu, ileri periodontal yıkım nedeniyle dişlerini kaybetmiş hastalarda fonksiyon ve estetiğin yeniden kazandırılmasında başarılı ve öngörülebilir bir tedavi seçeneğidir. Doğru tedavi planlaması ve uygun protetik yaklaşım tedavinin başarısında önemli rol oynamaktadır. Simante metal destekli porselen restorasyonlar, ekonomik kısıtlılık bulunan olgularda etkili bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: İmplant Destekli Rehabilitasyon, Simante Tutuculu Protez, İleri Periodontitis.

Reconstruction of Function and Esthetics Through Implant-Supported Cement-Retained Full-Mouth Rehabilitation: A Case Report

Abstract

Introduction: Advanced periodontal destruction and multiple tooth loss significantly impair patients' masticatory function, esthetic appearance, and quality of life. Implant-supported full-mouth rehabilitations are considered a predictable and successful treatment option for these patients. The aim of this case report is to present the clinical and laboratory stages of implant-supported cement-retained full-mouth rehabilitation in a patient who experienced tooth loss due to advanced periodontitis. Case Presentation: In a patient diagnosed with advanced periodontitis, implants were placed simultaneously with the extraction of the remaining teeth in the maxillary regions of #11, #13, #14, #16, #23, #24, and #26 and in the mandibular regions of #33, #34, #36, #43, #44, and #46. Following a three-month osseointegration period, healing abutments were connected. During the initial examination, treatment options were evaluated according to the patient's desire for a fixed restoration, and an implant-supported cement-retained metal-ceramic restoration was planned considering economic factors. Preliminary impressions were made with alginate, and diagnostic casts were obtained. Definitive impressions were taken using splinted open-tray impression copings and addition silicone material. The maxillomandibular relationship and vertical dimension were recorded using a Lucia jig fabricated with composite resin. The maxillary and mandibular restorations were planned in three segments each. After the clinical fit of the metal frameworks was verified, porcelain in shade A2 was applied, and the definitive restorations were completed. Conclusion: Implant-supported cement-retained full-mouth rehabilitation is a successful and predictable treatment option for restoring function and esthetics in patients who have lost their teeth due to advanced periodontal destruction. Proper treatment planning and an appropriate prosthetic approach play important roles in the success of treatment. Cement-retained metal-ceramic restorations may be considered an effective alternative in cases with economic limitations.

Keywords: Implant-Supported Rehabilitation, Cement-Retained Prosthesis, Advanced Periodontitis

Giriş

İleri evre periodontitis, diş destek dokularında ilerleyici yıkıma neden olan kronik inflamatuvar bir hastalık olup alveoler kemik rezorpsiyonu, klinik ataşman kaybı ve sonuçta diş kaybı ile karakterizedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hastalar yalnızca estetik kayıplar yaşamamakta; çiğneme etkinliğinde azalma, fonasyon bozuklukları, temporomandibular sistem üzerinde artan fonksiyonel yüklenme ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gibi çok yönlü sorunlarla karşılaşmaktadır. Özellikle tam veya tama yakın dişsizlik gelişen bireylerde fonksiyonel rehabilitasyonun gecikmesi, beslenme alışkanlıklarının değişmesine ve psikososyal problemlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Günümüzde implant destekli protetik rehabilitasyonlar, tam dişsiz veya çoklu diş eksikliği bulunan hastaların tedavisinde en başarılı ve öngörülebilir seçeneklerden biri olarak kabul edilmektedir. Osseointegrasyon prensibine dayanan implant tedavileri, yüksek sağkalım oranları, fonksiyonel stabilite ve hasta memnuniyeti açısından uzun dönem başarılı sonuçlar sunmaktadır. Özellikle tam ağız rehabilitasyonlarında implantların doğru konumlandırılması, yeterli sayıda implant kullanılması ve biyomekanik prensiplere uygun protetik planlama yapılması tedavinin uzun dönem başarısında belirleyici rol oynamaktadır.

İleri periodontitis öyküsü bulunan hastalarda implant tedavisi planlanırken biyolojik risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bireylerde peri-implant hastalık gelişme riskinin periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte aktif periodontal enfeksiyonun kontrol altına alınması, uygun cerrahi planlama ve düzenli idame tedavisinin

uygulanması durumunda implantların başarılı şekilde kullanılabileceği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir.

Tam ağız implant rehabilitasyonlarında protez tasarımı da tedavinin önemli bileşenlerinden biridir. Tek parça tam ark restorasyonları yüksek rijitlik sağlarken, laboratuvar işlemlerindeki distorsiyonlar nedeniyle pasif uyumun elde edilmesi zorlaşabilmektedir. Buna karşılık segmentli restorasyon tasarımları, metal altyapıların klinik doğrulamasını kolaylaştırmakta ve implantlara iletilen gerilimlerin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca implant üstü restorasyonların simante veya vida tutuculu olarak planlanması; implant açısı, estetik gereksinimler, retrievabilite ihtiyacı ve ekonomik koşullar gibi birçok faktör dikkate alınarak belirlenmektedir.

Son yıllarda monolitik zirkonya restorasyonlar giderek yaygınlaşmış olsa da metal destekli porselen restorasyonlar; mekanik dayanıklılıkları, uzun dönem klinik başarıları ve daha düşük maliyetleri nedeniyle birçok tam ağız rehabilitasyonunda uygulanmaya devam etmektedir. Özellikle ekonomik kısıtlılığı bulunan hastalarda bu restorasyonlar, estetik ve fonksiyon arasında dengeli bir çözüm sunabilmektedir.

Bu olgu sunumunun amacı, ileri evre periodontitis nedeniyle tüm dişlerini kaybetmiş bir hastada implant destekli sabit simante metal destekli porselen tam ağız rehabilitasyonunun cerrahi, protetik ve laboratuvar aşamalarını ayrıntılı olarak sunmak ve uygulanan tedavi yaklaşımını güncel literatür ışığında değerlendirmektir.

Olgu Sunumu

İleri periodontitis tanısı konulan hastada kalan dişlerin çekimi ile eş zamanlı olarak üst çenede 11, 13, 14, 16, 23, 24 ve 26; alt çenede ise 33, 34, 36, 43, 44 ve 46 numaralı bölgelere implant yerleştirildi. Üç aylık osseointegrasyon sürecinin ardından iyileşme başlıkları takıldı. İlk muayenede hastanın sabit bir restorasyon talebi doğrultusunda tedavi seçenekleri değerlendirildi ve ekonomik nedenler göz önünde bulundurularak implant destekli sabit simante metal destekli porselen restorasyon planlandı. Ön ölçüler aljinat ile alınarak tanı modelleri elde edildi. Kesin ölçüler, splinte edilen açık ölçü postları ve A tipi silikon kullanılarak alındı. Maksillomandibular ilişki ve dikey boyut, kompozit rezin ile hazırlanan Lucia jigi yardımıyla kaydedildi. Üst ve alt çene restorasyonları üçer segment halinde planlandı. Metal altyapıların klinik uyumu doğrulandıktan sonra A2 renginde porselen uygulanarak definitif restorasyonlar tamamlandı.

Tartışma

İleri evre periodontitis nedeniyle gelişen yaygın diş kayıpları, yalnızca estetik kayıplara değil, aynı zamanda çiğneme etkinliğinde azalma, fonasyon bozuklukları ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşe neden olmaktadır. Bu hastalarda tam ağız implant destekli rehabilitasyon, uygun hasta seçimi ve doğru tedavi planlaması ile uzun dönem başarılı sonuçlar sağlayan öngörülebilir bir tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte, periodontal hastalık öyküsü bulunan bireylerde implant çevresi dokuların korunması için düzenli bakım programlarının sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır. (1–3)

Bu olguda tüm dişlerin çekimi ile eş zamanlı implant yerleştirilmesi tercih edilmiştir. Uygun primer stabilitenin sağlanabildiği olgularda eş zamanlı implant uygulaması, tedavi süresini kısaltması ve hastanın protetik rehabilitasyona daha erken ulaşmasını sağlaması açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte bu yaklaşımın başarısı; enfeksiyon kontrolü, implant pozisyonlandırması ve primer stabilitenin yeterli düzeyde sağlanmasına bağlıdır. Sistematik derlemeler, uygun endikasyonlarda immediat implant yerleştirilmesinin gecikmiş implant uygulamalarına benzer sağkalım oranlarına sahip olduğunu bildirmektedir. (4,5)

İmplantların üst çenede yedi, alt çenede altı bölgede dağıtılması, yüklerin geniş bir alana yayılmasına katkı sağlamıştır. Tam ağız rehabilitasyonlarında implantların dengeli dağılımı, biyomekanik yüklerin kontrol altına alınması açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle posterior bölgelerde yeterli implant desteğinin bulunması kantilever oluşumunu azaltarak protezin uzun dönem başarısını olumlu yönde etkilemektedir. Misch, implant sayısı ve dağılımının oklüzal kuvvetlerin kontrolünde temel belirleyicilerden biri olduğunu vurgulamaktadır. (6)

Bu olguda restorasyonların üst ve alt çenede üçer segment halinde planlanması dikkat çekici bir protetik tercihtir. Segmentli protez tasarımı, uzun açıklıklı tek parça restorasyonlara kıyasla pasif uyumun elde edilmesini kolaylaştırmaktadır. Tek parça tam ark restorasyonlarında döküm büzülmesi ve laboratuvar kaynaklı distorsiyonlar nedeniyle pasif uyumun sağlanması güçleşebilmektedir. Segmentasyon sayesinde her bölüm bağımsız olarak değerlendirilebilmekte, gerektiğinde lokal düzeltmeler yapılabilmekte ve implantlara iletilen gerilimler azaltılabilmektedir. Bu yaklaşım özellikle metal destekli porselen restorasyonlarda klinik uygulanabilirliği artırmaktadır. (6,7)

Kesin ölçü aşamasında splinte edilmiş açık ölçü tekniğinin kullanılması da literatürle uyumludur. Çoklu implant vakalarında açık ölçü tekniği, implantların üç boyutlu konumunun daha doğru aktarılmasını sağlamaktadır. Ölçü postlarının rezin ile splinte edilmesi ise polimerizasyon kaynaklı hareketleri azaltarak ölçü doğruluğunu artırmaktadır. Çok sayıda implant içeren tam ark rehabilitasyonlarında bu yöntemin pasif uyuma önemli katkı sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir. (8,9)

Maksillomandibular ilişkinin Lucia jigi kullanılarak kaydedilmesi de bu olgunun önemli klinik aşamalarından biridir. Lucia jigi, posterior diş temaslarını geçici olarak ortadan kaldırarak kasların rahatlamasını ve mandibulanın daha stabil bir sentrik ilişki pozisyonuna yönlenmesini sağlamaktadır. Tam ağız rehabilitasyonlarında dikey boyutun doğru belirlenmesi, porselen kırıkları, vida gevşemeleri ve oklüzal aşırı yüklenme gibi komplikasyonların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. (10,11)

Bu vakada simante tutuculu metal destekli porselen restorasyon tercih edilmiştir. Günümüzde vida tutuculu restorasyonlar retrievabilite avantajı nedeniyle sıklıkla önerilmekle birlikte, simante restorasyonlar özellikle implant açılarının ideal olduğu olgularda estetik avantajlar sunabilmektedir. Ayrıca laboratuvar işlemlerinin daha basit olması ve maliyetin görece düşük olması nedeniyle ekonomik kısıtlılığı bulunan hastalarda uygulanabilir bir seçenek oluşturmaktadır. Bununla birlikte siman fazlalığının peri-implant mukozitis ve peri-implantitis açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle simantasyon sırasında siman miktarının dikkatle kontrol edilmesi ve artık simanın tamamen uzaklaştırılması gerekmektedir. (12–14)

Metal destekli porselen restorasyonlar uzun yıllardır tam ağız implant rehabilitasyonlarında güvenilir şekilde kullanılmaktadır. Monolitik zirkonya restorasyonlar son yıllarda popülerlik kazanmış olsa da metal destekli porselen sistemler; mekanik dayanıklılık, estetik performans ve klinik öngörülebilirlik açısından hâlen güçlü bir alternatiftir. Uzun dönem takip çalışmalarında metal destekli porselen restorasyonların yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğu bildirilmektedir. (15,16)

İleri periodontitis öyküsü bulunan hastalarda implant tedavisinin başarısı yalnızca cerrahi ve protetik aşamalarla sınırlı değildir. Bu bireylerde peri-implant hastalık gelişme riski periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Düzenli periodontal bakım, profesyonel temizlik, plak kontrolü ve hasta motivasyonu implantların uzun dönem başarısını belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun güncel rehberleri de implant tedavisi sonrasında bireyselleştirilmiş idame programlarının uygulanmasını önermektedir. (2,17)

Bu olgunun önemli güçlü yönlerinden biri, hastanın estetik beklentileri ile ekonomik koşullarının birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmuş olmasıdır. Günlük klinik uygulamalarda tedavi seçeneklerinin yalnızca biyolojik ve mekanik kriterlere göre değil, hastanın sosyoekonomik durumu ve beklentileri doğrultusunda planlanması tedaviye uyumu artırmaktadır. Bununla birlikte bu olgu sunumunun temel sınırlılığı, uzun dönem klinik takip verilerinin henüz bulunmamasıdır. Gelecekte yapılacak uzun süreli kontroller; marjinal kemik seviyelerinin korunması, biyolojik komplikasyonlar ve hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi açısından daha kapsamlı bilgi sağlayacaktır. (6,15)

Sonuç

İmplant destekli sabit simante tam ağız rehabilitasyonu, ileri periodontitis nedeniyle diş kaybı yaşayan hastalarda fonksiyon, estetik ve yaşam kalitesinin yeniden kazandırılmasında etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Segmentli protez tasarımı, splinte açık ölçü tekniği ve Lucia jigi ile gerçekleştirilen oklüzal kayıt gibi klinik yaklaşımlar pasif uyumun ve oklüzal stabilitenin sağlanmasına katkıda bulunmuştur. Ekonomik kısıtlılığı bulunan hastalarda simante metal destekli porselen

restorasyonlar, dikkatli simantasyon protokolü uygulandığında başarılı ve uygulanabilir bir alternatif sunmaktadır.

Kaynaklar (Vancouver)

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis. J Clin Periodontol. 2018;45(S20):S149-S161.
2. Herrera D, Sanz M, Berglundh T, et al. Prevention and treatment of peri-implant diseases. J Clin Periodontol. 2023.
3. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases. Clin Oral Implants Res. 2011;22(Suppl 6):181-183.
4. Chen ST, Buser D. Clinical and esthetic outcomes of immediate implant placement. Int J Oral Maxillofac Implants. 2014;29(Suppl):186-215.
5. Cosyn J, Eghbali A, De Bruyn H, et al. Immediate single-tooth implants. J Clin Periodontol. 2019;46(S21):119-151.
6. Misch CE. Dental Implant Prosthetics. 2nd ed. Mosby; 2015.
7. Karl M, Taylor TD. Effect of prosthesis fit on implant-supported restorations. Int J Oral Maxillofac Implants. 2006;21:613-618.
8. Assif D, Marshak B, Schmidt A. Accuracy of implant impression techniques. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996;11:216-222.
9. Lee H, So JS, Hochstedler JL, Ercoli C. Accuracy of implant impressions. J Prosthet Dent. 2008;100:285-291.
10. Dawson PE. Functional Occlusion. Mosby; 2007.
11. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 8th ed. Elsevier; 2020.
12. Wittneben JG, Joda T, Weber HP, Brägger U. Screw-retained vs cement-retained implant restorations. Clin Oral Implants Res. 2014;25:441-448.
13. Linkevicius T, Vindasiute E, Puisys A, Linkeviciene L. Cement excess and peri-implant disease. Clin Oral Implants Res. 2013;24:1179-1184.
14. Sailer I, Mühlemann S, Zwahlen M, et al. Cemented and screw-retained implant reconstructions. Clin Oral Implants Res. 2012;23(Suppl 6):163-201.
15. Pjetursson BE, Brägger U, Lang NP, Zwahlen M. Implant-supported fixed prostheses. Clin Oral Implants Res. 2007;18(Suppl 3):97-113.
16. Pjetursson BE, Valente NA, Strasding M, et al. Systematic review of implant-supported fixed dental prostheses. Clin Oral Implants Res. 2018;29(Suppl 16):4-85.
17. Sanz M, Chapple ILC. Clinical research on peri-implant diseases. J Clin Periodontol. 2012;39(Suppl 12):202-206.

Presentation ID / Sunum No=57

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0803-8735 / 0009-0007-5992-6456 / 0009-0001-7616-2140

Gömülü Mandibular İkinci Premolar Dişin Ortodontik Traksiyonu ve Anterior Çapraz Kapanışın Düzeltilmesi: Olgu Sunumu

Asst. Prof. Dr. Saniye Merve Cengiz[1], Exp. Ahmet Fatih Cengiz[2], Ra. Ömer Faruk Baki[3]

[1] Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
[2]Serbest Klinik, Mersin, Türkiye
[3] Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
*Corresponding author: Ömer Faruk Baki, omerbaki@mersin.edu.tr

Özet

Gömülü mandibular ikinci premolarlar, uygun şekilde tedavi edilmediğinde periodontal problemler, oklüzal bozukluklar ve ark bütünlüğünün bozulması gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Uygun endikasyon varlığında cerrahi destekli ortodontik sürdürme, doğal dişin korunmasını sağlayan konservatif bir tedavi seçeneğidir. Bu olgu sunumunun amacı, gömülü mandibular ikinci premoların cerrahi destekli ortodontik sürdürülmesi ve eş zamanlı anterior çapraz kapanış tedavisi ile elde edilen klinik ve radyografik sonuçları sunmaktır. Klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda gömülü mandibular ikinci premolar ve bilateral kanin bölgesinde anterior çapraz kapanış tespit edilmiştir. Cerrahi ekspozisyonun ardından gömülü diş kontrollü ortodontik kuvvetlerle dental ark içerisine sürdürülmüş, eş zamanlı olarak anterior çapraz kapanış düzeltilmiştir. Tedavi sonunda gömülü mandibular ikinci premolar fonksiyonel oklüzyona dahil edilmiş, anterior çapraz kapanış tamamen düzeltilmiş, pozitif overjet ve overbite elde edilmiş, dental ark bütünlüğü korunmuş ve estetik ile fonksiyon açısından başarılı sonuçlar sağlanmıştır. Radyografik değerlendirmede periodontal desteğin korunduğu, komşu dişlerde kök rezorpsiyonu veya başka bir komplikasyon gelişmediği gözlenmiştir. Sonuç olarak, sabit ortodontik tedavilerde gömülü mandibular ikinci premolarların cerrahi destekli ortodontik sürdürülmesi, uygun vaka seçimi ve multidisipliner tedavi planlaması ile doğal dişin korunmasına olanak sağlayan güvenilir ve konservatif bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca eş zamanlı anterior çapraz kapanışın düzeltilmesi, fonksiyonel oklüzyonun ve estetik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gömülü Diş, Anterior Çapraz Kapanış, Sabit Ortodontik Tedavi, Mandibular İkinci Premolar, Cerrahi Ekspozisyon

Abstract

Impacted mandibular second premolars may lead to periodontal complications, occlusal disturbances, and loss of arch integrity if left untreated. When appropriate indications are present, surgically assisted orthodontic traction represents a conservative treatment approach that preserves the natural dentition. The aim of this case report was to present the clinical and radiographic outcomes of surgically assisted

orthodontic traction of an impacted mandibular second premolar combined with the simultaneous correction of anterior crossbite. Clinical and radiographic examinations revealed an impacted mandibular second premolar and bilateral anterior crossbite in the canine region. Following surgical exposure, the impacted tooth was guided into the dental arch using controlled orthodontic forces, while the anterior crossbite was corrected simultaneously. At the completion of treatment, the impacted mandibular second premolar was successfully aligned into functional occlusion, the anterior crossbite was completely corrected, positive overjet and overbite were achieved, dental arch integrity was preserved, and satisfactory esthetic and functional outcomes were obtained. Radiographic evaluation demonstrated preservation of periodontal support without evidence of root resorption or any other treatment-related complications. In conclusion, surgically assisted orthodontic traction of impacted mandibular second premolars during comprehensive fixed orthodontic treatment is a reliable and conservative treatment modality that enables preservation of the natural dentition when appropriate case selection and multidisciplinary treatment planning are employed. Furthermore, simultaneous correction of anterior crossbite contributes to improved functional occlusion and enhanced esthetic outcomes.

Keywords: Impacted Tooth, Anterior Crossbite, Fixed Orthodontic Treatment, Mandibular Second Premolar, Surgical Exposure.

GİRİŞ

Gömülü dişler, normal sürme zamanını tamamlamasına rağmen fizyolojik sürme yolunu izleyemeyerek alveoler kemik veya çevre yumuşak dokular içerisinde kalan dişler olarak tanımlanmaktadır. Daimi dentisyonda en sık üçüncü molarlar ve maksiller kaninler gömülü kalırken, mandibular ikinci premolarlar da klinik açıdan önem taşıyan gömülü dişler arasında yer almaktadır. Tedavi edilmediğinde periodontal problemler, komşu dişlerde kök rezorpsiyonu, ark bütünlüğünün bozulması ve oklüzal fonksiyon kaybı gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.[1]

Mandibular ikinci premolar gömülülüğünün etiyolojisi multifaktöriyel olup persistan süt ikinci molarlar, ektopik diş germi pozisyonu, yer darlığı, ankiloz, sürme mekanizmasındaki bozukluklar, odontojenik kistler, tümörler ve genetik faktörler başlıca nedenler arasında yer almaktadır. Son yıllarda özellikle ektopik sürme paternleri ve genetik yatkınlığın bu anomalinin gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir.[2]

Erken tanı, daha konservatif tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesine olanak sağlarken, erişkin hastalarda kök gelişiminin tamamlanmış olması ve alveoler kemik yoğunluğunun artması tedaviyi daha güç hâle getirebilmektedir. Buna rağmen uygun cerrahi yaklaşım ve kontrollü ortodontik kuvvetlerle başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir.[1,4]

Tedavi planlamasında hastanın yaşı, dişin konumu, kök gelişimi, komşu anatomik yapılarla ilişkisi, periodontal durum ve oklüzal gereksinimler birlikte değerlendirilmelidir. Tedavi seçenekleri arasında klinik takip, süt dişinin korunması veya çekimi sonrası spontan sürmenin beklenmesi, cerrahi ekspozisyon ile ortodontik sürdürme, ototransplantasyon ve protetik rehabilitasyon yer almaktadır. Uygun olgularda cerrahi destekli ortodontik sürdürme, doğal dişin korunmasını sağlayan konservatif bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir.[3]

Gömülü mandibular ikinci premolarlara sıklıkla yer darlığı ve oklüzal anomaliler eşlik edebilmektedir. Özellikle anterior çapraz kapanış; travmatik oklüzyon, periodontal doku kaybı, insizal aşınma, fonksiyonel kaymalar ve estetik problemlere yol açabileceğinden, tedavi planlamasında yalnızca gömülü dişin sürdürülmesi değil mevcut maloklüzyonun düzeltilmesi de hedeflenmelidir.[5]

Literatürde gömülü mandibular ikinci premolarların ortodontik sürdürülmesine ilişkin çok sayıda olgu sunumu bulunmasına rağmen, erişkin hastalarda gömülü mandibular ikinci premoların cerrahi destekli ortodontik sürdürülmesi ile birlikte bilateral anterior kanin çapraz kapanışının aynı tedavi sürecinde düzeltilmesi, kapsamlı tedavi planlaması ve kontrollü ortodontik biyomekanik gerektiren önemli bir klinik yaklaşımdır. Bu nedenle bu tür olguların ayrıntılı olarak raporlanması, uygulanan biyomekaniklerin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.[2]

Bu olgu sunumunun amacı, 32 yıl 3 ay yaşındaki kadın hastada gömülü mandibular ikinci premoların cerrahi destekli ortodontik sürdürülmesi ile birlikte bilateral anterior kanin çapraz kapanışının düzeltilmesi sonucunda elde edilen klinik ve radyografik sonuçları sunmak ve uygulanan tedavi yaklaşımını güncel literatür ışığında değerlendirmektir.

VAKA SUNUMU

Kronolojik yaşı 32 yıl 3 ay olan kadın hasta, ön dişlerde çapraz kapanış ve alt çenede diş eksikliği şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Alınan anamnezde hastanın sistemik olarak sağlıklı olduğu, herhangi bir kronik hastalığının bulunmadığı ve daha önce ortodontik tedavi görmediği öğrenildi. Klinik muayenede anterior bölgede çapraz kapanışın bulunduğu, mandibular sol ikinci premolar dişin (35 numara) ağız ortamında sürmediği gözlendi. Oral hijyenin yeterli olduğu ve periodontal dokuların sağlıklı olduğu değerlendirildi.

İntraoral muayenede Angle Sınıf I molar ilişkisi, 13 ve 23 nolu dişlerden kaynaklı anterior çapraz kapanış ve 3 mm overbite tespit edildi. Maksiller ve mandibular dental orta hatların yerinde olduğu, bolton ark boyu uyumsuzluğunun ise 6 diş için anlamsız olduğu (0.5 mm) 12 diş içinse gömülü diş varlığından dolayı tespit edilemediği belirlendi. 35 nolu dişin klinik olarak izlenmemesi nedeniyle radyografik değerlendirme planlandı.

Panoramik radyografi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi incelemelerinde 35 nolu dişin kemik içerisinde vertikal pozisyonda gömülü olduğu ve komşu diş kökleri ile ilişkisinin ortodontik sürdürmeye uygun olduğu belirlendi. İlgili bölgede herhangi bir kistik oluşum veya patolojik lezyon izlenmedi. Sefalometrik analizde hastanın iskeletsel Sınıf I ilişki (SNA: 76,8°, SNB: 76.2°, ANB: 0,6°) ve normodiverjan büyüme paternine sahip olduğu belirlendi. Başlangıç sefalometrik değerlerinde üst ve alt keserlerde retroklinasyon (U1-PP: 104° ve IMPA: 84°) tespit edildi.

Çekimsiz sabit ortodontik tedavi planı kapsamında anterior çapraz kapanışın düzeltilmesi ve 35 nolu dişin cerrahi olarak açığa çıkarılarak ortodontik kuvvetlerle sürdürülmesi planlandı. Hastaya alternatif tedavi seçenekleri, tedavi süresi, olası komplikasyonlar ve prognoz ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş onam alındı.

Her iki dental arka 0.022 × 0.028 inç slotlu MBT braket sistemi uygulanarak sabit ortodontik tedaviye başlandı. Seviyeleme ve hizalama aşamasında sırasıyla 0.014, 0.016 ve 0.016×0.022 inç NiTi ile 0.016×0.022 ve 0.017×0.025 inç paslanmaz çelik ark telleri uygulandı. Tedavinin erken döneminde anterior çapraz kapanış; oklüzyon yükselticiler ve üst dental arka 13 ve 23 nolu dişlerin piggyback yöntemiyle dahil edilmesiyle uygun biyomekanik kuvvetlerle düzeltildi ve pozitif overjet elde edildi. Böylece fonksiyonel kayma ortadan kaldırıldı ve anterior rehberlik yeniden oluşturuldu.

Ardından 35 nolu diş lokal anestezi altında cerrahi olarak açığa çıkarıldı. Diş yüzeyine ortodontik ataçman yapıştırılarak zincir ligatür ile sabit ark teline bağlandı ve hafif, sürekli ortodontik ekstrüzyon kuvvetleri uygulanmaya başlandı. Cerrahi sürdürme sürecinde periodontal dokuların korunmasına özen gösterildi ve diş kontrollü olarak oklüzal düzleme yönlendirildi. Diş ark içerisine ulaştıktan sonra rotasyon, angulasyon ve tork düzeltmeleri sırasıyla gerçekleştirildi. Tedavi süresince gömülü dişte ankiloz bulgusu, komşu dişlerde kök rezorpsiyonu veya periodontal komplikasyon gözlenmedi

Aktif ortodontik tedavi toplam 18 ay sürdü. Tedavi sonunda anterior çapraz kapanış tamamen düzeltilmiş, uygun overjet ve overbite ilişkisi sağlanmış, gömülü 35 numaralı diş fonksiyonel oklüzyona başarıyla kazandırılmıştır. Dental orta hatlar uyumlu hale getirilmiş, ark formu korunmuş ve stabil oklüzal temaslar elde edilmiştir. Tedavi sonrası panoramik radyografide 35 numaralı dişin periodontal desteğinin yeterli olduğu, komşu dişlerde anlamlı kök rezorpsiyonu bulunmadığı ve dişin alveol içerisinde fizyolojik konumuna ulaştığı görülmüştür. Tedavi sonunda elde edilen estetik ve fonksiyonel sonuçlar hasta tarafından memnuniyetle karşılanmış, retansiyon amacıyla sabit lingual retainer ve şeffaf plak apareyleri uygulanarak düzenli kontrol programı planlanmıştır.

Klinik Görseller:

Resim 1. Tedavi öncesi intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler.

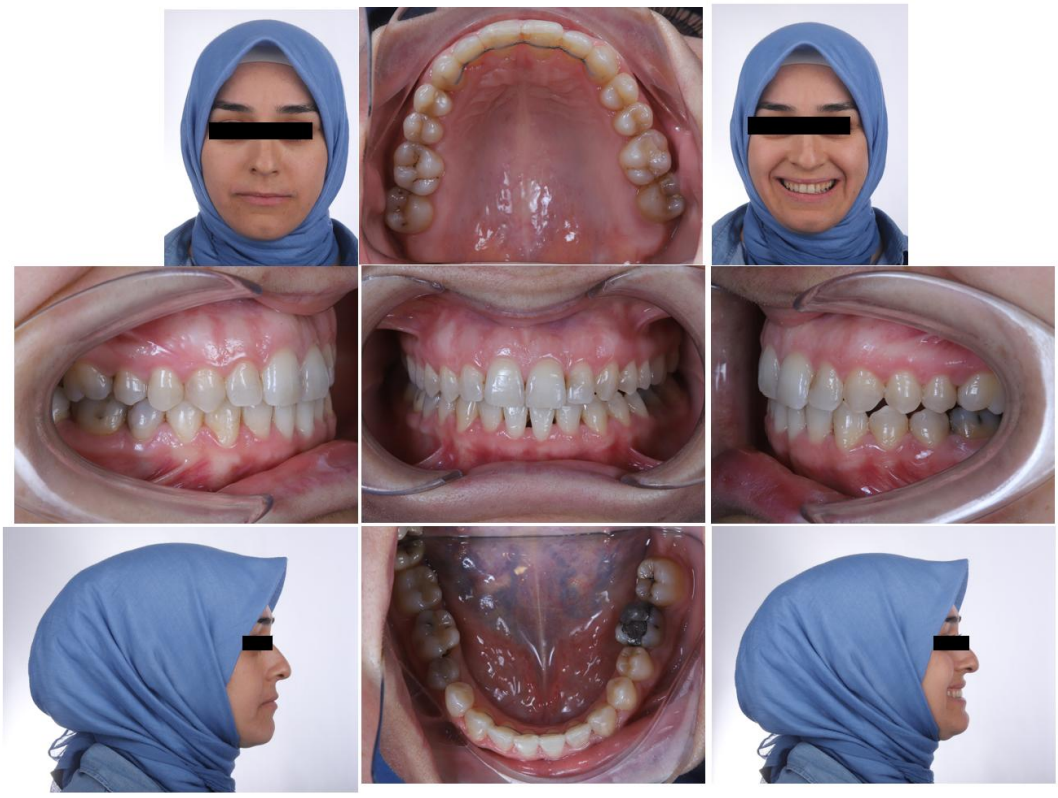
Resim 2. Tedavi sonrası intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler.

Resim 3. Tedavi öncesi ve sonrası lateral sefalometrik röntgenler.

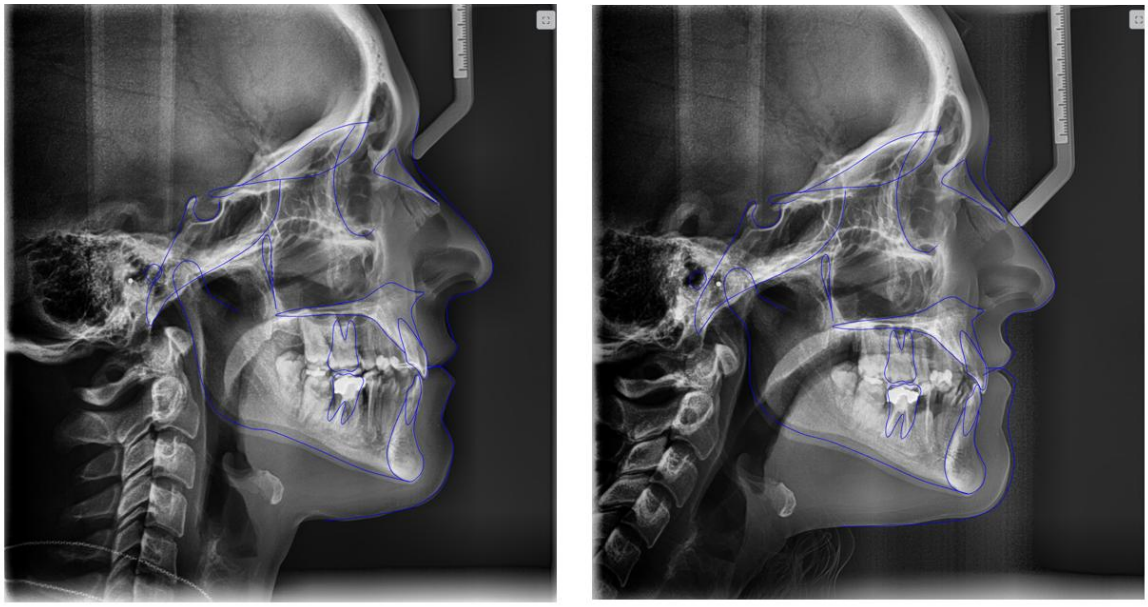
Resim 4. Tedavi öncesi ve sonrası panoramik röntgenler.



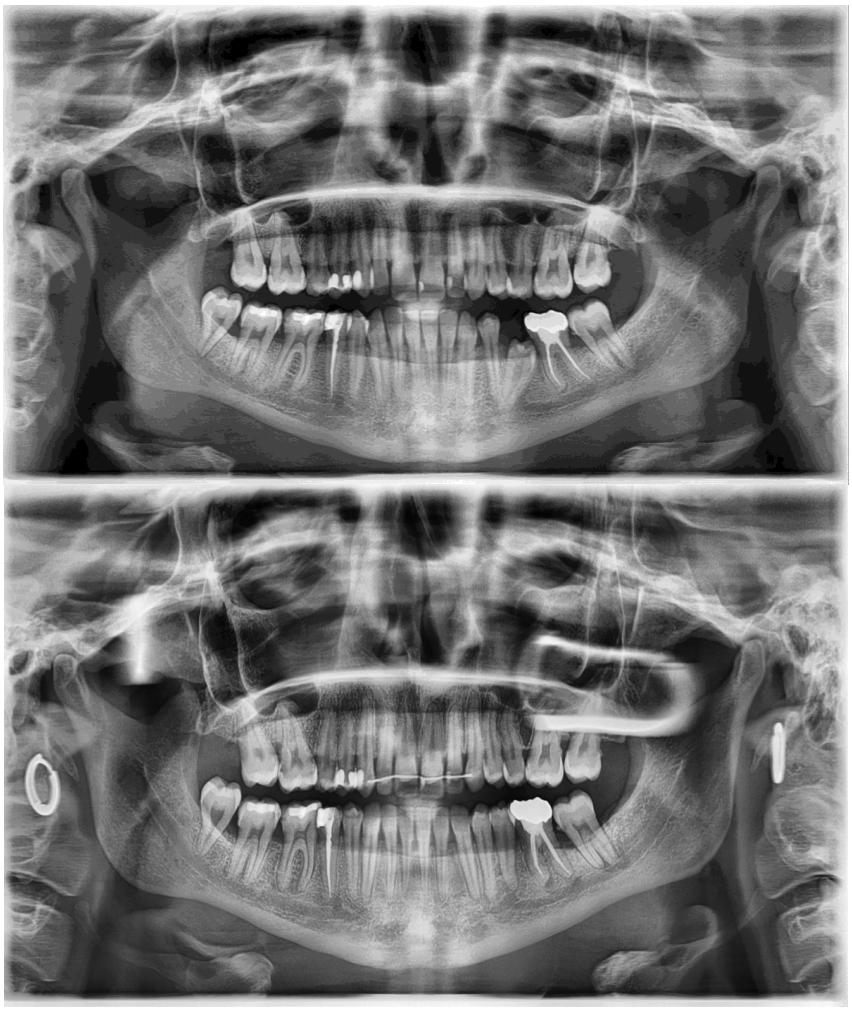
Resim 1. Tedavi öncesi intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler.



Resim 2. Tedavi sonrası intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler.



Resim 3. Tedavi öncesi ve sonrası lateral sefalometrik röntgenler.



Resim 4. Tedavi öncesi ve sonrası panoramik röntgenler.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Erişkin hastalarda gömülü dişlerin tedavisinde temel amaç doğal dişin korunması, periodontal sağlığın sürdürülmesi ve fonksiyonel oklüzyonun yeniden sağlanmasıdır. Bu nedenle uygun endikasyona sahip olgularda cerrahi ekspozisyonu takiben ortodontik sürdürme, çekim ve protetik rehabilitasyona göre daha konservatif bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir.[3]

Gömülü premolarların ortodontik sürdürülmesinde başarı; dişin konumu, kök gelişimi, komşu anatomik yapılarla ilişkisi, ankiloz varlığı ve uygulanan biyomekanik sisteme bağlıdır. Cerrahi ekspozisyon sonrasında hafif ve sürekli ortodontik kuvvetlerin uygulanması periodontal dokuların korunmasına katkı sağlarken, kontrolsüz kuvvetler periodontal hasar, komşu dişlerde istenmeyen hareketler ve tedavi süresinin uzamasına neden olabilmektedir.[3] Posterior bölgede ankraj kontrolünün sağlanması tedavinin başarısında kritik öneme sahiptir. Rijit ark telleri, elastik zincirler, nikel-titanyum yaylar ve gerektiğinde geçici iskeletsel ankraj sistemleri kontrollü diş hareketini kolaylaştırmaktadır.[3,5]

Kanin bölgesindeki çapraz kapanışlar fonksiyonel kaymalara, oklüzal interferanslara ve periodontal yüklenmenin artmasına neden olabildiğinden, düzeltilmeleri fonksiyonel oklüzyonun ve uzun dönem stabilitenin sağlanması açısından önem taşımaktadır.[5,6]

TARTIŞMA

Gömülü mandibular ikinci premolarlar, üçüncü molar ve maksiller kaninlerden sonra en sık gömülü kalan dişler arasında yer almakta olup prevalanslarının yaklaşık %0,2–0,8 arasında değiştiği bildirilmektedir. Tedavi planlamasında hastanın yaşı, dişin pozisyonu, kök gelişim düzeyi, komşu

dişlerle ilişkisi ve periodontal durumu birlikte değerlendirilmelidir. Uygun endikasyon bulunan olgularda doğal dişin korunmasını amaçlayan ortodontik sürdürme tedavisi, çekim ve protetik rehabilitasyona göre daha konservatif bir yaklaşımdır.[3,4,7]

Literatürde, tedavi başarısını etkileyen başlıca faktörlerin dişin gömülme derinliği, angulasyonu, kök gelişimi ve ankiloz bulunmaması olduğu bildirilmektedir. Erişkin bireylerde alveoler kemik remodelasyonunun daha yavaş olması nedeniyle tedavi süresi uzayabilmekte, bu nedenle hafif ve sürekli ortodontik kuvvetlerin uygulanması önerilmektedir. Bu yaklaşım periodontal ligament bütünlüğünün korunmasına katkı sağlarken kök rezorpsiyonu ve pulpal komplikasyon riskini azaltmaktadır.[3,5]

Cerrahi ekspozisyon ile ortodontik traksiyonun birlikte uygulanması, gömülü dişlerin ağız ortamına kazandırılmasında güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir.9 Tedavinin başarısında yeterli ankraj kontrolü kritik öneme sahiptir. Günümüzde rijit ark telleri, elastik zincirler, nikel-titanyum yaylar ve gerektiğinde geçici iskeletsel ankraj sistemleri kontrollü kuvvet uygulanmasını sağlayarak tedavinin öngörülebilirliğini artırmaktadır.[11,12]

Kaninler lateral mandibular hareketlerde oklüzal rehberlik sağlayan temel dişlerdir. Bu nedenle bilateral kanin çapraz kapanışı yalnızca estetik bir sorun değil, aynı zamanda fonksiyonel kaymalar, oklüzal interferanslar ve periodontal yük dağılımında bozukluklara yol açabilmektedir. Çapraz kapanışın düzeltilmesiyle kanin rehberliğinin yeniden sağlanması, çiğneme fonksiyonunun ve uzun dönem oklüzal stabilitenin iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır.[5,6]

Sunulan olguda, gömülü 35 numaralı diş cerrahi ekspozisyon sonrasında kontrollü ortodontik traksiyon ile başarılı şekilde dental ark içerisine sürdürülmüş, tedavi boyunca periodontal komplikasyon veya komşu dişlerde kök rezorpsiyonu gözlenmemiştir. Aynı tedavi sürecinde bilateral kanin çapraz kapanışı düzeltilerek fonksiyonel oklüzyon yeniden oluşturulmuş ve doğal diş korunmuştur. Bu sonuçlar, uygun biyomekanik planlama ve multidisipliner yaklaşımla erişkin hastalarda da gömülü mandibular ikinci premolarların başarılı şekilde sürdürülmesinin mümkün olduğunu göstermektedir.[3–5]

Bu olgu, erişkin hastalarda gömülü mandibular ikinci premoların cerrahi destekli ortodontik sürdürülmesi ile eş zamanlı bilateral kanin çapraz kapanışının düzeltilmesinin kapsamlı tedavi planlaması ve kontrollü biyomekanik gerektiren önemli bir klinik yaklaşım olduğunu göstermektedir. Ayrıca uygun cerrahi ve ortodontik tedaviyle doğal dişin korunmasının, fonksiyonel ve estetik oklüzyonun yeniden sağlanmasının mümkün olduğunu ortaya koyarak benzer olguların yönetimine klinik açıdan yol gösterici nitelik taşımaktadır.

STABİLİTE VE RETANSİYON

Gömülü dişlerin ortodontik olarak sürdürülmesini takiben elde edilen tedavi sonuçlarının uzun dönem stabilitesi; dişin ark içerisindeki nihai konumu, periodontal dokuların iyileşmesi, kök paralelliğinin sağlanması ve fonksiyonel oklüzyonun oluşturulmasına bağlıdır. Özellikle erişkin hastalarda periodontal yeniden yapılanmanın daha yavaş gerçekleşmesi nedeniyle retansiyon protokolünün dikkatli planlanması önerilmektedir. Uygun retansiyon uygulanmadığı takdirde tedavi sonrası relaps, rotasyon ve oklüzal düzensizliklerin gelişebileceği bildirilmektedir.[13]

Ortodontik olarak sürdürülmüş gömülü dişlerde periodontal ligament liflerinin reorganizasyonunun tamamlanması zaman aldığından, tedavi sonunda elde edilen diş pozisyonunun korunması amacıyla sabit ve/veya hareketli retansiyon apareylerinin kullanılması önerilmektedir. Bunun yanında ideal interkuspidasyonun sağlanması, uygun overjet ve overbite ilişkilerinin oluşturulması, kök paralelliğinin elde edilmesi ve fonksiyonel oklüzal temasların dengelenmesi uzun dönem stabiliteyi artıran temel faktörler arasında yer almaktadır.[3]

Çapraz kapanışların düzeltilmesini takiben de retansiyon büyük önem taşımaktadır. Özellikle erişkin bireylerde periodontal ve dentoalveoler adaptasyonun tamamlanabilmesi için kanin rehberliğinin korunması, posterior interkuspidasyonun stabil hale getirilmesi ve fonksiyonel oklüzyonun devam ettirilmesi relaps riskini azaltmaktadır. Oklüzal interferansların ortadan kaldırılması ve dengeli bir oklüzyonun sağlanması, uzun dönem tedavi başarısını doğrudan etkileyen faktörler arasında kabul edilmektedir.[6,13]

Sunulan olguda tedavi sonunda gömülü 35 numaralı dişin ark içerisindeki konumu, kök paralelliği ve oklüzal ilişkileri tatmin edici düzeyde elde edilmiş, aynı zamanda iki taraflı kanin çapraz kapanışı düzeltilerek fonksiyonel kanin rehberliği sağlanmıştır. Elde edilen sonuçların uzun dönem korunması amacıyla uygun retansiyon protokolü uygulanmış ve tedavi sonunda stabil bir oklüzyon hedeflenmiştir.[13]

SONUÇ

Bu olguda, erişkin bir hastada gömülü 35 numaralı dişin cerrahi ekspozisyon sonrasında kontrollü ortodontik kuvvetlerle başarılı şekilde dental ark içerisine sürdürülmesi ve eş zamanlı olarak mevcut iki taraflı kanin çapraz kapanışının düzeltilmesi ile fonksiyonel ve estetik açıdan başarılı bir tedavi sonucu elde edilmiştir. Tedavi sonunda gömülü diş ark içerisine kazandırılmış, uygun oklüzal ilişki sağlanmış ve bilateral kanin rehberliği yeniden oluşturulmuştur. Ayrıca doğal dişin korunması sayesinde implant veya sabit protetik rehabilitasyon gereksinimi ortadan kaldırılarak daha konservatif bir tedavi yaklaşımı benimsenmiştir.

Sefalometrik ve klinik değerlendirmelerde elde edilen sonuçlar, kontrollü biyomekanik ile uygulanan ortodontik traksiyonun erişkin hastalarda dahi gömülü mandibular ikinci premolarların başarılı şekilde sürdürülmesine olanak sağlayabileceğini göstermiştir. Aynı tedavi sürecinde bilateral kanin çapraz kapanışının düzeltilmesiyle fonksiyonel oklüzyon yeniden sağlanmış ve tedavi sonuçlarının uzun dönem stabilitesi açısından uygun bir oklüzal ilişki elde edilmiştir.

Bu olgu, uygun hasta seçimi, doğru cerrahi yaklaşım ve kontrollü ortodontik biyomekaniğin birlikte uygulanmasıyla, erişkin hastalarda gömülü mandibular ikinci premolarların başarılı şekilde sürdürülmesinin mümkün olduğunu göstermektedir. Ayrıca gömülü dişin ortodontik olarak ark içerisine kazandırılması ile eş zamanlı oklüzal düzensizliklerin düzeltilmesi, doğal dentisyonun korunmasını sağlayan etkili ve konservatif bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilebilir.

Referanslar

1. Shapira Y, Borell G, Kuftinec MM, Nahlieli O. Bringing impacted mandibular second premolars into occlusion. *J Am Dent Assoc*. 1996;127(7):1075-1078.
2. Garib D, Quevedo B, Medeiros I, Ciantelli TL, Miranda F. Ectopic eruption of mandibular second premolars: A clinical challenge in orthodontics. In: *Semin Orthod*. Vol 32. Elsevier; 2026:511-518.
3. Becker A. *Orthodontic Treatment of Impacted Teeth*. John Wiley & Sons; 2022.
4. Kokich VG, Mathews DP. Surgical and orthodontic management of impacted teeth. *Dent Clin North Am*. 1993;37(2):181-204.
5. Proffit WR, Fields H, Larson B, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics, 6e: South Asia Edition-E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2019.
6. Graber LW, Vanarsdall Jr RL, Vig KW. Orthodontics: current principles and techniques: Elsevier Health Sciences. *Philadelphia, USA*. Published online 2011.
7. Grover PS, Lorton L. The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;59(4):420-425.
8. Chaushu S, Becker T, Becker A. Impacted central incisors: factors affecting prognosis and treatment duration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015;147(3):355-362.
9. Parkin N, Benson PE, Thind B, Shah A. Open versus closed surgical exposure of canine teeth that are displaced in the roof of the mouth. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008;(4).
10. Becker A, Chaushu S. Success rate and duration of orthodontic treatment for adult patients with palatally impacted maxillary canines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2003;124(5):509-514.

11. Wilmes B, Drescher D. A miniscrew system with interchangeable abutments. *J Clin Orthod*. 2008;42(10):574-595.

12. Papadopoulos MA. Skeletal anchorage in orthodontic treatment of class II malocclusion. *J Orthod*. 2015;42(1):87.

13. Littlewood SJ, Millett DT, Doubleday B, Bearn DR, Worthington H V. Retention procedures for stabilising tooth position after treatment with orthodontic braces. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1).

Presentation ID / Sunum No=59

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0803-8735

Bilateral Mezial Eğimli Gömülü Mandibular İkinci Daimi Molarların Ramus Vidaları ile Ortodontik Uprighting Tedavisi: Vaka Sunumu

Asst. Prof. Dr. Saniye Merve Cengiz[1], Exp. Fatih Cengiz[2], Ra. Nihat Cengiz[3]

[1] Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
[2] Serbest Klinik, Mersin, Türkiye
[3] Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Mandibular ikinci daimi molarların gömülü kalması, prevalansı yaklaşık %0,03–0,65 arasında bildirilen nadir bir sürme anomalisi olup, en sık karşılaşılan gömülme şekli mezial eğimli pozisyondur. Tedavi edilmediği durumlarda periodontal cep oluşumu, distal kemik kaybı, ikinci ve üçüncü molarlarda çürük gelişimi, komşu dişlerde kök rezorpsiyonu, oklüzal düzensizlikler ve fonksiyonel problemlere neden olabilmektedir. Geleneksel uprighting mekanikleri çoğu zaman komşu dişlerden ankraj alınmasını gerektirmekte ve istenmeyen diş hareketlerine yol açabilmektedir. Son yıllarda geçici iskeletsel ankraj aygıtlarının (Temporary Anchorage Devices, TADs) kullanımı, kontrollü biyomekanik sağlaması ve hasta kooperasyonuna olan bağımlılığı azaltması nedeniyle gömülü mandibular ikinci molarların tedavisinde önemli bir alternatif haline gelmiştir. Bu vaka raporunda, bilateral mezial eğimli gömülü mandibular ikinci daimi molarlara sahip adölesan erkek hastanın ramus bölgesine yerleştirilen bilateral minividalar yardımıyla gerçekleştirilen uprighting tedavisi sunulmaktadır. Klinik ve radyografik değerlendirmelerin ardından çekimsiz sabit ortodontik tedavide her iki ramus bölgesine minividalar yerleştirilmiş ve kontrollü ortodontik kuvvetler uygulanarak ikinci molarların sürme yolu yeniden yönlendirilmiştir. Tedavi sonunda her iki mandibular ikinci moların başarılı şekilde upright edildiği, komşu dişlerde belirgin ankraj kaybı oluşmadığı ve fonksiyonel oklüzyonun sağlandığı gözlenmiştir. Ramus bölgesinden sağlanan iskeletsel ankraj, uygun kuvvet vektörünün oluşturulmasına olanak tanıyarak tedavinin kontrollü, öngörülebilir ve etkin şekilde tamamlanmasına katkıda bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gömülü Mandibular İkinci Molar, Molar Uprighting, Geçici İskeletsel Ankraj Aygıtı, Minivida, Ramus Vidası.

Orthodontic Uprighting of Bilaterally Mesially Impacted Mandibular Second Permanent Molars Using Ramus Screws: A Case Report

Abstract

Impaction of mandibular second permanent molars is a rare eruption anomaly, with a reported prevalence of approximately 0.03–0.65%, and mesial angulation is the most common type of impaction. If left untreated, it may lead to periodontal pocket formation, distal bone loss, caries of the second and third molars, root resorption of adjacent teeth, occlusal disturbances, and functional problems. Conventional uprighting mechanics often require anchorage from adjacent teeth and may result in undesirable tooth movements. In recent years, temporary anchorage devices (TADs) have become an important alternative in the treatment of impacted mandibular second molars because they provide controlled biomechanics and reduce dependence on patient cooperation. This case report presents the uprighting treatment of an adolescent male with bilaterally mesially impacted mandibular second permanent molars using bilateral miniscrews placed in the ramus region. Following clinical and radiographic evaluations, miniscrews were placed bilaterally in the ramus regions as part of non-extraction fixed orthodontic treatment, and the eruption paths of the second molars were redirected by applying controlled orthodontic forces. At the end of treatment, both mandibular second molars were successfully uprighted without significant anchorage loss in the adjacent teeth, and functional occlusion was achieved. Skeletal anchorage obtained from the ramus region enabled the application of an appropriate force vector and contributed to the controlled, predictable, and effective completion of treatment.

Keywords: Impacted Mandibular Second Molar, Molar Uprighting, Temporary Anchorage Device, Miniscrew, Ramus Screw.

Giriş

Mandibular ikinci daimi molar gömülülüğü, daimi dişlenme döneminde nadir görülen ancak tedavi edilmediğinde periodontal, oklüzal ve fonksiyonel problemlere yol açabilen bir sürme anomalisidir.[1–3] Genel popülasyonda prevalansının yaklaşık %0,06–0,30 arasında olduğu, ortodontik hasta popülasyonunda ise %2–3'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir.[1] Gömülü mandibular ikinci molarların yaklaşık %88–89'u mezial angulasyon göstermekte ve bu durum en sık görülen gömülülük tipini oluşturmaktadır.[4,5]

Etiyoloji multifaktöriyel olup; posterior ark uzunluğunun yetersizliği, mandibular birinci molar ile ramus arasındaki mesafenin azalması, üçüncü molar germinin gelişim yönü, sürme yolundaki sapmalar, ektopik diş germi pozisyonu, kraniofasiyal morfoloji ve genetik faktörler başlıca etiyolojik etkenler arasında gösterilmektedir.[6] Özellikle posterior bölgedeki yer darlığı, ikinci moların mezial yönde devrilmesine ve normal sürme yolundan sapmasına zemin hazırlamaktadır.[4] Bilateral olgularda sistemik veya genetik faktörlerin de rol oynayabileceği bildirilmiştir.[2]

Tedavi edilmeyen olgularda periodontal cep ve alveoler kemik kaybı, perikoronitis, çürük, komşu dişlerde kök rezorpsiyonu ve oklüzal problemlerin gelişebileceği bildirilmiştir.[2,3] Kök gelişiminin tamamlanmasıyla tedavinin güçleşebilmesi nedeniyle erken tanı ve zamanında müdahale önem taşımaktadır.[2,3] Mandibular ikinci molar gömülülüğünün tedavisinde ortodontik uprighting, cerrahi ekspozisyon ve ortodontik traksiyon, cerrahi uprighting, ototransplantasyon ve çekim gibi farklı seçenekler tanımlanmıştır. Uygun olgularda doğal dişin korunmasına olanak sağlaması nedeniyle ortodontik uprighting konservatif bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, konvansiyonel mekaniklerde komşu dişlerden ankraj alınması ankraj kaybına ve istenmeyen diş hareketlerine neden olabilmektedir.[7]

Geçici iskeletsel ankraj aygıtları (Temporary Anchorage Devices, TADs), dişlerden bağımsız ankraj sağlayarak kuvvetin doğrudan gömülü dişe iletilmesine olanak vermekte, biyomekanik kontrolü artırmakta ve hasta kooperasyonuna bağımlılığı azaltmaktadır.[2,8] Mandibular ramus bölgesi ise kalın

kortikal kemik yapısı ve diş köklerinden uzak konumu nedeniyle ekstraalveoler ankraj açısından avantajlıdır. Ramus minividaları, ileri derecede mezial eğimli veya horizontal mandibular ikinci molarlarda uygun distal ve oklüzal kuvvet vektörlerinin oluşturulmasına olanak sağlarken kök teması ve ankraj kaybı riskini azaltabilmektedir.[9,10]

Literatürde TAD destekli mandibular ikinci molar uprighting tedavisine ilişkin vaka raporları ve vaka serileri bulunmakla birlikte, ramus bölgesinden sağlanan ekstraalveoler ankrajın kullanıldığı yayınlar sınırlıdır ve mevcut çalışmaların önemli bir kısmı tek taraflı olgulara odaklanmaktadır.[9,10] Bilateral mezial eğimli gömülü mandibular ikinci molarların bilateral ramus vidalarıyla tedavisine ilişkin bildirimlerin sınırlı olması, bu yaklaşımın klinik sonuçlarının paylaşılmasını önemli kılmaktadır.

Bu vaka raporunun amacı, adölesan dönemde bilateral mezial eğimli gömülü mandibular ikinci daimi molarlara sahip bir erkek hastada, mandibular ramus bölgesine yerleştirilen bilateral geçici iskeletsel ankraj aygıtları kullanılarak gerçekleştirilen ortodontik uprighting tedavisini sunmak ve bu ekstraalveoler ankraj yaklaşımının biyomekanik avantajlarını ve klinik etkinliğini güncel literatür doğrultusunda değerlendirmektir.

Vaka Sunumu

Kronolojik yaşı 10 yıl 4 ay olan erkek hasta, maksiller kaninlerin yüksek konumlanması, şiddetli çapraşıklık ve mandibular ikinci daimi molarların gömülü kalması şikâyetleriyle kliniğimize başvurmuştur. Hastanın tıbbi anamnezinde herhangi bir sistemik hastalık bildirilmemiştir. Ekstraoral klinik değerlendirmede konveks profile eğilim gözlenmiştir. İntraoral muayenede 2 mm overjet, sol tarafta Sınıf I ve sağ tarafta Sınıf III molar ilişki saptanmıştır. Maksiller kaninlerin vestibülopozisyonda ve supraoklüzyonda olduğu, 22 numaralı dişte anterior çapraz kapanış bulunduğu ve maksiller dental arkta 8 mm çapraşıklık olduğu belirlenmiştir.

Radyografik ve sefalometrik değerlendirmede iskeletsel Sınıf I ilişki (SNA: 80°, SNB: 77°, ANB: 3°) ve hafif hiperdiverjan vertikal büyüme paterni (SN-GoGn: 37°) saptanmıştır. Maksiller keserlerin normal inklinasyonda (U1-PP: 117°), mandibular keserlerin ise prokline (IMPA: 102°) olduğu belirlenmiştir. Panoramik radyografide bilateral mandibular ikinci daimi molarların mezial eğimli gömülü olduğu izlenmiştir.

Klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda, dental arkta yer kazanımı amacıyla herhangi bir daimi diş çekimi planlanmaksızın sabit ortodontik tedaviye karar verilmiştir. Bilateral gömülü mandibular ikinci daimi molarların sürme yolunun iyileştirilmesi ve uprighting hareketine olanak sağlanması amacıyla mandibular üçüncü molarların çekimi gerçekleştirilmiştir. Ardından, ikinci molarların ortodontik uprighting işlemi için iskeletsel ankraj amacıyla bilateral mandibular ramus bölgesine 2 × 12 mm boyutlarında minividalar yerleştirilmiştir. Minividalar ile gömülü ikinci molarlar arasına elastomerik zincir uygulanarak distal ve oklüzal yönde kontrollü ortodontik kuvvet oluşturulmuş ve molarların uprighting hareketi gerçekleştirilmiştir.

Toplam 17 aylık ortodontik tedavi sonucunda bilateral mandibular ikinci molarlar başarılı şekilde upright edilerek dental arka dahil edilmiş ve mandibular Spee eğrisi düzeltilmiştir. Maksiller arkta vestibülopozisyondaki kaninler dental ark içerisine alınmış, çapraşıklık ve 22 numaralı dişteki anterior çapraz kapanış giderilmiştir. Tedavi sonunda ideal overjet ve overbite ile bilateral Sınıf I molar ilişki elde edilmiş; kanin ilişkisi sol tarafta Sınıf I, sağ tarafta ise Sınıf II olarak sonlanmıştır.

Tedavi sonu sefalometrik değerlendirmede sagittal iskeletsel ilişkinin korunduğu (SNA: 83°, SNB: 80°, ANB: 3°) ve SN-GoGn açısının 32° olduğu belirlenmiştir. IMPA değerinin 102°'den 97°'ye gerilemesiyle mandibular keserlerde retroklinasyon gözlenirken, U1-PP açısı 117°'den 118°'ye yükselmiştir. Tedavi sonunda interinsizal açı 116° olarak ölçülmüştür. Klinik ve radyografik değerlendirmede bilateral mandibular ikinci molarların fonksiyonel oklüzyona dahil edildiği ve tedavi süresince minividalara ilişkin herhangi bir komplikasyon gelişmediği gözlenmiştir.

Klinik Görseller:

Resim 1. Tedavi öncesi intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler.

Resim 2. Tedavi sonrası intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler.

Resim 3. Tedavi öncesi ve sonrası panoramik röntgenler.

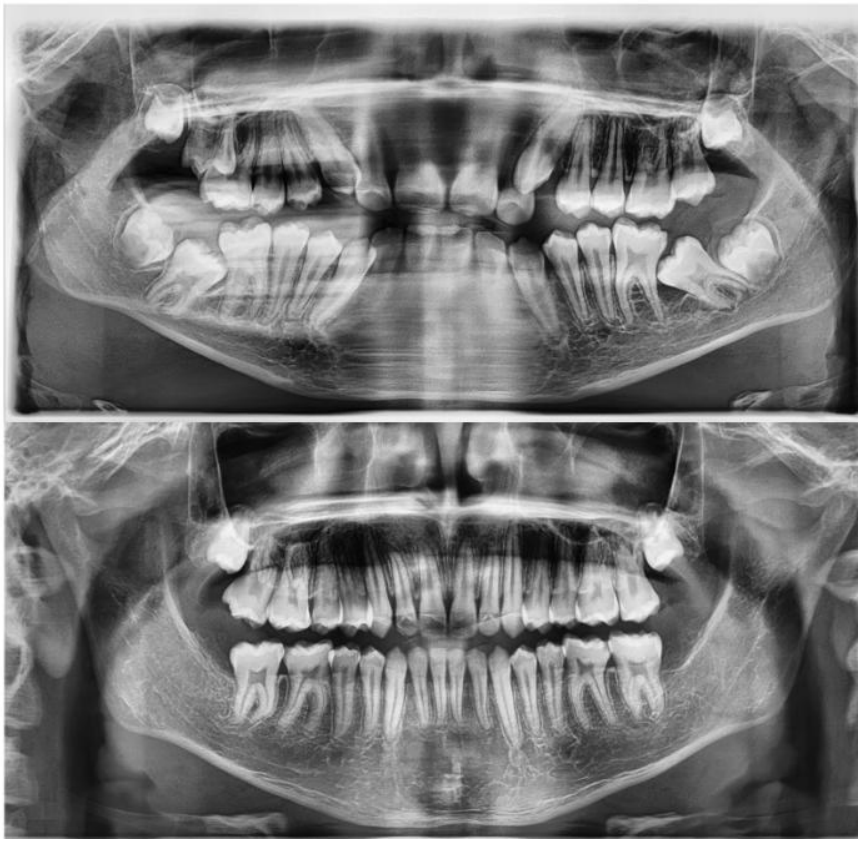
Resim 4. Tedavi öncesi ve sonrası lateral sefalometrik röntgenler.



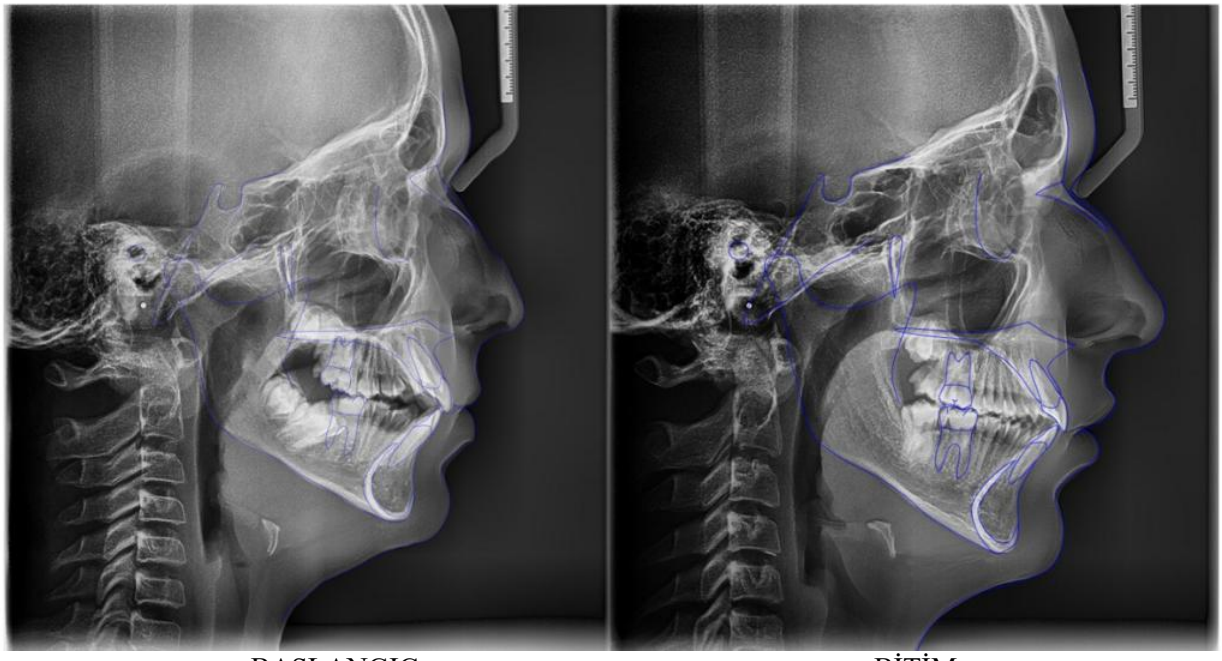
Resim 1. Tedavi öncesi intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler



Resim 2. Tedavi sonrası intraoral ve ekstraoral klinik görüntüler.



Resim 3. Tedavi öncesi ve sonrası panoramik röntgenler.



BAŞLANGIÇ BİTİM

Resim 4. Tedavi öncesi ve sonrası lateral sefalometrik röntgenler.

Tartışma

Mandibular ikinci daimi molar gömülülüğü, düşük prevalansına rağmen periodontal ve oklüzal komplikasyonlara yol açabilen klinik bir sürme anomalisidir. Sunulan vakada bilateral mezial eğimli gömülü mandibular ikinci molarların, mandibular ramus bölgesine yerleştirilen bilateral geçici iskeletsel ankraj aygıtları yardımıyla başarılı şekilde upright edilmesi, bu biyomekanik yaklaşımın ileri derecede angulasyona sahip olgularda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.[2]

Mandibular ikinci molar gömülülüğünün tedavisinde temel amaç, dişin fonksiyonel dental arka kazandırılması, periodontal dokuların korunması ve stabil bir oklüzal ilişkinin sağlanmasıdır. Ortodontik uprighting, cerrahi ekspozisyon ve ortodontik traksiyon, cerrahi uprighting, ototransplantasyon ve çekim gibi farklı tedavi seçenekleri tanımlanmıştır. Doğal dişin korunmasına olanak sağlaması nedeniyle ortodontik uprighting, uygun endikasyona sahip olgularda konservatif bir tedavi yaklaşımıdır. Sunulan vakada hastanın 10 yıl 4 aylık olması ve ikinci molarların kök gelişiminin devam etmesi, ortodontik uprighting tercihinde etkili olmuştur. Kök gelişiminin tamamlanmasından önce gerçekleştirilen müdahalelerin daha öngörülebilir diş hareketine olanak sağlayabileceği ve periodontal komplikasyon riskini azaltabileceği bildirilmektedir.[2] Sunulan vakada, bilateral gömülü mandibular ikinci molarların sürme yolundaki distal engelin ortadan kaldırılması ve ortodontik uprighting hareketinin kolaylaştırılması amacıyla mandibular üçüncü molarların çekimi tedavi planına dahil edilmiştir.

Konvansiyonel molar uprighting mekaniklerinde ankrajın komşu dişlerden sağlanması; ankraj kaybı, istenmeyen diş hareketleri ve biyomekanik kontrolün güçleşmesi gibi dezavantajlara neden olabilmektedir. Özellikle bilateral gömülülüklerde kuvvet sisteminin her iki tarafta kontrollü şekilde uygulanması daha karmaşık hale gelebilir. Geçici iskeletsel ankraj aygıtları ise dişlerden bağımsız ankraj sağlayarak kuvvetin doğrudan hedef dişe iletilmesine olanak tanımakta, istenmeyen diş hareketlerini ve hasta kooperasyonuna bağımlılığı azaltmaktadır.[11] Sunulan vakada da doğrudan iskeletsel ankraj kullanılması sayesinde her iki gömülü ikinci molara kontrollü kuvvet uygulanmış ve belirgin ankraj kaybı gözlenmemiştir.

Mandibular ramus bölgesi; kalın kortikal kemik yapısı, diş köklerinden uzak anatomik konumu ve uygun kuvvet vektörlerinin oluşturulmasına olanak sağlaması nedeniyle ekstraalveoler ankraj açısından avantajlıdır. Chang ve ark., ramus bölgesine yerleştirilen ekstraalveoler vidaların özellikle horizontal veya ileri derecede mezial eğimli mandibular ikinci molarlarda uygun kuvvet doğrultusu sağladığını ve

interradiküler minivida uygulamalarında karşılaşılabilecek kök interferansı riskini azalttığını bildirmiştir.[10] Ramus vidasının ekstraalveoler konumu, diş hareketi sırasında vida ile kökler arasındaki interferans olasılığını azaltarak ankraj noktasının tedavi süresince korunmasına da olanak sağlamaktadır.[10,12] Sunulan vakada bilateral ramus minividalarından elastomerik zincirler aracılığıyla uygulanan kuvvetin doğrudan gömülü ikinci molarlara aktarılması, uprighting hareketinin komşu dişlerde belirgin ankraj kaybı oluşturmadan gerçekleştirilmesini sağlamıştır.

Literatürde TAD destekli mandibular ikinci molar uprighting tedavisine ilişkin vaka raporları bulunmakla birlikte, çalışmaların önemli bir kısmı tek taraflı olgulara veya interradiküler minivida kullanımına odaklanmaktadır. Ramus bölgesinden sağlanan ekstraalveoler ankrajın bilateral gömülü ikinci molarlarda kullanımına ilişkin bildirimler ise daha sınırlıdır.[10,12] Bu açıdan sunulan vaka, bilateral mezial eğimli gömülü mandibular ikinci molarların aynı tedavi protokolü içerisinde ramus minividaları kullanılarak dental arka kazandırılabileceğini göstermesi bakımından klinik önem taşımaktadır.

Ekstraalveoler ramus ankrajının diğer bir avantajı, diş hareketi sırasında minividanın yeniden konumlandırılması gereksinimini azaltmasıdır. İnterradiküler minividalarda diş hareketi ilerledikçe vida ile kökler arasında interferans gelişebilirken, ramus bölgesinin diş köklerinden uzak konumu bu riski azaltmaktadır.[10,13] Sunulan vakada tedavi süresince minividalarda gevşeme veya başarısızlık gözlenmemiş ve herhangi bir yumuşak doku enfeksiyonu ya da kök hasarı bildirilmemiştir. Benzer şekilde, ramus vidası desteğiyle gerçekleştirilen molar uprighting uygulamalarında başarılı klinik sonuçlar bildirilmiştir.[13]

Toplam 17 aylık tedavi süresi yalnızca gömülü ikinci molarların uprighting işlemini değil, aynı zamanda maksiller ark çapraşıklığının giderilmesini, kaninlerin dental arka alınmasını ve oklüzal ilişkinin düzeltilmesini içeren kapsamlı ortodontik tedaviyi kapsamaktadır. Tedavi sonunda her iki mandibular ikinci moların fonksiyonel dental arka dahil edilmesi, minivida stabilitesinin korunması ve uygulamaya bağlı komplikasyon gözlenmemesi, kullanılan biyomekaniğin bu olgudaki klinik etkinliğini desteklemektedir.

Bu vaka raporunun temel klinik önemi, bilateral mezial eğimli gömülü mandibular ikinci molarların ekstraalveoler ramus ankrajı kullanılarak aynı tedavi protokolü içerisinde başarılı şekilde upright edilmiş olmasıdır. Bununla birlikte, tek bir olgudan elde edilen bulguların genellenememesi ve uzun dönem periodontal ve oklüzal stabiliteye ilişkin takip verilerinin bulunmaması çalışmanın temel sınırlılıklarıdır. Bu yaklaşımın uzun dönem etkinliğinin değerlendirilmesi için daha geniş örneklemli ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.[2,5]

Sonuç

Bu vaka raporu, bilateral mezial eğimli gömülü mandibular ikinci daimi molarların tedavisinde mandibular ramus bölgesine yerleştirilen geçici iskeletsel ankraj aygıtlarının güvenilir ve etkili bir tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir. Ramus bölgesinden sağlanan ekstraalveoler ankraj, uygun kuvvet vektörünün oluşturulmasına olanak tanıyarak komşu dişlerde ankraj kaybını en aza indirmiş, kontrollü diş hareketi sağlamış ve tedavi boyunca minivida stabilitesi korunmuştur. Ayrıca uygulanan biyomekanik sayesinde her iki gömülü ikinci molar başarılı şekilde dental ark içerisine kazandırılmış, fonksiyonel oklüzyon elde edilmiş ve herhangi bir cerrahi veya ortodontik komplikasyon gözlenmemiştir. İleri derecede mezial eğimli veya bilateral gömülü mandibular ikinci molar olgularında ramus vidası destekli biyomekaniğin, özellikle konvansiyonel ankrajın yetersiz kalabileceği durumlarda minimal invaziv, öngörülebilir ve klinik açıdan başarılı bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu bulgular tek bir olguya ait olduğundan, yöntemin uzun dönem başarısını ve farklı hasta gruplarındaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla daha geniş örneklemli ve uzun süreli prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Referanslar

1. Grover PS, Lorton L. The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;59(4):420-425.

2. Tamer İ, Öztaş E, Marşan G. Up-to-date approach in the treatment of impacted mandibular molars: a literature review. *Turk J Orthod*. 2020;33(3):183.

3. Barone S, Antonelli A, Bocchino T, Cevidanes L, Michelotti A, Giudice A. Managing mandibular second molar impaction: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2023;81(11):1403-1421.

4. Shapira Y, Finkelstein T, Shpack N, Lai YH, Kuftinec MM, Vardimon A. Mandibular second molar impaction. Part I: Genetic traits and characteristics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011;140(1):32-37.

5. Karkazi F, Karvelas N, Alexiou A, Gizani S, Tsolakis AI. Comparison between orthodontic and surgical uprighting of mandibular molars: a systematic review. *Angle Orthod*. 2023;93(1):104-110.

6. Han T, Christensen BJ. Surgical treatment of impacted mandibular second molars: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(1):29-36.

7. Turley PK. The management of mesially inclined/impacted mandibular permanent second molars. *J World Fed Orthod*. 2020;9(3):S45-S53.

8. Cassetta M, Altieri F, Di Mambro A, Galluccio G, Barbato E. Impaction of permanent mandibular second molar: A retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(4):e564.

9. Chang CCH, Lin JSY, Yeh HY. Extra-alveolar bone screws for conservative correction of severe malocclusion without extractions or orthognathic surgery. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(4):387-394.

10. Chang CH, Lin JS, Roberts WE. Ramus screws: the ultimate solution for lower impacted molars. In: *Semin Orthod*. Vol 24. Elsevier; 2018:135-154.

11. Papadopoulos MA. Skeletal anchorage in orthodontic treatment of class II malocclusion. *J Orthod*. 2015;42(1):87.

12. Lin SY, Chang C, Roberts WE. Simple mechanics to upright horizontally impacted molars with ramus screws. *Orthod J Nepal*. 2015;5(2):42-47.

13. Chang C, Lin SY, Roberts WE. Forty consecutive ramus bone screws used to correct horizontally impacted mandibular molars. *Int J Orthod Implantol*. 2016;41:60-72.

Presentation ID / Sunum No=98

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0006-5619-1987

8–12 Yaş Arasındaki Okul Çocuklarında Süt ve Daimi Diş Çürüğü Deneyiminin Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Büşra Tekin[1], Researcher Ahmet Said Okçu[1], Asst. Prof. Dr. Alparslan Mustafa Çeler[1]

[1]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Diş çürüğü, çocukluk döneminde en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup hem süt hem de daimi dişlenmeyi etkileyebilmektedir. Çürük deneyiminin toplum temelli olarak belirlenmesi, koruyucu ağız ve diş sağlığı programlarının planlanması açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı, 8– 12 yaş arasındaki okul çocuklarında süt ve daimi dişlerdeki çürük deneyimini DMFT ve dmft indeksleri kullanarak değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: Bu okul tabanlı kesitsel çalışma, Hatay'ın Antakya ve Defne ilçelerindeki sekiz devlet okulunda öğrenim gören 8–12 yaş arasındaki 1.153 çocuk üzerinde yürütüldü. Katılımcıların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Daimi ve süt dişlerindeki çürük deneyimi, klinik muayene sonucunda sırasıyla DMFT ve dmft indeksleri kullanılarak değerlendirildi. DMFT ve dmft ölçümlerine ilişkin gözlemciler arası uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. Veriler tanımlayıcı istatistiklerle analiz edildi. Bulgular: Çalışmaya 579 erkek (%50,2) ve 574 kız (%49,8) çocuk dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 10,37±1,27 yıl olarak bulundu. Ortalama DMFT değeri 2,52±1,66, ortalama dmft değeri ise 2,25±2,46 idi. DMFT ve dmft ölçümlerinde gözlemciler arası uyum mükemmel düzeydeydi. Sonuç: Araştırmaya katılan çocuklarda hem süt hem de daimi dişlenmede çürük deneyimi saptandı. Bulgular, okul çağındaki çocukların düzenli ağız ve diş sağlığı kontrollerine dahil edilmesi ve okul temelli koruyucu programların güçlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diş Çürüğü, DMFT, dmft, Okul Çocukları, Epidemiyoloji

Assessment of Caries Experience in the Primary and Permanent Dentitions of Schoolchildren Aged 8–12 Years

Abstract

Objective: Dental caries is one of the most common chronic diseases in childhood and can affect both the primary and permanent dentitions. Population-based assessment of caries experience is important for planning preventive oral health programs. This study aimed to evaluate caries experience in the

primary and permanent dentitions of schoolchildren aged 8–12 years using the DMFT and dmft indices. Materials and Methods: This school-based cross-sectional study included 1,153 children aged 8–12 years attending eight public schools in the Antakya and Defne districts of Hatay. The participants' age and sex were recorded. Caries experience in the permanent and primary dentitions was assessed through clinical examination using the DMFT and dmft indices, respectively. Interexaminer reliability for DMFT and dmft measurements was evaluated using the intraclass correlation coefficient. Data were analyzed using descriptive statistics. Results: The study included 579 boys (50.2%) and 574 girls (49.8%). The mean age of the participants was 10.37±1.27 years. The mean DMFT and dmft scores were 2.52±1.66 and 2.25±2.46, respectively. Interexaminer reliability for DMFT and dmft measurements was excellent. Conclusion: Caries experience was observed in both the primary and permanent dentitions of the participating children. These findings highlight the importance of regular oral health examinations and strengthening school-based preventive programs for schoolchildren.

Keywords: Dental Caries, DMFT, dmft, Schoolchildren, Epidemiology

1. GİRİŞ

Diş çürüğü, dünya genelinde çocukları etkileyen en yaygın ağız hastalıklarından biridir ve tedavi edilmediğinde ağrı, enfeksiyon, beslenme güçlüğü, okul devamsızlığı ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanabilir. Hastalığın yaygınlığına karşın serbest şeker tüketiminin azaltılması, florürlü diş macunuyla düzenli fırçalama, profesyonel koruyucu uygulamalar ve erken tanı gibi yaklaşımlarla büyük ölçüde önlenebilir olması, toplum temelli koruyucu programların önemini artırmaktadır.[1]

Epidemiyolojik araştırmalarda çürük deneyimi, daimi dişlenme için DMFT; süt dişlenmesi için dmft indeksiyle değerlendirilmektedir. Bu indeksler çürük, çürük nedeniyle kaybedilmiş ve dolgulu dişlerin toplamını yansıtarak hem mevcut hem de geçmiş çürük deneyimi hakkında bilgi sağlar. Standart değerlendirme yöntemlerinin kullanılması, farklı toplum ve dönemlerde elde edilen bulguların karşılaştırılabilmesini kolaylaştırır.[2]

Karma dişlenme dönemi, süt dişlerinin ağızda bulunmaya devam ettiği ve daimi dişlerin sürmeye başladığı dinamik bir gelişim evresidir. Bu dönemde her iki dişlenmenin ayrı indekslerle değerlendirilmesi, çocukların toplam çürük yükünün daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına katkı sağlar. Türkiye'de ulusal araştırmalar 5 ve 12 yaş gibi indeks yaşlara ilişkin önemli veriler sunmakla birlikte, karma dişlenme dönemindeki çocuklara ait bölgesel veriler de koruyucu hizmetlerin planlanması açısından gereklidir.[3,4]

Bu çalışmanın amacı, Hatay'ın Antakya ve Defne ilçelerindeki 8–12 yaş arasındaki okul çocuklarında süt ve daimi dişlerdeki çürük deneyimini dmft ve DMFT indeksleri kullanarak değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma tasarımı ve etik onay

Bu araştırma, Hatay'ın Antakya ve Defne ilçelerinde bulunan sekiz devlet okulunda yürütülen okul tabanlı kesitsel bir çalışmadır. Veriler 4 Mayıs–5 Haziran 2026 tarihleri arasında toplanmıştır. Antakya ve Defne ilçelerindeki devlet okulları arasından basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen sekiz okulda öğrenim gören 8–12 yaş arasındaki 1153 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma protokolü, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25 Mart 2026 tarihli toplantıda, 41/67 karar numarası ile onaylanmıştır. Araştırmanın yürütülebilmesi için T.C. Millî Eğitim Bakanlığı'ndan araştırma uygulama izni belgesi alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam alınmış ve araştırma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

2.2. Dahil edilme-dışlanma kriterleri

Araştırmaya 8–12 yaş aralığında olan, klinik muayeneye katılmayı kabul eden ve ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam alınan çocuklar dâhil edilmiştir. Sekiz yaşından küçük veya 12 yaşından büyük çocuklar, klinik muayeneye katılmayı kabul etmeyenler ve ebeveynleri tarafından yazılı onam verilmeyen çocuklar araştırma dışında bırakılmıştır.

2.3. Gözlemci kalibrasyonu

Klinik muayenelerden önce araştırmacılar arasında kalibrasyon çalışması gerçekleştirildi. Kalibrasyon amacıyla rastgele seçilen 30 çocuk iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak muayene edildi ve elde edilen DMFT ve dmft kayıtları karşılaştırıldı. Gözlemciler arası uyum sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ve %95 güven aralığı kullanılarak değerlendirildi.

2.4. İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 23 ve Jamovi 2.3.28 programlarıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Gözlemciler arası uyum ICC ve %95 güven aralığıyla değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 1.153 çocuk dahil edildi. Katılımcıların 579'u erkek (%50,2), 574'ü kızdı (%49,8). Yaş ortalaması 10,37±1,27 yıl olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

Değişken	Değer
Toplam katılımcı	1.153
Erkek	579 (%50,2)
Kız	574 (%49,8)
Yaş, ortalama±SS	10,37±1,27 yıl

Çalışma grubunun ortalama DMFT değeri 2,52±1,66, ortalama dmft değeri ise 2,25±2,46 olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Süt ve daimi dişlenmeye ilişkin çürük deneyimi

İndeks	Ortalama±SS
DMFT	2,52±1,66
dmft	2,25±2,46

Gözlemciler arası güvenilirlik DMFT ve dmft ölçümleri için mükemmel düzeydeydi. DMFT için ICC 0,986 (%95 GA: 0,971–0,993), dmft için ICC 0,985 (%95 GA: 0,969–0,993) olarak hesaplandı; her iki ölçüm için $p<0,001$ bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. DMFT ve dmft ölçümlerinde gözlemciler arası uyum

Ölçüm	ICC	%95 GA	p
DMFT	0,986	0,971–0,993	<0,001
dmft	0,985	0,969–0,993	<0,001

4. TARTIŞMA

Bu okul tabanlı kesitsel çalışmada, 8–12 yaş arasındaki 1.153 çocuğun ortalama DMFT değeri 2,52±1,66 ve ortalama dmft değeri 2,25±2,46 olarak bulundu. Bulgular, karma dişlenme dönemindeki çalışma grubunda hem süt hem de daimi dişlenmeye ilişkin çürük deneyiminin bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca iki gözlemcinin DMFT ve dmft kayıtları arasında mükemmel düzeyde uyum elde edilmesi, ölçümlerin tekrarlanabilirliğini desteklemektedir.

Türkiye'nin 2004 ulusal ağız sağlığı araştırmasında 12 yaş grubunun ortalama DMFT değeri 1,9 olarak bildirilmiştir.[4] Üçüncü Ulusal Ağız Sağlığı Araştırması'nda ise 12 yaş grubunda ortalama DMFT 1,57 ve DMFT>0 prevalansı %54,7 bulunmuştur.[3] Mevcut çalışmada tüm 8–12 yaş grubunda elde edilen ortalama DMFT değeri 2,52'dir. Bununla birlikte ulusal araştırmaların yalnızca 12 yaş indeks grubuna dayanması, mevcut çalışmanın ise farklı sürme düzeylerine sahip 8–12 yaş grubunu birlikte değerlendirmesi nedeniyle doğrudan karşılaştırma yapılması uygun değildir.

Seferihisar'da 8–12 yaş arasındaki 235 çocuk üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ortalama DMFT 1,01, dmft ise 2,88 olarak rapor edilmiştir.[5] Erzurum'da 8–10 yaş arasındaki 586 çocukta DMFT 2,43±1,7 ve dft 4,12±2,7 bulunmuştur.[6] Bursa'da 5–12 yaş arasındaki 210 çocuk üzerinde yürütülen güncel bir çalışmada ise ortalama DMFT 0,9±1,3 ve dmft 3,9±2,8 olarak bildirilmiştir.[7] Mevcut çalışmada daimi diş çürüğü deneyimi Seferihisar ve Bursa çalışmalarından daha yüksek, Erzurum çalışmasına yakın; süt dişi çürüğü deneyimi ise bu çalışmaların çoğundan daha düşük görünmektedir. Bu farklılıklar yaş dağılımı, diş sürme ve eksfoliasyon durumu, örnekleme yöntemi, bölgesel özellikler, sosyoekonomik koşullar ve koruyucu hizmetlere erişim gibi etkenlerle ilişkili olabilir.

Karma dişlenme döneminde DMFT ve dmft değerleri birbirinin alternatifi değildir. Yaş ilerledikçe ağızdaki süt dişi sayısı azalırken daimi diş sayısı ve daimi dişlerin çürük riskine maruz kalma süresi artar. Bu nedenle çalışmamızdaki DMFT ve dmft ortalamalarının doğrudan karşılaştırılması ya da aralarındaki sayısal farkın bir dişlenmede daha fazla aktif çürük bulunduğu şeklinde yorumlanması uygun değildir. Ayrıca bu indeksler aktif çürüğün yanı sıra çürük nedeniyle kaybedilmiş ve dolgulu dişleri de kapsadığından, indeks ortalamaları "aktif çürük diş sayısı" olarak değerlendirilmemelidir.

Diş çürüğü yükünün azaltılmasında florürlü diş macunuyla günde en az iki kez fırçalama, serbest şeker tüketiminin sınırlandırılması, düzenli diş hekimi kontrolleri ve risk temelli profesyonel koruyucu uygulamalar temel yaklaşımlardır.[1] Okullar, geniş çocuk gruplarına ulaşılması ve ağız sağlığı eğitiminin sürekliliğinin sağlanması açısından önemli bir uygulama alanıdır. Çalışmamızın geniş okul temelli örneklemi, Antakya ve Defne'de koruyucu ağız sağlığı hizmetlerinin planlanmasına katkı sağlayabilecek bölgesel bir başlangıç verisi sunmaktadır.

4.1. Güçlü yönler ve sınırlılıklar

Çalışmanın güçlü yönleri geniş örneklem büyüklüğü, okul tabanlı yürütülmesi ve kalibre edilmiş iki gözlemci tarafından gerçekleştirilen klinik değerlendirmelerdir. Bununla birlikte araştırmanın kesitsel tasarımı nedensel çıkarım yapılmasına izin vermemektedir. Örneklemin yalnızca Antakya ve Defne'deki sekiz devlet okulundan oluşması, bulguların Hatay'ın tamamına veya Türkiye geneline doğrudan genellenmesini sınırlar. Çürük deneyiminin yaş ve cinsiyete göre alt grup analizlerinin yapılmamış olması, DMFT/dmft bileşenlerinin ve çürüksüz çocuk oranının ayrı sunulmaması da bulguların ayrıntılı yorumunu kısıtlamaktadır. Ayrıca sosyoekonomik özellikler, beslenme, diş fırçalama alışkanlıkları ve diş hekimi başvurusu gibi olası ilişkili faktörler bu analizde değerlendirilmemiştir.

5. SONUÇ

Antakya ve Defne'deki 8–12 yaş arasındaki okul çocuklarında ortalama DMFT ve dmft değerleri sırasıyla 2,52±1,66 ve 2,25±2,46 olarak bulundu. Bulgular, çalışma grubunda hem süt hem de daimi dişlenmeye ilişkin çürük deneyiminin bulunduğunu göstermektedir. Okul çocuklarının düzenli ağız ve diş sağlığı kontrollerine dahil edilmesi, florür ve fissür örtücü gibi kanıta dayalı koruyucu uygulamaların risk temelli olarak planlanması ve okul temelli ağız sağlığı programlarının güçlendirilmesi önerilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansman

Bu araştırma herhangi bir dış finansman almamıştır.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Oral health. Updated March 17, 2025. Accessed August 21, 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health
2. World Health Organization. Oral Health Surveys: Basic Methods. 5th ed. World Health Organization; 2013.
3. Orhan AI, Alkan A, Orhan K, Tezel A, Karaoglanoglu S, Oztas D. Dental caries and associated factors among Turkish children and adults: Findings from the 3rd National Oral Health Survey. Community Dent Oral Epidemiol. 2024;52(4):499-508. doi:10.1111/cdoe.12943
4. Gökalp SG, Güçiz Doğan B, Tekçiçek M, Berberoğlu A, Ünlüer S. National survey of oral health status of children and adults in Turkey. Community Dent Health. 2010;27(1):12-17. doi:10.1922/CDH_2365Gokalp06
5. Kemaloğlu H, Yıldırım G, Kaya A, Önal B. İzmir ilinin Seferihisar ilçesindeki 8-12 ve 13-16 yaş aralığındaki çocuklarda çürük dağılımının değerlendirilmesi, bölüm 1. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg. 2014;24(3):353-359.
6. Gören BD, Şimşek Derelioğlu S, Yılmaz S. Assessing the clinical consequences of untreated caries in 8- to 10-year-old children with PUFA index. J Adv Oral Res. 2022;13(1):105-112. doi:10.1177/23202068221075964
7. Yeşildemir Ö, Özay Sekendiz M, Ağagündüz D, Budán F. The impact of diet and oral hygiene on dental caries among Turkish children: a cross-sectional study. PLoS One. 2025;20(12):e0338081. doi:10.1371/journal.pone.0338081

Presentation ID / Sunum No=127

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0000-3158-8220

Endodontide Selektif Retreatment: Konservatif Bir Yaklaşım

Asst. Prof. Dr. Derin Buğu Yüzer[1]

[1]Ankara Medipol Üniversitesi
*Corresponding author: Derin Buğu Yüzer

Özet

Arka Plan: Kök kanal tedavisi sonrasında devam eden apikal periodontitis, geleneksel olarak cerrahi olmayan retreatment, apikal cerrahi veya dişin çekimi ile tedavi edilmektedir. Minimal invaziv endodonti yaklaşımının giderek daha fazla önem kazanmasıyla birlikte, tedavinin yalnızca persistan hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen kök veya kanalla sınırlandırıldığı selektif retreatment, konservatif bir alternatif olarak gündeme gelmiştir. Amaç: Bu derlemenin amacı, selektif cerrahi olmayan endodontik retreatment yaklaşımının gerekçesini, endikasyonlarını, klinik değerlendirmelerini, avantajlarını, sınırlılıklarını ve mevcut kanıtları özetlemektir. Selektif retreatment, özellikle apikal patolojinin belirli bir kök veya kanalla açıkça ilişkilendirilebildiği ve diğer kanalların tedavi kalitesinin yeterli olup herhangi bir hastalık bulgusu göstermediği çok köklü dişlerde düşünülebilir. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, klinik muayene ve büyütme sistemleriyle birlikte, etkilenen kökün belirlenmesini ve tedavi planlamasının geliştirilmesini kolaylaştırabilir. Müdahalenin yalnızca sorunlu kanal sistemiyle sınırlandırılması; sağlam diş dokusunun ve mevcut restorasyonların korunmasına, işlem karmaşıklığının azaltılmasına ve tam retreatment ile ilişkili iyatrojenik komplikasyon riskinin düşürülmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, persistan enfeksiyon kaynağının doğru şekilde belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Koronal sızıntı, gözden kaçan kanal anatomisi, kök kırıkları, kanallar arası mikrobiyal iletim veya başarısızlığın etiyolojisindeki belirsizlik, bu yaklaşımın öngörülebilirliğini azaltabilir. Mevcut çalışmalar uygun seçilmiş vakalarda olumlu sonuçlar bildirse de, özellikle standardize edilmiş uzun dönem klinik sonuçlar açısından mevcut kanıtlar hâlen sınırlıdır. Sonuç: Selektif retreatment, lokalize tedavi sonrası endodontik hastalıklarda umut vadeden ve minimal invaziv bir tedavi seçeneğidir. Öngörülebilir sonuçlar için dikkatli vaka seçimi, doğru tanı ve uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önemlidir. Net endikasyonların ve tedavi protokollerinin belirlenebilmesi için uzun dönem takipli prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Selektif Retreatment, Endodontik Retreatment, Apikal Periodontitis, Minimal İnvaziv Endodonti, Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)

Selective Retreatment in Endodontics: A Conservative Approach

Abstract

Background:Persistent apical periodontitis following root canal treatment is conventionally managed by complete nonsurgical retreatment, apical surgery, or extraction. With the increasing emphasis on minimally invasive endodontics, selective retreatment has emerged as a conservative alternative in which treatment is limited to the root or canal considered responsible for persistent disease. Objective: This review aims to summarize the rationale, indications, clinical considerations, advantages, limitations, and current evidence regarding selective nonsurgical endodontic retreatment. Selective retreatment may be considered primarily in multirooted teeth when apical pathology can be clearly associated with a specific root or canal, while the remaining canals demonstrate satisfactory treatment and no signs of disease. Cone-beam computed tomography, together with clinical examination and magnification, may facilitate identification of the affected root and improve treatment planning. Limiting intervention to the compromised canal system may preserve sound tooth structure and existing restorations, reduce procedural complexity, and decrease the risk of iatrogenic complications associated with complete retreatment. However, accurate identification of the source of persistent infection is essential. Coronal leakage, missed anatomy, root fractures, intercanal microbial communication, or uncertainty regarding the etiology of failure may reduce the predictability of this approach. Although available studies report favorable outcomes in appropriately selected cases, the current evidence is still limited, particularly regarding standardized long-term clinical outcomes. Conclusion:Selective retreatment represents a promising and minimally invasive treatment option for localized post-treatment endodontic disease. Careful case selection, accurate diagnosis, and appropriate imaging are essential for predictable outcomes. Further prospective clinical studies with long-term follow-up are required to establish clear indications and treatment protocols.

Keywords: Selective Retreatment, Endodontic Retreatment, Apical Periodontitis, Minimally Invasive Endodontics, CBCT

Giriş

Kök kanal tedavisinin temel amacı, kök kanal sistemindeki mikroorganizmaların ve enfekte dokuların uzaklaştırılması, kanal sisteminin dezenfeksiyonu ve yeniden kontaminasyonu önleyecek şekilde sızdırmazlığın sağlanmasıdır (1). Bununla birlikte, ideal görünen bir kök kanal tedavisinin ardından dahi persistan veya sekonder intraradiküler enfeksiyon, gözden kaçmış kanallar, koronal sızıntı, yetersiz dezenfeksiyon, anatomik karmaşıklıklar ya da iatrojenik faktörler nedeniyle post-treatment apikal periodontitis gelişebilir (2). Bu durumda nonsurgical retreatment, endodontik cerrahi veya çekim tedavi seçenekleri arasında değerlendirilir (3). Geleneksel cerrahi olmayan retreatment yaklaşımında dişteki mevcut kök kanal dolgularının tümünün uzaklaştırılması ve bütün kanal sisteminin yeniden şekillendirilip dezenfekte edilmesi temel prensip olarak kabul edilmiştir (4). Buna karşın çok köklü dişlerde hastalığın yalnızca belirli bir köke lokalize olabileceğinin daha güvenilir biçimde gösterilebilmesi, daha hedefe yönelik bir yeniden tedavi anlayışının ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır (5).

Selektif retreatment kavramı, özellikle üç boyutlu görüntülemenin klinik kullanıma girmesiyle birlikte, tedavi sonrası enfeksiyonu bulunan çok köklü dişlerde yalnızca patolojinin ilişkili olduğu kök ya da köklerin yeniden tedavi edilmesi ve radyografik olarak sağlıklı görünen köklerin mevcut durumunun korunması şeklinde tanımlanmıştır (6).

Selektif retreatmentın amacı daha az işlem yapmak değildir. Temel amaç, doğru tanı ve dikkatli vaka seçimi sonrasında enfeksiyonun bulunduğu bölgeye müdahale ederken biyolojik ve restoratif açıdan sağlıklı yapıların gereksiz yere yeniden işleme alınmasını önlemektir. Bu nedenle selektif retreatment, minimal invaziv endodontinin bir uzantısı olarak değerlendirilebilir; ancak uygulanabilirliği, hastalığın kök bazında güvenilir şekilde lokalize edilmesine ve tedavi edilmeyecek köklerin gerçekten sağlıklı olduğunun ortaya konulmasına bağlıdır (7).

Selektif retreatment, daha önce endodontik tedavi uygulanmış çok köklü bir dişte apikal patoloji, semptom veya başarısızlık bulgusunun belirli bir kök ya da kanal ile ilişkilendirilmesi durumunda, yeniden tedavinin yalnızca bu kök veya kanal ile sınırlandırılmasıdır. Klasik retreatmentta tüm kanal dolguları uzaklaştırılırken selektif yaklaşımda sağlıklı kabul edilen köklerin kanal dolgularına dokunulmaz. Böylece mevcut başarılı tedavilerin korunması, ekstra dentin kaybının azaltılması ve gereksiz prosedürel risklerden kaçınılması amaçlanır (8).

Bu yaklaşımın biyolojik sebebi, apikal periodontitisin çoğunlukla enfekte kök kanal sistemi ile ilişkili olması ve çok köklü bir dişte her bir kökün mikrobiyolojik ve periapikal durumunun birbirinden farklı olabilmesidir. Hastalık tek bir kök ile sınırlıysa, enfeksiyon kaynağına yönelik retreatment teorik olarak hastalığın kontrolü için yeterli olabilir. Buna karşılık lezyonun kaynağı doğru belirlenemezse veya koronal sızıntı tüm kanal sistemini etkiliyorsa, sağlıklı olduğu varsayılan köklerin korunması tedavinin başarısızlığına neden olabilir. Bu nedenle selektif yaklaşımda tanısal doğruluk, prosedürün konservatif olmasından daha önemli bir belirleyicidir (9).

Mekanik açıdan da tam retreatment sırasında restorasyonun kaldırılması, giriş kavitesinin genişletilmesi, kanal dolgu materyallerinin uzaklaştırılması ve yeniden şekillendirme işlemleri ek dentin kaybına yol açabilir. Selektif yaklaşımda yalnızca hedef kökün tedavi edilmesi, özellikle geniş restorasyonlu ve daha önce önemli miktarda diş dokusu kaybetmiş posterior dişlerde kalan yapının korunmasına katkıda bulunabilir. Ex vivo bir çalışmada selektif retreatment uygulanan mandibular molarların kırılma dayanımının konvansiyonel retreatment grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

Endikasyonlar ve Vaka Seçimi

Selektif retreatment için en uygun klinik senaryo, çok köklü ve daha önce kanal tedavisi görmüş bir dişte, başarısızlığın tek bir kök veya sınırlı sayıda kök ile açık biçimde ilişkilendirilebildiği durumdur. İdeal olarak sağlıklı köklerde sızdırmaz bir kanal dolgusu bulunmalı, bu köklerin çevresinde periapikal patoloji izlenmemeli ve klinik değerlendirmede ilgili bölgelerde hastalık düşündüren bir bulgu olmamalıdır. Mevcut koronal restorasyonun da selektif giriş kavitesine izin vermesi ve restoratif prognozun kabul edilebilir olması gerekir (11).

Buna karşılık yaygın koronal sızıntı, tüm kanallarda yetersiz obturasyon, birden fazla kökte apikal patoloji, lezyonun hangi kökten kaynaklandığının belirsiz olması, vertikal kök kırığı şüphesi, ileri periodontal yıkım veya restoratif açıdan kötü prognoz selektif yaklaşımın uygunluğunu azaltır. Özellikle koronal mikrosızıntının tüm pulpa odasına ve kanal girişlerine ulaşabildiği vakalarda sadece bir kökü yeniden tedavi etmek, enfeksiyonun diğer kanallarda da yeniden yerleşmiş olabileceği gerçeğini göz ardı edebilir. Bu nedenle bu tür vakalarda tam bir retreatment veya alternatif tedaviler daha rasyonel olabilir (12).

Tanısal Değerlendirme ve CBCT'nin Rolü

Selektif retreatment kararında ilk basamak ayrıntılı klinik muayenedir. Hastanın semptomları, perküsyon ve palpasyon bulguları, periodontal sondalama, mobilite, çatlak veya kırık şüphesi, mevcut restorasyonun bütünlüğü ve oklüzal faktörler değerlendirilmelidir. Persistan semptomun her zaman intraradiküler enfeksiyondan kaynaklanmadığı unutulmamalı; vertikal kök kırığı, endo-perio lezyonları ve restoratif problemler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Periapikal radyografi, kanal dolgularının uzunluğu ve yoğunluğu, mevcut postlar, koronal restorasyon, belirgin periapikal radyolusensi ve prosedürel komplikasyonlar hakkında temel bilgi sağlar. Ancak iki boyutlu görüntüleme, anatomik süperpozisyonlar nedeniyle lezyonun kök bazında lokalizasyonunda sınırlı kalabilir. Selektif retreatment kavramının gelişmesinde CBCT'nin önemi, çok köklü dişlerde her bir kökün periapikal durumunun üç boyutlu olarak ayrı ayrı değerlendirilebilmesine dayanır. CBCT; lezyonun hangi kökle ilişkili olduğunun belirlenmesi, gözden kaçmış kanalların, perforasyonların veya rezorptif defektlerin saptanması ve mevcut kanal dolgusunun değerlendirilmesinde klinik karar sürecini destekleyebilir (14).

Bununla birlikte CBCT kullanımı otomatik bir gereklilik olarak değil, konvansiyonel klinik ve radyografik değerlendirme ile cevaplanamayan ve tedavi planını değiştirme potansiyeli bulunan durumlarda gerekçelendirilmiş bir görüntüleme yöntemi olarak ele alınmalıdır. Selektif yaklaşım için CBCT'nin sağladığı en önemli katkı, tedavi edilmeyecek köklerin sağlıklı olduğuna ilişkin tanısal güveni artırmasıdır. Dolayısıyla karar, yalnızca görüntüde tek bir lezyon görülmesine değil; klinik bulgular, iki boyutlu radyografi, üç boyutlu görüntüleme ve restoratif değerlendirmeden elde edilen bilgilerin birlikte yorumlanmasına dayanmalıdır (15).

Klinik Uygulama Prensipleri

Selektif retreatment, temel cerrahi olmayan retreatment prensiplerinden farklı bir biyolojik hedefe sahip değildir; farklılık, müdahalenin kapsamındadır. İşlem rubber dam izolasyonu altında, mümkünse dental operasyon mikroskobu veya yeterli magnifikasyon kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Mevcut restorasyonun yapısı ve hedef kökün kanal girişleri dikkate alınarak konservatif ve yönlendirilmiş bir giriş kavitesi hazırlanır. Amaç, hedef kanala güvenli erişim sağlarken diğer köklerin kanal girişlerini ve mevcut restoratif yapıyı gereksiz yere bozmamaktır (6).

Hedef kanaldaki obturasyon materyali uygun retreatment yöntemleriyle uzaklaştırılır. Çalışma boyu yeniden belirlenir; kanal anatomisi, mevcut transportasyon veya basamak varlığı ve daha önceki preparasyon genişliği dikkate alınarak yeniden şekillendirme yapılır. İrrigasyon, retreatmentın başarısında temel unsurlardan biridir ve nekrotik doku, debris, mikroorganizmalar ve önceki kanal dolgu materyali kalıntılarının mümkün olduğunca uzaklaştırılması hedeflenir. Klinik duruma göre tek seanslı veya çok seanslı yaklaşım tercih edilebilir ve gerektiğinde intrakanal medikament uygulanabilir. Tedavi sonunda hedef kanal uygun bir obturasyon tekniğiyle doldurulmalı ve koronal sızdırmazlık gecikmeden sağlanmalıdır (6).

Avantajlar

Selektif retreatmentın en belirgin avantajı sağlam diş dokusunun ve başarılı kanal tedavilerinin korunmasıdır. Tam retreatmentta daha önce tedavi edilmiş tüm kanallara ulaşmak için mevcut restorasyonun ve giriş kavitesinin genişletilmesi gerekebilir. Özellikle kron, onley veya geniş direkt restorasyon bulunan dişlerde bu durum restorasyonun tamamen yenilenmesine veya ek diş dokusu kaybına yol açabilir. Hedefe yönelik erişim, uygun vakalarda bu müdahaleyi sınırlandırabilir.

İkinci olası avantaj iatrojenik komplikasyonların azaltılmasıdır. Her yeniden şekillendirme işlemi perforasyon, stripping, basamak oluşumu, kanal transportasyonu ve alet kırığı gibi komplikasyonlar açısından ek risk oluşturur. Sağlıklı köklere yeniden müdahale edilmemesi, teorik olarak bu köklerde yeni prosedürel hata oluşturma riskini azaltır. Ayrıca klinik işlem süresi, hasta yükü ve tedavi maliyeti de azalabilir. Bununla birlikte bu avantajların ancak doğru vaka seçimi sağlandığında anlamlı olduğu vurgulanmalıdır; yanlış tanı nedeniyle başarısız olan selektif bir işlem, daha sonra ek retreatment veya cerrahi gerektirerek toplam tedavi yükünü artırabilir (16).

Limitasyonlar ve Klinik Tuzaklar

Selektif retreatmentın en önemli limitasyonu, hastalığın kaynağının yanlış belirlenmesi riskidir. İki boyutlu radyografide tek kökle ilişkili görünen bir lezyon gerçekte birden fazla kökü etkiliyor olabilir

veya patoloji endodontik kaynaklı olmayabilir. Bu nedenle sadece radyografik görünüm üzerinden karar vermek yeterli değildir. Özellikle vertikal kök kırığı, çatlak diş, periodontal kökenli lezyon ve restoratif başarısızlık olasılıkları dışlanmalıdır.

İkinci önemli risk, tedavi edilmeyen köklerde mevcut fakat henüz radyografik olarak belirgin olmayan intraradiküler enfeksiyon bulunmasıdır. Retrospektif klinik veriler dokunulmayan köklerde yeni lezyon gelişiminin düşük olduğunu göstermesine rağmen bu risk sıfır değildir. Bu nedenle selektif retreatment uygulanan hastalarda klinik ve radyografik takip tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. İlk kontrol genellikle 6-12 aylık dönemde yapılmalı; iyileşme dinamikleri ve başlangıç lezyonunun boyutuna göre daha uzun süreli takip sürdürülmelidir.

Üçüncü sınırlılık mevcut bilimsel kanıtların nicelik ve kalite açısından halen yetersiz olmasıdır. Literatürde retrospektif çalışma, sınırlı örneklemli randomize çalışma, ex vivo çalışma ve vaka raporları bulunmakla birlikte uzun dönem, çok merkezli ve yeterli güce sahip randomize kontrollü çalışmalar azdır. Bu nedenle selektif retreatmentın günümüzde tam retreatmentın standart alternatifi olarak tüm vakalara genellenmesi uygun değildir. Güncel scoping reviewlar yaklaşımın umut verici olduğunu, ancak endikasyonların ve uzun dönem başarının daha güçlü kanıtlarla tanımlanması gerektiğini bildirmektedir (14).

Klinik Karar Algoritması

Klinik pratikte selektif retreatment kararı basamaklı bir şekilde verilebilir. İlk olarak dişin restoratif olarak korunabilir olup olmadığı ve semptomların endodontik kaynakla uyumlu olup olmadığı belirlenir. İkinci olarak periapikal radyografi ile kanal dolgularının kalitesi ve lezyon dağılımı değerlendirilir. Lezyonun kök bazında lokalizasyonu belirsizse veya tedavi planını değiştirecek ek bilgiye ihtiyaç varsa CBCT değerlendirmesi yapılır. Üçüncü olarak hedef dışı köklerde apikal patoloji, yetersiz dolgu, koronal kontaminasyon veya prosedürel problem bulunup bulunmadığı sorgulanır. Bu köklerin gerçekten sağlıklı olduğuna ilişkin yeterli kanıt varsa selektif retreatment düşünülebilir. Aksi durumda retreatment, endodontik cerrahi veya çekim gibi alternatifler değerlendirilmelidir (13).

Tedavi sonrasında hem yeniden tedavi edilen kökün iyileşmesi hem de müdahale edilmeyen köklerin periapikal durumu izlenmelidir. Takip sırasında semptomların devam etmesi, lezyonun küçülmemesi veya yeni bir kökte lezyon gelişmesi durumunda tanı ve tedavi planı yeniden değerlendirilmelidir. Bu yönüyle selektif retreatment geri dönüşü olmayan bir tedavi kararı değildir; gerektiğinde müdahale alanı diğer köklere genişletilebilir. Bununla birlikte ikinci bir müdahale ihtimali hasta ile tedavi öncesinde açık biçimde paylaşılmalıdır (17).

Sonuç

Selektif retreatment, çok köklü dişlerde post-treatment hastalığın belirli bir kök veya kanal ile güvenilir biçimde ilişkilendirilebildiği durumlarda, sağlam diş dokusunu ve başarılı mevcut kanal tedavilerini korumayı amaçlayan konservatif ve hedefe yönelik bir cerrahi olmayan retreatment yaklaşımıdır. Mevcut klinik veriler uygun vaka seçimi yapıldığında olumlu iyileşme ve diş sağkalımı elde edilebildiğini, deneysel veriler ise diş dokusunun korunmasına bağlı mekanik avantajların olabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte selektif retreatmentın başarısı, işlemin daha sınırlı olmasından çok tanının doğruluğuna bağlıdır. Klinik muayene, periapikal radyografi, gerektiğinde CBCT, koronal restorasyonun durumu ve hedef dışı köklerin endodontik olarak kalitesi birlikte değerlendirilmelidir. Yaygın koronal sızıntı, çoklu kök tutulumu, belirsiz lezyon kaynağı veya kötü restoratif prognoz varlığında tam retreatment ya da diğer tedavi seçenekleri daha uygun olabilir. Güncel kanıtlar selektif retreatmentı iyi seçilmiş vakalarda savunulabilir bir seçenek olarak desteklemekte, ancak yöntemin daha geniş endikasyonlarla standart yaklaşım olarak kabul edilebilmesi için uzun dönem ve yüksek kaliteli kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir.

Kaynakça

1. Sgro A, Dastgurdi ME, Sheikhnezami M, et al. Periapical Healing, Event-free Survival, and Associated Factors Following Non-surgical Endodontic Retreatment: An Ambispective Cohort Study. *J Endod*. Published online July 24, 2026. doi:10.1016/J.JOEN.2026.07.013
2. Marinho TMB, Paranhos LR, dos Santos ACBC, et al. Selective Nonsurgical Endodontic Retreatment: Relevant Aspects for Clinical Application—A Scoping Review. *Australian Endodontic Journal*. 2026;52(2):541-553. doi:10.1111/AEJ.70063;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:17474477;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER
3. Albeladi AM, Alonaizan F, Almulhim KS, et al. Impact of various irrigation activations on endodontic sealer penetration during non-surgical endodontic retreatment. *Proc Inst Mech Eng H*. 2026;240(2):171-180. doi:10.1177/09544119251414199;WGROUP:STRING:PUBLICATION
4. Marinho TMB, Paranhos LR, dos Santos ACBC, et al. Corrigendum to “Selective Nonsurgical Endodontic Retreatment: Relevant Aspects for Clinical Application-A Scoping Review.” *Aust Endod J*. Published online July 15, 2026. doi:10.1111/AEJ.70092
5. Selective Root Canal Retreatment: A Scoping Review and Metasynthesis by Thematic Analysis - Silva-Filho - 2026 - Australian Endodontic Journal - Wiley Online Library. Accessed August 27, 2026. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aej.70050
6. Nudera WJ. Selective Root Retreatment: A Novel Approach. *J Endod*. 2015;41(8):1382-1388. doi:10.1016/J.JOEN.2015.02.035
7. Marinho TMB, Paranhos LR, dos Santos ACBC, et al. Selective Nonsurgical Endodontic Retreatment: Relevant Aspects for Clinical Application—A Scoping Review. *Australian Endodontic Journal*. 2026;52(2):541. doi:10.1111/AEJ.70063
8. Guerreiro Viegas O, Santos JMM. Selective root canal retreatment of a maxillary first molar: a case report with a 9-year follow up. *Frontiers in Dental Medicine*. 2024;5:1422390. doi:10.3389/FDMED.2024.1422390/FULL
9. Siqueira JF, Rôças IN, Ricucci D, Hülsmann M. Causes and management of post-treatment apical periodontitis. *Br Dent J*. 2014;216(6):305-312. doi:10.1038/SJ.BDJ.2014.200
10. Turky M, Mortada Abd Elfatah YA, Hamdy S. Does selective root canal retreatment preserve the tooth’s fracture resistance? An ex-vivo study. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):1251. doi:10.1186/S12903-024-05002-1
11. Hoen MM, Pink FE. Contemporary endodontic retreatments: an analysis based on clinical treatment findings. *J Endod*. 2002;28(12):834-836. doi:10.1097/00004770-200212000-00010
12. Mannocci F, Bitter K, Sauro S, Ferrari P, Austin R, Bhuva B. Present status and future directions: The restoration of root filled teeth. *Int Endod J*. 2022;55 Suppl 4(Suppl 4):1059-1084. doi:10.1111/IEJ.13796
13. A systematic review on the outcome of surgical vs non-surgical procedure for the retreatment of periapical lesions - PubMed. Accessed August 28, 2026. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091714/
14. Brochado Martins JF, Georgiou AC, Nunes PD, et al. CBCT-Assessed Outcomes and Prognostic Factors of Primary Endodontic Treatment and Retreatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endod*. 2025;51(6):687-706. doi:10.1016/J.JOEN.2025.03.004
15. Almufleh LS. The outcomes of nonsurgical root canal treatment and retreatment assessed by CBCT: a systematic review and meta-analysis. *The Saudi Dental Journal 2025 37:4*. 2025;37(4):14-. doi:10.1007/S44445-025-00021-2

16. BRAIDO A, VIEIRA W de A, de JESUS GS, et al. Selective endodontic retreatment of a chronic apical abscess guided by CBCT: a case report. *Dental Press Endodontics*. 2025;15(2):76-93. doi:10.14436/2358-2545.15.2.076-093.OAR

17. Siqueira JF. Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J*. 2001;34(1):1-10. doi:10.1046/J.1365-2591.2001.00396.X

Presentation ID / Sunum No=139

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000_0002_9212_0418

Porselen Lamina Venerler İle Kompozit Rezin Arasındaki Tutunmada Hidroflorik Asit Solüsyonu, Silan Bağlantı Ajanı ve Tükürüğün Etkisi Konulu Tez Çalışmasının Diğer Benzer Çalışmalarla Karşılaştırılması

Asst. Prof. Dr. Nurcan Durmaz[1]

[1] Atlas Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, feldspatik porselen lamina venerler ile kompozit rezin arasındaki bağlantı dayanımında hidroflorik asit (HF) solüsyonu, silan bağlantı ajanı ve tükürük etkisini değerlendirmek ve yaklaşık 30 yıl önce gerçekleştirilen deneysel çalışma sonuçlarını güncel literatür bulguları ile karşılaştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Çalışmada 0,3 mm kalınlığında, 1 cm² yüzey alanına sahip 80 adet feldspatik porselen disk kullanılmıştır. Örnekler; yüzey işlemi uygulanmayan, %37,5 HF ile asitlenen, silan bağlantı ajanı uygulanan ve HF+silan kombinasyonu uygulanan gruplara ayrılmıştır. Örneklerin yarısı kuru laboratuvar koşullarında, diğer yarısı ise 37°C'de 7 gün süreyle tükürük içerisinde bekletilmiştir. Bağlantı dayanımı üniversal çekme test cihazı ile değerlendirilmiş, yüzey morfolojileri metalürjik mikroskop altında incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde Two-Way ANOVA ve Tukey post hoc testleri kullanılmış, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bulgular: Kuru koşullarda en yüksek bağlantı dayanımı HF ve silanın birlikte uygulandığı grupta (71,36±5,37 kgf/cm²), en düşük değer ise herhangi bir yüzey koşullandırması yapılmayan grupta (23,84±1,82 kgf/cm²) elde edilmiştir. Tükürükte bekletme sonrasında tüm gruplarda bağlantı dayanımı azalmış; ancak HF+silan grubunda en yüksek değer korunmuştur (39,62±2,23 kgf/cm²). HF, silan ve çevresel koşulların bağlantı dayanımı üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sonuç: HF ile yüzey aşındırma ve silan uygulaması porselen-kompozit rezin bağlantısını anlamlı düzeyde artırırken, tükürük ve nemli ortam bağlantı dayanımını belirgin biçimde azaltmaktadır. Bulgular, klinik uygulamalarda uygun yüzey koşullandırmasının yanı sıra izolasyon ve kontaminasyon kontrolünün önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Porselen Lamina Vener, Hidroflorik Asit, Silan Bağlantı Ajanı

Comparison of the Effects of Hydrofluoric Acid Solution, Silane Coupling Agent, and Saliva On the Bond Strength Between Porcelain Laminate Veneers and Composite Resin With Similar Studies

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the effects of hydrofluoric acid (HF) solution, silane coupling agent, and saliva on the bond strength between feldspathic porcelain laminate veneers and composite

resin, and to compare the findings of an experimental study conducted approximately 30 years ago with those reported in the current literature. Materials and Methods: Eighty feldspathic porcelain discs, each 0.3 mm thick with a surface area of 1 cm², were used. The specimens were divided into four groups according to surface treatment: no surface conditioning, etching with 37.5% HF, application of a silane coupling agent, and combined HF and silane treatment. Half of the specimens were stored under dry laboratory conditions, while the remaining specimens were stored in saliva at 37°C for 7 days. Bond strength was evaluated using a universal tensile testing machine, and surface morphology was examined by metallurgical microscopy. Statistical analyses were performed using Two-Way ANOVA and Tukey's post hoc test, with statistical significance set at $p<0.05$. Results: Under dry conditions, the highest bond strength was observed in the HF+silanized group (71.36±5.37 kgf/cm²), whereas the lowest value was recorded in the untreated group (23.84±1.82 kgf/cm²). Following storage in saliva, bond strength decreased in all groups; however, the HF+silanized group maintained the highest value (39.62±2.23 kgf/cm²). The effects of HF, silane, and environmental conditions on bond strength were statistically significant ($p<0.001$). Conclusion: HF etching and silane application significantly enhance the bond strength between porcelain and composite resin, whereas saliva and moisture substantially reduce bond strength. These findings emphasize the importance of appropriate surface conditioning, isolation, and contamination control during clinical procedures.

Keywords: Porcelain Laminate Veneer, Hydrofluoric Acid, Silane Coupling Agent

Giriş

Estetik yüz görünümü kişinin yaşamında yüksek derecede sosyal ve psikolojik öneme sahiptir. Özellikle anterior dişlerde görülen renk, şekil, yapı ve konum bozuklukları estetik açıdan büyük sorunlar yaratmaktadır. Günümüzde şekil ve renk bozuklukları farklı protetik restorasyonlarla giderilebilmektedir.

1960'lı yıllardan itibaren özellikle ön bölgedeki dişlerin estetiğini arttırabilmek için kompozit rezinler kullanılmaya başlanmıştır. Kompozit rezinlerin yapısında bulunan Bis-GMA rezini, bir epoksi reçine olan glisidil methakrilatın bisfenol-A olarak adlandırılan bis (4 hidroksifenil) dimetilmethan ile ilave reaksiyonu sonucu elde edilir (4,10,13). Kompozitlerde görülen boyutsal değişiklikler, aşınmaya karşı direncinin az ve renk değişikliklerinin fazla olması yüzünden daha dayanıklı ve renk değişiminin daha az olacağı porselen materyali ile birlikte kullanımına 1970'li yıllarda başlanmıştır (2,3,4,5,9,12). 1980'li yıllarda Simonsen ve Calamia, feldspatik porselen materyalini yaprak şeklinde hazırlayarak porselen lamina venerleri geliştirmişlerdir (3,6,7,8).

Porselen materyali kırılgan bir yapıya sahip olduğundan özellikle çekme kuvvetlerine dayanıksızdırlar. Çünkü porselenin yapısında var olan düzensiz yüzey, gerilim kuvvetini azaltır. Yüzeydeki bu düzensizlik mikroskobik oranda olup belirgin bir stres toplanmasına neden olur. Porselenin esnek yapısı olmadığı için plastik ve metallerde olduğu gibi stresleri hafifletmez, hatta küçük streslerde bile gerilim kuvveti altında büyük kırıklar gelişebilir. Porselenin içindeki poroziteler ve teknik başarısızlıklar, porselen lamina venerlerinin çok ince oluşu restorasyonun çiğneme kuvvetlerine karşı dayanıklılığını azalmakta, kırılmalara neden o1maktadır. Kırılmalar adesiv ve kohesiv kırılmalar şeklinde görülmektedir (21,22,24,25,26). Bu sebeple feldspatik yapıdaki porselen materyalinde stres daha az toplandığı için porselen lamina venerlerin yapımında daha çok tercih edilmektedir (1,9,10). Bu kırılmaları en aza indirgeyip restorasyonu uzun süre ağızda tutabilmek için, araştırmacılar porselen lamina venerlerle kompozit rezin arasındaki bağlantının güçlendirilmesi üzerinde çalışmışlar, bu güçlendirmede asitleme ve bağlantı ajanlarından yararlanmışlardır. Porselenin diş yüzeyine iyi tutunması için kompozit ile arasında adesiv bir bağlantı gerekir. Bunun için porselen iç yüzeyinin hidoflorik asit (HF) solüsyonu ile pürüzlendirilip, silan bağlantı ajanının uygulanması gerekmektedir. (1,11).

Silan bağlantı ajanının tutunmada destekleyici rolü olup, inorganik partiküllerle organik matriks arasında bağlantı görevi yapmaktadır. En çok gamma-amino propyltriethoksi silan, viniltrioksi silan veya 3 metakriloksi propiltrimetoksi silan isimli organik silan bileşikleri kullanılmaktadır (5,14,15). Bu bileşikler iki fonksiyonlu moleküllerdir. Bir taraftan doğmamış metakrilat grupları ile kovalent bağlantı

yaparken diğer taraftan cam ve kuvartz partiküllerinin yüzeyindeki su ve (-OH) iyon gruplarını absorbe ederek esterleşirler. Bu şekilde inorganik ve organik fazlar birbirlerine çok kuvvetle bağlanarak suya dayanıklı bir materyal meydana gelir. Silan bağlantı ajanının sertleşme zamanı 10-60 sn. arasında değişir. Bu değişimde restorasyonun şekli ve kalınlığı oldukça etkilidir (5,15,22,23,30).

Asitleme işlemi bir korozyon olayıdır. Korozyon, kullanılan materyallerin kristallerinde derinlemesine bir aşınma sağlamaktadır. Asitlenmiş yüzeyde mikroskop ile yapılan incelemede parmaksı çıkıntılar dikkati çeker. Kompozit rezin, bu çıkıntıların içine nüfuz ederek buralarda polimerize olmakta ve mekanik tutunma sağlanmaktadır (16,17). Calamia ve Simonsen, porselen lamina venerler üzerinde asitlemenin etkisini araştırmışlar, HF'i farklı sürelerle porselen yüzeyine uygulayarak tutuculuktaki etkisini inceleyip farklı sonuçlar elde etmişler, 1100 psi'ın tutunma için yeterli olduğunu, HF solüsyonunun tutunmayı arttırdığını bildirmişlerdir (3,6,7,8). Chan ve arkadaşları, araştırmalarında 3 farklı asitleme materyali ile 12 farklı marka porselen materyali arasındaki tutunma miktarını incelemiş, çalışmalarında asitleme ajanlarının etkili oldugunu tesbit etmişlerdir (19,20). Brady. porselen yüzeyinde asitleme yapıldığı zaman kırılma yüküne karşı 4 kez daha fazla dayanıklı olduğunu, asitleme yönteminin kalıcı bir tutuculuk sağladığını bildirmiştir (21).

Ağız içerisinde restoratif amaçla kullanılan pek çok materyalin su emme (hidrofilik) özelliği olduğu için hidroskopik bir genleşmeye sebep olur. Bu genleşme mikro sızıntıya ve tutunmada azalmaya neden olur. Su emme olayı, nonkristalin olan yapılarda yüksek internal enerji nedeniyle moleküller arasında difüzyon meydana gelmesi sonucu oluşmaktadır. Polimer-su ve tükürük arasında bir denge kurulmuş olsa dahi tükürüğün içerisindeki organik eriyikler çözünmeye yol açabilirler (4,14,16). Porselen lamina venerlerin de nemli ve sıcak bir ortamda kompozit resin ile olan tutunmasında Bailey, Bello, Hsu, Johnson, Lacy ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda tutunma ile mikro sızıntı arasında bir bağlantı sebebiyle azalma olduğunu tespit etmişlerdir (8,15,22,27,28,29).

Amaç

Yukarıda anlatılan bilgilerin ışığı altında porselen lamina vener ile kompozit resin arasındaki tutunma üzerinde yapılan çalışmaların yetersiz olduğu görüldüğünden 1993 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi A.B.Dalında in vitro koşullar altında porselen lamina vener ile kompozit rezin arasındaki tutunmada % 37,5'lik hidroflorik asit (HF), silan bağlantı ajanı ve tükürüğün etkisini araştırılmıştır (1). Son 30 yıl içinde diş hekimliği alanında metal içermeyen restorasyonlara yönelik bir eğilim gözlemlenmiştir. Hastaların ve diş hekimlerinin yüksek estetik, biyouyumluluk ve uzun ömürlü restorasyonlara yönelik artan taleplerini karşılamak için çeşitli seramik sistemler geliştirilmiştir. Silikat ve cam seramikler, form ve estetiği optimize etmek için tercih edilmektedir Alüminyum ve zirkonyum oksit seramikler gibi yüksek mukavemetli seramikler, endikasyon aralıklarını yüksek yük taşıyan alanlara genişletmek için kronlar ve sabit diş protezleri için çekirdek malzeme olarak geliştirilmiştir.

Bu çalışmada amacımız feldspatik porselen materyalinden hazırlanan lamina venerlerin kompozit rezinlerle olan tutunmasında kullanılan HF solüsyonu, silan bağlantı ajanı ve tükürüğün etkisini yaklaşık 30 yıl önce yapılan deneysel çalışma sonuçlarını günümüzde yapılan benzeri çalışmalarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmada 1cm^2 çapında, 0,3 mm kalınlığında 80 adet (n=80) feldspatik porselenden (Ceramco-II; Dentsplay, York, PA, USA) diskler hazırlandı. Çekme deneyleri için Wiron 88 metal alaşımdan 1cm^2 yüzeyli disklere epoksi reçine (Araldite, Ciba-Geigy) ile yapıştırılan diskler 2 ana gruba ayrıldı. Her grup da 10'ar örnekten oluşan 4 ayrı deney grubu halinde aşağıdaki gibi hazırlandı (Tablo 1):

A Grubu: Elmas frezle pürüzlendirilen porselen yüzeyine 1mm kalınlığında kompozit rezin (Ultrabond Kit; DEN-MAT Corp., Santa Maria, CA, USA) uygulandı ve 80 saniye süreyle dört yönden ışınlandı

B Grubu: Elmas frezle pürüzlendirilen porselen yüzeyine %37,5'lik HF solüsyonu (Bisco, INC, Schaumburg ,USA) 60 sn uygulanıp 20 sn hava su spreyi ile yıkandıktan sonra 20 sn kuru hava ile kurutuldu. A Grubundaki gibi kompozit rezin uygulandı.

C Grubu: Elmas frezle pürüzlendirilen porselen yüzeyine silan bağlantı ajanı (Cerinate Prime; DEN-MAT Corp., Santa Maria, CA, USA) fırça yardımıyla uygulanıp 5 sn kuru hava sıkıldıktan sonra 10 sn ışınlandı. A Grubundaki gibi kompozit rezin uygulandı.

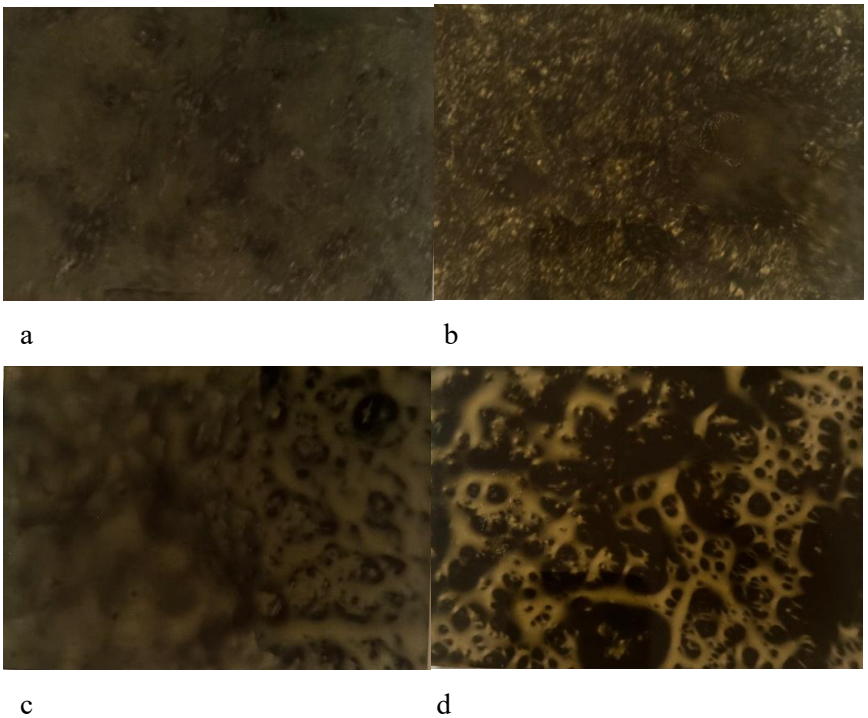
D Grubu: Elmas frezle pürüzlendirilen porselen yüzeyine B Grubunda olduğu gibi HF solüsyonu, C Grubunda olduğu gibi Silan bağlantı ajanı ve A Grubundaki gibi kompozit rezin uygulandı.

Deney Grupları	Porselen Yüzeyi	Yapıştırıcı ajan
A	Asitlenmemiş	Yok
B	Asitlenmiş	Yok
C	Asitlenmemiş	Var
D	Asitlenmiş	Var

Tablo 1. Porselen yüzeyinin hazırlanma şekilleri

İkinci ana grupta yer alan 40 örnek de yine Tablo 1'de açıklandıgı şekilde hazırlanıp 7 gün süre ile tükürük sıvısı içinde 37°C'de bekletildi.

Örneklere kompozit rezin uygulaması yapılmadan önce deney gruplarındaki porselen yüzeyleri İ.Ü. Kimya Mühendislik Fakültesi Proses ve Reaktör Tasarım Anabilim Dalı'nda bulunan çeşitli büyütmelerle fotoğraflarını çeken metal mikroskobu altında incelendi (Resim 1).



a b c d

Resim 1. a) A grubundaki porselen yüzeyinin x300 büyütmesi b) B grubundaki porselen yüzeyinin x300 büyütmesi c) C grubundaki porselen yüzeyinin x300 büyütmesi d) D grubundaki porselen yüzeyinin x300 büyütmesi

Yüzey işlemleri tamamlanan örneklere kompozit rezin uygulandıktan sonra gerilme mukavemetini ölçmek (break point) için kalibre edilmiş üniversal çekme kuvveti uygulayan test cihazı (Instron 4500, Norwood, Massachusetts, USA) kullanılmıştır. Örnekler özel olarak tasarlanmış bir düzeneğe monte edilip kopma/kırılma gerçekleşene kadar çekme kuvveti uygulanmıştır. Kompozit rezini porselen

yüzeyinden ayırmak için gereken maksimum kuvvet bağlantı dayanım değeri olarak kaydedilmiştir. Tüm deney grupları için ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplanmıştır.

Yüzey topografyasını ve farklı koşullandırma işlemlerinin porselen yüzey morfolojisi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla her deney grubunu temsilen alınan örnekler metalürjik mikroskop kullanılarak incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm deney grupları için tanımlayıcı istatistikler hesaplanmış ve ortalama ± standart sapma (SD) olarak sunulmuştur. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. HF asit solüsyonunun ve silan bağlantı ajanının etkilerini ve bunların çekme bağlantı dayanımı üzerindeki etkisini değerlendirmek için Two-Way ANOVA analizi kullanılmıştır. Ayrıca ikinci ana gruba uygulanan tükürüğün etkisini belirlemek için de örnekler üzerinde ikinci bir faktöriyel analiz yürütülmüştür.

Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunduğunda Tukey post hoc testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Etki büyüklükleri parsiyel eta-kare (η^2_p) değerleri kullanılarak hesaplanmış ve geleneksel eşiklere göre yorumlanmıştır.

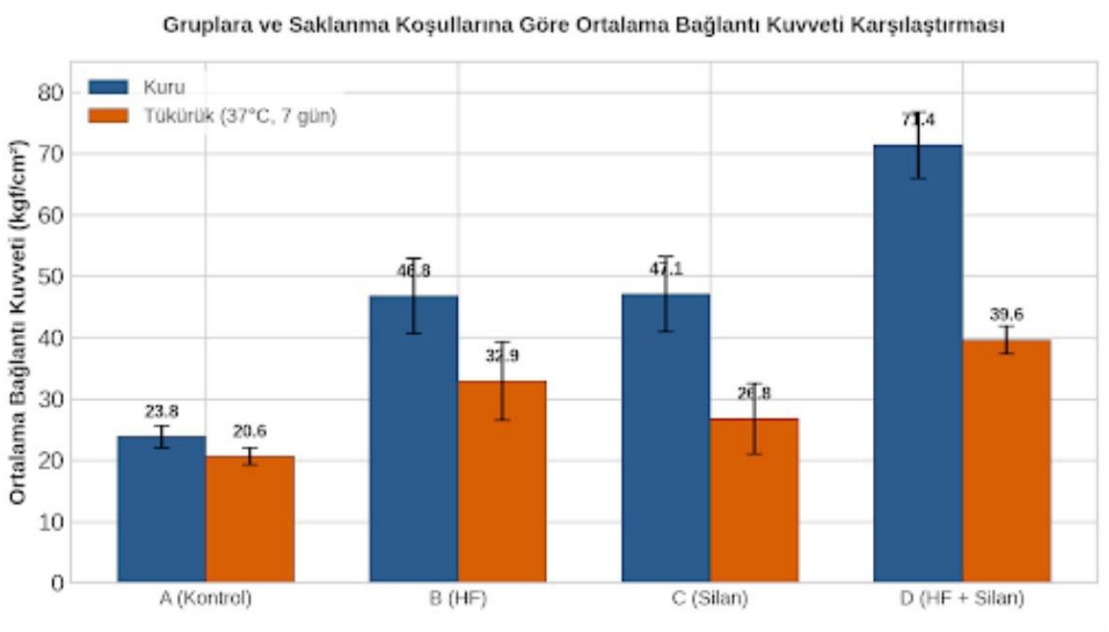
Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Tüm deney gruplarına ait ortalama çekme bağlantı dayanımı değerleri ve standart sapmalar Tablo 2'de sunulmuştur.

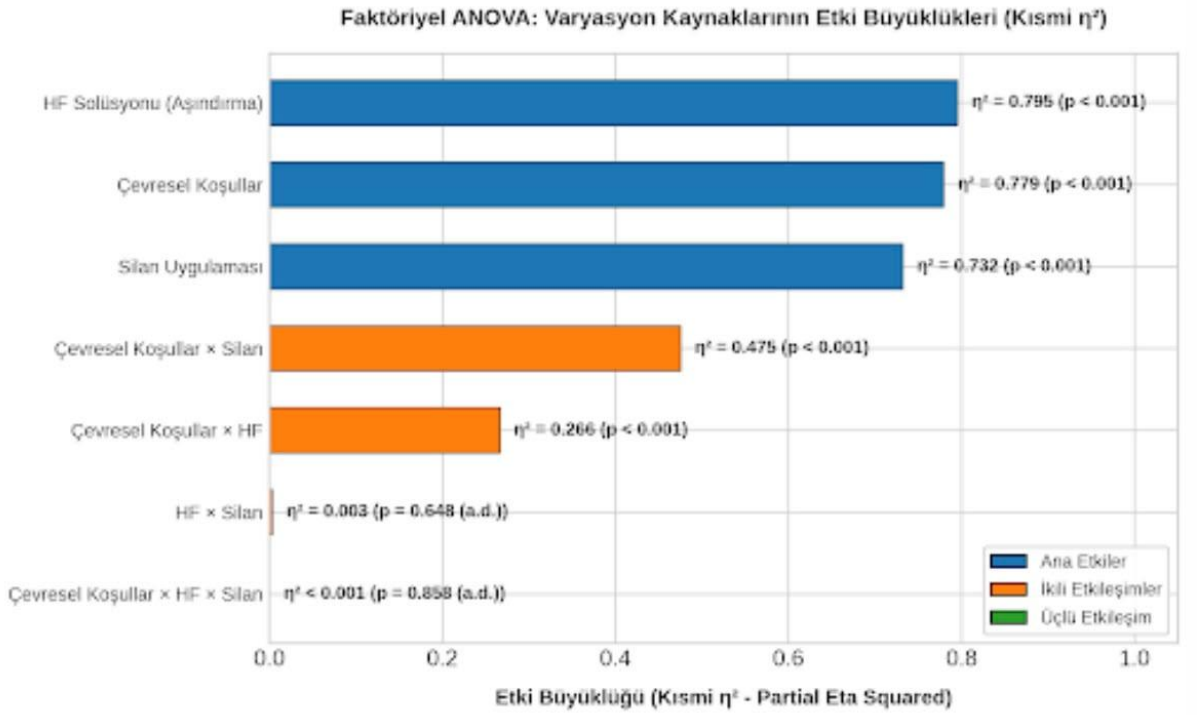
Kuru laboratuvar koşulları altında, D grubundaki örneklerde yani hem HF solüsyonunun hem de silan bağlantı ajanının uygulandığı örneklerde en yüksek bağlantının olduğu bulunmuştur (Grup D; 71,36 ± 5,37 kgf/cm²), A Grubunda ise HF solüsyonunun ve silan bağlantı ajanının uygulanmadığı örneklerde ise en düşük bağlantının olduğu gözlemlenmiştir (Grup A; 23,84 ± 1,82 kgf/cm²). Sadece HF solüsyonu (Grup B), sadece silan bağlantı ajanı (Grup C) ile hazırlanan örnekler, sırasıyla 46,77 ± 6,12 kgf/cm² ve 47,06 ± 6,13 kgf/cm² aralı bağlantı değerleri göstermiştir.

İnsan tükürüğünde 37°C'de 7 gün boyunca bekletildikten sonra, tüm gruplarda bağlanma gücü değerlerinin azaldığı gözlemlendi. En yüksek ortalama bağlanma gücü HF+silanın birlikte uygulandığı D′ grubunda (Grup D′: 39,62 ± 2,23 kgf/cm²) tespit edilirken, en düşük değerler ise HF ve silanın uygulanmadığı A' grubunda gözlemlendi (Grup A′: 20,64 ± 1,40 kgf/cm²). Grup B′ ve C′ için ortalama bağ gücü değerleri sırasıyla 32,89 ± 6,35 kgf/cm² ve 26,78 ± 5,76 kgf/cm² bulundu.



Tablo 2. Gruplara ve saklama koşullarına göre bağlantı kuvveti karşılaştırması

Varyansın faktöryel analizi ile çevresel koşulların, HF solüsyonunun ve silan bağlantı ajanının çekme kuvvetleri üzerindeki etkileri hesaplanmıştır. Çevresel koşullar çekme kuvveti üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu bulunmuştur ($F = 254.52$, $p < 0.001$, kısmi $\eta^2 = 0.779$). Tükürüğün yapışmada önemli bir azalmaya neden olduğunu görülmüştür. HF solüsyonunun yaptığı aşındırmanın ($F = 278.82$, $p < 0.001$, kısmi $\eta^2 = 0.795$) ve silan bağlantı ajanının bağlantı üzerindeki etkileri ($F = 196.29$, $p < 0.001$, kısmi $\eta^2 = 0.732$) porselen-kompozit rezinin birbirine yapışmasını önemli ölçüde artırdığını gösterdi (Tablo 3).



Tablo 3. Çevresel koşulların, hidroflorik asit aşındırma, silan uygulamasının ve bunların çekme bağ dayanımına etkilerini değerlendiren faktöriyel ANOVA sonuçları.

Çevresel koşullar ile HF solüsyonunun yaptığı aşındırma ($F = 26.14$, $p < 0.001$, kısmi $\eta^2 = 0.266$) ve çevresel koşullar ile silan bağlantı ajanının uygulaması arasında ($F = 65.07$, $p < 0.001$, kısmi $\eta^2 = 0.475$) anlamlı etkileşim etkileri tespit edildi. Bu bulgular, hem HFsolüsyonunun hem de silan bağlantı ajanının tükürükten etkilendiğini göstermektedir. Buna karşılık, HF solüsyonu ile silan bağlantı ajanının uygulaması arasında anlamlı bir etkileşim gözlemlenmedi ($F = 0.21$, $p = 0.648$, kısmi $\eta^2 = 0.003$), bu da bu yüzey işlemlerinin etkilerinin esas olarak sinerjik değil de katkı amaçlı olduğunu göstermektedir.

Çevresel koşulların, HF solüsyonun yaptığı aşındırma ve silan bağlantı ajanının uygulaması arasındaki üçlü etkileşim istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($F = 0.03$, $p = 0.858$). Bu da HF aşındırma ve silanbağlantı ajanının uygulanmasının birlikte uygulandığı zaman çekme kuvvetleri karşısındaki dayanıklılığı arttığı gözlemlenmiştir

Genel olarak, sonuçlar hem HF solüsyonu ile yapılan aşındırma ile hem de silan bağlantı ajanının uygulanmasının çekme kuvvetlerine karşı dayanıklılığını önemli ölçüde artırdığını, tükürük sıvısının ise kullanılan yüzey işlem protokolüne bakılmaksızın yapışmayı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. HF solüsyonunun ve silan bağlantı ajanının kullanılmadığı örneklemlerde çekme kuvvetlerine karşı oldukça dayanıksız olduğu gözlemlenmiştir.

Tartışma

Mevcut in vitro çalışma ile HF solüsyonunun yaptığı aşındırma, silan bağlantı ajanının uygulanması ve tükürüğün etkisinin porselen lamina venerler ile kompozit rezin arasındaki çekme kuvvetlerine dayanımına etkilerini değerlendirilmiştir. Bulgular, hem HF solüsyonunun yaptığı aşındırma hem de silan bağlantı ajanının uygulamasının bağlanma gücünü önemli ölçüde artırdığını ama tükürüğün yapışmayı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, null hipotezi reddedilmiştir.

İncelenen tüm faktörler arasında, HF solüsyonunun çekme kuvveti üzerinde en büyük etki boyutunu göstermiş, ardından çevresel koşullar ve silan bağlantı ajanı uygulaması gelmiştir. Bu bulgular, başarılı seramik bağlanmanın sadece yüzey koşullandırma prosedürleriyle değil, aynı zamanda bağlanmış arayüzün maruz kaldığı çevresel koşullarla da belirlendiğini vurgular.

Bu çalışmada gözlemlenen HF solüsyonunun aşındırma etkisinin, silika bazlı seramiklerin cam matrisini seçici olarak çözerek mikro mekanik tutunmayı artırdığını gösteren günümüz araştırmalarla uyumlu olmasıdır. Bu süreç, yüzey pürüzlülüğünü ve yüzey alanını artırarak reçine infiltrasyonunu ve mekanik bağlanmayı kolaylaştırır. Birçok çalışma, HF solüsyonunun uygulandığı yüzeylerde daha iyi bağlanma gücü değerleri bildirmiş olup, mevcut araştırmanın bulgularını desteklemiştir (1,31,32,33,34,35,36,37,42).

Silan bağlantı ajanının uygulaması porselen ve kompozit rezin arasındaki bağlanma dayanıklılığını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur.

Silan molekülleri, seramik yüzeylerdeki hidroksil grupları ile kompozit rezinin içindeki metakrilat grupları arasında kovalent bağlanmayı sağladığından çekme kuvvetlerine karşı önemli ölçüde dayanıklılığı arttırdığı gözlemlenmiş ve benzer çalışmalarda aynı sonuçlarla doğrulanmıştır (1,38,39,40). Ayrıca, mikro mekanik tutma ile kimyasal bağlanma arasındaki etkileşim, günümüzde kullanılan metal içermeyen porselen restorasyonların yapıştırılmasında temel taşlardan biri olmaya devam etmektedir (31,42).

İlginç bir durum da, hem HF solüsyonu hem de silan bağlantı ajanı uygulaması olan örnekler en güçlü bağlantıyı göstermesine rağmen, HF solüsyonu ile silan bağlantı ajanının birlikte uygulandığı sıradaki etkileşim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu da bize HF solüsyonu ve silan bağlantı ajanının faydalı etkilerinin öncelikle sinerjik değil, katkıcı olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, her tedavi bağımsız olarak bağlanma gücünü artırdı, ancak birleşik etkileri bireysel katkılarından beklenen büyüklüğü aşmadı. Bu gözlem hem mikro mekanik hem de kimyasal koşullandırma mekanizmalarının porselene bağlanmasında önemli ve tamamlayıcı bileşenleri olarak kalmaya devam ettiğini gösterdiği için klinik olarak önemlidir.

Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri de, çevresel koşulların etkisiydi. İnsan tükürüğünde 37°C'de yedi gün boyunca bekletme, tüm deneysel gruplarda bağlanma miktarında önemli bir azalmaya yol açtı. Çevresel koşullar, gözlemlenen varyansın önemli bir kısmını oluşturdu ve bağlanmış arayüzün

nem kaynaklı bozulmaya karşı hassaslığını ortaya koydu. Elde edilen bulgular, tükürük kirliliği ve uzun süre nemli ortamda bulunma yüzey enerjisini azaltabileceğini, rezin infiltrasyonunu engelleyebileceğini ve yapışkan arayüzün bütünlüğünü tehlikeye atabileceğini göstermiştir ki bu durum yapılan benzer çalışmalarla da örtüşmektedir (43,44).

Çevresel koşullar ile hem HF solüsyonu ile yapılan aşındırma hem de silan bağlantı ajanının uygulaması arasında önemli etkileşim etkileri gözlemlendi. Bu bulgular, yüzey koşullandırma prosedürlerinin etkinliğinin en azından kısmen de olsa çevredeki ortama bağlı olduğunu göstermektedir. HF solüsyonu ile yapılan aşındırma ve silan bağlantı ajanı uygulaması hem kuru ortamda bağlanma gücünün önemli ölçüde artırmış olsa da, tükürük gibi nemli ortamda bekletilmesinden sonra bu bağlanma gücünün azaldığı tespit edilmiştir. Nemli ortamların hem mikro mekanik tutmayı hem de kimyasal bağlantı mekanizmalarını etkilediği için porselen-kompozit rezinin birbirine tutunmasını azalttığını, bu durum da kalitenin düştüğünü gösterir. Klinik açıdan bakıldığında, sonuçlar simantasyon işlemleri sırasında titiz izolasyon ve kirlenme kontrolünün önemini ortaya koymaktadır. Günümüz teknolojilerinde yapıştırma sistemleri geliştirilmiş olsa da tükürük kontaminasyonuna veya uzun süreli neme maruz kaldığından porselen-kompozit rezin bağlanmasında bağlanma gücünde önemli azalmalar halen sorun yaşanmaktadır (45,46). Bu sorunlar azalmış bağlanma gücü, debonding, marjinal sızıntılar, renk değişikliği ile birlikte kırık ve çatlaklarla kendini gösterir (47,48).

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarını yorumlarken birkaç sınırlama göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi, deneysel tasarım laboratuvar koşullarında yapıldığı için ağız ortamında ortaya çıkan karmaşık biyolojik, termik ve mekanik zorlukları tam olarak yeniden üretemez. İkinci olarak, tükürük ile sağlanan nemli ortam protokolü kontrollü bir simülasyon teşkil eder ve klinik kontaminasyonun değişkenliğini tam olarak yansıtmayabilir. Üçüncü olarak, yalnızca çekme kuvvetlerine dayanımı değerlendirildi; oysa mikro gerilim (mikro tensile) testi, makro makaslama (shear) testi, mikro makaslama (microshear) testi, , yorulma direnci ve termosiklin değerlendirmeler gibi diğer mekanik test yöntemleri uzun vadeli yapışma performansı hakkında ek bilgi sağlayabilir. Son olarak, çalışma bir seramik sistem, HF asit solüsyonu, silan bağlantı ajanı ve bir kompozit rezin malzemeyle sınırlıydı; Bu nedenle, günümüz teknolojileriyle geliştirilmiş porselen materyalleri ve yapıştırma sistemleriyle de benzer çalışmalar yapılması önem taşımaktadır. Çekme ve gerilme kuvvetlerine dayanıklılık gösteren ve işlevselliğini devam ettiren malzemelerin tüketici güvenilirliğini ne kadar etkileyeceğini unutmamak gerekir.

Bu sınırlamalar içinde, mevcut bulgular, porselen lamina venerler uygulanırken etkili yüzey koşullandırma stratejileri olarak HF solüsyonu ve silan bağlantı ajanı uygulamasının gerekli olduğunu göstermektedir. Nemli ortamın yapışma miktarını azaltacağı, kırık ve çatlakların artmasına neden olacağı unutulmamalıdır. Bu sebeple klinik prosedürlere uygun olarak kontrollü bir şekilde uygulama yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Uygun N. Porselen lamina venerler ile komposit arasındaki tutunmada hidroflorik asit solüsyonu, silan bağlantı ajanı,ve tükürüğün etkisi. Doktora tezi. İ.Ü.Diş.Hek.Fak. Protetik Diş tedavisi A.B.Dalı. İstanbul. 1993
2. Bausch, J.R.; Lenqe, K.;Davidson, C.L.; Peters, A.,Gee J.: Clinical significance of polimerization shrinkage I composite resins. J.Prost.Dent., 48(1):59-67, 1982;
3. Calamia, J.R.: Etched porcelain veneers : The current state of art. Quintessence lnt., 1:5-12, 1985;
4. Özdemir, A.K.:Isı ile ve görülebilir ışın ile sertleşen kompozit kuron-köprü materyallerinin çeşitli özelliklerinin in vitro olarak karşılaştırılası Doktora Tezi., M.Ü.Diş dek.Fak.Protetik Diş Tedavisi A.B.Dalı, İstanbul, 1989;
5. Quinn, F, Byrne, D. Porcelain laminates: A rewıew. Br Dent.J., 1986;161:61-65,

6. Calamia, JA, Calamia S, Lemler, J, Hamburg, M, Scherer, W. Clinical evaluation of etched porcelain veneers: Result at (6 months 3 years). J.Dent.Res. 1987; 66 (Abstr.No:1110):245 1987
7. Calamia, J.R..High- strength porcelain bonded restoration:Anterior and posterior. Quintessence Int., 20(10):717-726, 1989;
8. Gregory, W.A.; Hagen, C.A.;Powers, J.M.: Composite resin repair of porcelain using different bonding materials. Oper.Dent., 13(3):114-118, 1988;
9. Calamia, J.R.; Vaidyanathan, J.; Vaidyanathan, T.K.; Hirsch, S.M.: Shear bond strength of etched por elain. J.Dent.Res.,64 (Spec.Issue.IADR/AADR Abstr. No: 1096):296, 1985;
10. Gaiber D.A.,Goldstein R.E.,Feinmann R.A. : Porcelain Laminate Veneers. Quintessence Publishing Co., Inc., 1988;
11. Hobo, S.; Iwata, T.: Castable ceramics as a new biocompabilite restorative material. 1. Theoretical considerations. Quintessence Int., 2:135-141, 1985;
12. Sevmez H. Hibrit seramik ve zirkonya katkılı lityum silikat seramik yüzeyine uygulanan yüzey işlemlerinin seramik ve siman arasındaki bağlantı dayanımına etkisinin incelenmesi [Doktora Tezi]: Gazi Üniversitesi, Ankara; 2019.
13. Christensen, G.J.: Esthetic dentistry and ethics. Quintessence Int., 20(10):747-753, 1989;
14. Nayır, EH. Çeşitli kompozitlerin fiziksel ve mekanik özellikleri üzerinde araştırmalar. Doktora Tezi, İ.Ü. Diş.Hek.Fak. Maddeler Bilgisi Birimi, İstanbul, 1982
15. Lack, A.M.;La Luz, J.;Watanabe, G.;Del1inqes, M.:Effects of porcelain surface treatment on the bond to composite. J.Prost.Dent. 1988; 60(3):288-291
16. Yücel, T.:Konservatif diş tedavisinde kompozit materyallerin sınlflandırılması, özellikleri ve değerlendirilmesi. Rest.Diş Hek.Der.Yayını, 1991;
17. Cover, D.A.; Oliveira, F.C.; Denehy, G.E.: Selecting a veneering technique. Quintessence Int., 18(4):247-252, 1987;
18. Görker, T.: Makro mekanik ve mikro mekanik (etching) retansiyonların tutuculuktaki işlemleri.İ.Ü Diş.Hek.Fak. Protetik Diş Tedavisi A.B.D. Doktora Tezi , İstanbul, 1989;
19. Chan, D.C.N.; Jensen, M.E.; Sheth, J.; Sigler, T.: Shear bond stren9th of etched porcelain bonded with resin to enamel. J.Dent.Res., 66(abstr No:1109):245, 1987;
20. Christensen, G.J.: Esthetic dentistry and ethics. Quintessence Int., 20(10):747-753, 1989;
21. Brady T, Toukoudis A, Rasmussen ST. Experimental comparison between perforated and etched-metal resin bonded retainers. J.Prost.Dent., 54(3):361-364, 1985;
22. Bello, J.A.;Myers, .L.; Graser, G.N.; Jarvis, R.H.: Bond strength and microleakage of porcelai repair materials. J.Prost.Dent., 54{3):788-791, 1985;
23. Stangel, I.;Nathanson, D.:Shear strenqth of the composite bond to etched porcelain. J.Dent.Res., 66(9):1460-1465, 1987
24. McLean, J.W.:Ceramics in clinical dentistry. Br.Dent. J.,164:187-194, 1988;
25. Miranea, F.J.;Duncanson, M.G.; Dilts, W.E.: Interfacial bonding strengths of paired composite systems. J. Prost.Dent., 51(1):29-32, 1984;
26. Pratt, R.C.; Burgess', J.O.; Schwartz, R.S.; Smith, J.H.: Evaluation of bond strength of six porcelain epair systems. I.Prost.Dent., 62:11-13,1989;
27. Bailey JH. Porcelain to composite bond strengths using four organo-silan materials. J.Prost.Dent., ; 61:174-177, 1989;
28. Hsu, C.S.; Taiwan, R.O.C.; SteanQel, I.: Shear bond strength of resin to etched porcelain. J.Dent.R., 64(Spec.Issue IADR/AADR Abstr.No:1095):296, 1985

29. Johnson, R.G. : A new method for direct bonding orthodontic attchments to porcelain teeth using a silane coupling agent:An in vitro evaluation. Am.J.Orthod., 78(2):233-234, 1980;

30. Gadirli M. CAD/CAM hibrit materyalleri ile adeziv rezin simanarasındaki bağlanma dayanımına farklı yüzeyhazırlıklarının etkisi. Bezmialem Vakıf Üni.Diş.Hek.Fak. Protetik Diş tedavisi A.B.Dalı Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2023

31. Blatz MB, Sadan A, Kern M. Resin-ceramic bonding: a review of the literature. J Prosthet Dent. 2003;89(3):268–274. doi:10.1067/mpr.2003.50.

32. Addison O, Marquis PM, Fleming GJP. The impact of hydrofluoric acid surface treatments on the performance of a porcelain laminate restorative material. Dent Mater. 2007;23(4):461–468. doi:10.1016/j.dental.2006.03.002.

33. Brentel AS, Özcan M, Valandro LF, Amaral R, Alarça LG, Bottino MA. Microtensile bond strength of a resin cement to a feldspathic ceramic after different etching and silanization regimens in dry and aged conditions. Dent Mater. 2007;23(11):1323–1331. doi:10.1016/j.dental.2006.11.011.

34. Özcan M, Volpato CAM. Surface conditioning protocol for the adhesion of resin-based materials to glassy matrix ceramics: how to condition and why? J Adhes Dent. 2015;17(3):292–293. doi:10.3290/j.jad.a34590.

35. De Araújo-Neto VG, Sebold M, Fernandes Neto AJ, Ambrosano GMB, Giannini M. Effect of hydrofluoric acid concentration on bond strength to glass-ceramics: a systematic review and meta-analysis of in-vitro studies. J Adhes Dent. 2023;25(1):133–146. doi:10.3290/j.jad.b4854331.

36. Özel GS, Kara Ö. Farklı asitleme işlemlerinin lityum disilikat seramiklerin yüzey pürüzlülüğü ve bağlanma dayanımı üzerine etkisi. Selçuk Dent J. 2020;7: 206-212. doi: 10.15311/selcukdentj. 527228

37. Dikici B, Başaran ET, Can E. Farklı yüzey hazırlık işlemlerinin rezin bazlı, polimer infiltre seramik ve feldspatik cad/cam materyallerinin yüzey pürüzlülüğüne etkisi. Yeditepe J.Dent. 2020; 16(2): 129-136. doi:10.5505/Yeditepe.2020.44712

38. Matinlinna JP, Lung CYK, Tsoi JKH. Silane adhesion mechanism in dental applications and surface treatments: a review. Dent Mater. 2018;34(1):13–28. doi:10.1016/j.dental.2017.09.002.

39. Hooshmand T, van Noort R, Keshvad A. Bond durability of the resin-bonded and silane-treated ceramic surface. Dent Mater. 2002;18(2):179–188. doi:10.1016/S0109-5641(01)00047-1.

40. Murillo-Gómez F, De Goes MF. Effect of different silane treatments on long-term bond strength between non-etched glass-ceramic and resin cement. Odontology. 2019;107(1):33–40. doi:10.1007/s10266-018-0367-8.

41. Tatar N. Farklı Yüzey İşlemleri Uygulanan güncel CAD/CAM Restoratif Materyalleri İle Rezin Siman Arasındaki Bağlanma Dayanımının İncelenmesi. İnönü Üni.Sağ.Hiz.Mes.Yük.Okulu Dergisi . 2023; 11(1):1134-1143. doi: 10.33715/inonusaglik.121.0994

42. Blatz MB, Vonderheide M, Conejo J. The effect of resin bonding on long-term success of high-strength ceramics. J Dent Res. 2018;97(2):132–139. doi:10.1177/0022034517729134.

43. Yoshida K. Influence of cleaning methods on the bond strength of resin cement to saliva-contaminated lithium disilicate ceramic. Clin Oral Investig. 2020;24(6):2091–2097. doi:10.1007/s00784-019-03074-w.

44. Feitosa SA, Patel D, Borges AL, Alshehri EZ, Bottino MA, Özcan M, et al. Effect of cleansing methods on saliva-contaminated zirconia: an evaluation of resin bond durability. Oper Dent. 2015;40(2):163–171. doi:10.2341/13-323-L.

45. Perdigão J. Current perspectives on dental adhesion: dentin adhesion—not there yet. Jpn Dent Sci Rev. 2020;56(1):190–207. doi:10.1016/j.jdsr.2020.08.004.

46. Ferracane JL. Resin composite—state of the art. Dent Mater. 2011;27(1):29–38. doi:10.1016/j.dental.2010.10.020.

47. AlJazairy YH. Survival rates for porcelain laminate veneers: a systematic review. Eur J Dent. 2021;15(2):360–368. doi:10.1055/s-0040-1715914.

48. Fradeani M, Redemagni M, Corrado M. Porcelain laminate veneers: 6- to 12-year clinical evaluation: a retrospective study. Int J Periodontics Restorative Dent. 2005;25(1):9–17.

Presentation ID / Sunum No=153

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0003-8197-8560

Anterior Digastrik Kas Varyasyonlarının Ultrason İle İncelenmesi: Kesitsel Bir Çalışma

Exp. Seda AKI BAŞER[1], Asst. Prof. Dr. Ezgi KATI[1]

[1]Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

*Corresponding author: Seda AKI BAŞER

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sağlıklı erişkin bireylerde digastrik kas anterior karın (DKAK) varyasyonlarını ultrasonografi ile değerlendirmek, varyasyonların prevalansını ve morfolojik özelliklerini belirlemek ve cinsiyet ile lokalizasyon ilişkilerini incelemektir. Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya, Haziran–Ağustos 2026 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na başvuran toplam 180 gönüllü birey dahil edildi. DKAK morfolojisi, 3–12 MHz geniş bantlı lineer transdüser kullanılarak ultrasonografik olarak bilateral değerlendirildi ve saptanan morfolojik paternler Kim ve Loukas sınıflandırmasına göre kategorize edildi. Varyasyon varlığı ve morfolojik tiplerin cinsiyetle ilişkisi ile Tip 2 varyasyonların sağ-sol dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Bulgular: Çalışmaya 74 erkek (%41,1) ve 106 kadın (%58,9) olmak üzere toplam 180 katılımcı dahil edildi. Normal anatomik konfigürasyon olan Tip 1, 114 katılımcıda (%63,3) gözlenirken, 66 katılımcıda (%36,7) anatomik varyasyon saptandı. En sık görülen varyasyon Tip 2 (%27,2) olup bunu Tip 7 (%6,7) ve Tip 5 (%2,8) izledi. Varyasyon prevalansı erkeklerde %36,5, kadınlarda %36,8 olup cinsiyet ile varyasyon varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,967$; OR=1,01; %95 GA: 0,55–1,88). Morfolojik tiplerin dağılımı da cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,770$). Varyasyonların %53,0'ı sağ, %21,2'si sol, %7,6'sı orta hatta ve %18,2'si bilateral yerleşimliydi. Tip 2 varyasyonlarda sağ taraf yerleşimi (%71,4), sol tarafa (%28,6) göre anlamlı düzeyde daha sıktı ($p=0,004$). Sonuç: Ultrasonografi, DKAK morfolojik varyasyonlarının değerlendirilmesinde uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntemdir. Bu varyasyonların tanınması, submental bölgenin doğru radyolojik değerlendirilmesi ve olası tanısal hataların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Digastrik kas; Anterior karın; Anatomik varyasyon; Ultrasonografi.

Giriş

Digastrik kas, suprahyoid kas grubunun önemli bileşenlerinden biri olup mandibulanın depresyonu, hyoid kemiğin stabilizasyonu, yutma, konuşma ve solunum sırasında gerçekleşen kompleks hareketlerde önemli fonksiyonlar üstlenmektedir [1]. Kas, mandibulanın digastrik fossasından köken alan anterior karın ile temporal kemiğin mastoid çentiğinden başlayan posterior karın olmak üzere iki ayrı kas karnından oluşur ve bu iki bölüm ara tendon aracılığıyla hyoid kemiğe bağlanır [2,3]. Embriyolojik

olarak digastrik kas anterior karın (DKAK) birinci faringeal ark mezoderminden, posterior karnı ise ikinci faringeal ark mezoderminden gelişmektedir. Literatürde, anterior karında posterior karna kıyasla daha yüksek oranda anatomik varyasyon görülmesinin, bu iki bölümün farklı embriyolojik kökenlere sahip olması ve özellikle birinci faringeal arkın daha karmaşık gelişim süreci ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [4].

DKAK anatomik varyasyonları oldukça geniş bir morfolojik çeşitlilik göstermektedir. Literatürde çift taraflı veya tek taraflı aksesuar kas demetleri [5-7], çapraz veya X şeklinde uzanan kas lifleri [7-9], mylohyoid kasın median rafesine tutunan aksesuar demetler [7,10,11], ve diğer kompleks varyasyon türleri [7,8,12], hatta anterior karının tamamen agenezisi [5] de dahil olmak üzere çeşitli tipler tanımlanmıştır. DKAK varyasyonlarının prevalansı ise farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen kadavra ve görüntüleme çalışmalarında %1,3 ile %69,6 arasında değişen oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir [6,13,14].

DKAK varyasyonlarının bilinmesi, yalnızca anatomik açıdan değil, klinik ve radyolojik uygulamalar açısından da büyük önem taşımaktadır. Submental bölgeye yönelik cerrahi girişimler, ortognatik cerrahi, submental flep uygulamaları ve boyun diseksiyonlarında normal anatominin ve olası varyasyonların önceden değerlendirilmesi cerrahi planlamayı kolaylaştırmakta ve komplikasyon riskini azaltmaktadır [4]. Bunun yanı sıra, bu varyasyonlar radyolojik görüntülemelerde metastatik lenf nodları veya yumuşak doku tümörlerini taklit ederek yanlış tanılara yol açabilmekte ve buna bağlı gereksiz tanısal ya da cerrahi girişimlere neden olabilmektedir [15]. Bu nedenle, DKAK anatomik varyasyonlarının radyologlar ve cerrahlar tarafından iyi bilinmesi, doğru tanı ve tedavi planlamasının yanı sıra gereksiz müdahalelerin önlenmesi açısından klinik önem taşımaktadır.

Ultrasonografi (USG), noninvaziv yapısı, iyonizan radyasyon içermemesi, kolay erişilebilir ve düşük maliyetli bir görüntüleme yöntemi olması ile yüksek frekanslı lineer problar sayesinde yüzeyel anatomik yapıların yüksek uzaysal çözünürlükte ve gerçek zamanlı olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlaması nedeniyle baş-boyun bölgesinin incelenmesinde giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır [16]. USG, masseter ve temporal kaslar gibi yüzeyel kasların morfolojik ve yapısal özelliklerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [17]. Bununla birlikte, DKAK varyasyonlarının ultrasonografi ile incelendiği çalışmalar sınırlıdır [15]. Mevcut literatürün büyük bölümü ise kadavra disseksiyonlarına dayalı anatomik araştırmalardan oluşmaktadır [6,9,18-20]. Bu nedenle DKAK varyasyonlarının ultrasonografi ile sistematik olarak değerlendirilmesi, normal anatominin ve anatomik varyasyonların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacak; ayrıca baş-boyun cerrahisi, radyolojik görüntüleme ve girişimsel işlemler için güvenilir referans veriler sunarak klinik uygulamalara önemli katkılar sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı erişkin bireylerde DKAK varyasyonlarını ultrasonografi ile değerlendirmek, varyasyonların prevalansını ve morfolojik özelliklerini belirlemek, ayrıca cinsiyet ve lokalizasyon ile olası ilişkilerini incelemektir.

Gereç ve yöntem

Çalışma tasarımı ve katılımcılar

Bu kesitsel çalışmada, Haziran–Ağustos 2026 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na çeşitli dental şikâyetlerle başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 180 gönüllü bireyin DKAK anatomik varyasyonları ultrasonografi ile değerlendirilmiş; saptanan varyasyonlar Kim ve Loukas [14] tarafından geliştirilen sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılmıştır.

Etik beyanı

Çalışma için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan 03.06.2026 tarih ve 2026-38 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Tüm çalışma süreci Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüş, çalışmaya katılan tüm bireylerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam alınmıştır.

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesi

Çalışma örneklem büyüklüğü, literatürde bildirilen prevalans verileri [15] dikkate alınarak G*Power 3.1.9.7 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilen güç analizi sonucunda belirlenmiştir. Analiz sonucunda çalışmanın istatistiksel gücünü sağlamak amacıyla en az 164 bireyin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır. Olası veri kaybı, görüntü kalitesindeki yetersizlikler ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak hedef örneklem büyüklüğü 180 birey olarak planlanmıştır.

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya, boyun bölgesini etkileyebilecek konjenital anomalisi, travma öyküsü veya herhangi bir patolojik durumu bulunmayan erişkin bireyler dahil edilmiştir. Boyun bölgesinde konjenital anomali, geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsü bulunan, mevcut patolojik lezyonu saptanan ya da ultrasonografik değerlendirmeyi etkileyebilecek herhangi bir sistemik veya lokal hastalığı bulunan bireyler çalışma dışında bırakılmıştır.

Ultrasonografik inceleme

Tüm ultrasonografik incelemeler baş-boyun ultrasonografisi konusunda deneyimli tek bir araştırmacı (SAB) tarafından **Logiq P8 (GE Healthcare, Chicago, IL, ABD)** ultrasonografi cihazı ve **L3–12-D (3–12 MHz)** geniş bantlı lineer transdüser kullanılarak gerçekleştirildi. Katılımcılar oturur pozisyonda değerlendirilmiş ve boyun hafif ekstansiyona getirilmiştir. Ultrason probu ile cilt arasındaki hava boşluğunu ortadan kaldırarak ses dalgalarının etkin iletimini sağlamak amacıyla yeterli miktarda ultrason jeli uygulanmıştır. Lineer prob submental bölgeye transvers düzlemde yerleştirilmiş ve taramaya orta hattın hemen lateralinden başlanmıştır. Submental bölge sistematik olarak sağ ve sol taraflarda taranarak DKAK morfolojisi ve olası anatomik varyasyonları değerlendirilmiştir. Elde edilen ultrasonografik görüntüler dijital ortamda kaydedilmiş ve tüm varyasyonlar Kim ve Loukas [14] tarafından tanımlanan sınıflandırma sistemi esas alınarak değerlendirilmiştir. Gözlenen varyasyonlar ayrıntılı olarak incelenmiş ve her olgu, ilgili sınıflandırma kriterlerine göre uygun varyasyon tipine atanmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler R yazılımı (sürüm 4.4.1; R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. DKAK varyasyonlarının varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Bu ilişkinin büyüklüğünü belirlemek amacıyla odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplandı. DKAK anatomik tiplerinin (Tip 1, Tip 2, Tip 5 ve Tip 7) cinsiyete göre dağılımının karşılaştırılmasında, bazı hücrelerde beklenen frekansların düşük olması nedeniyle Fisher–Freeman–Halton exact testi kullanıldı. Ayrıca katılımcılar normal anatomi (Tip 1) ve anatomik varyasyon varlığı (Tip 2, Tip 5 ve Tip 7) şeklinde iki gruba ayrılarak varyasyon varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi ve odds oranı (OR) hesaplandı. Tüm istatistiksel testler iki yönlü olarak gerçekleştirildi ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 180 katılımcı dahil edildi; katılımcıların 74'ü (%41,1) erkek, 106'sı (%58,9) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 29,64 ± 10,76 yıl olup yaş aralığı 13–65 yıl arasında değişmekteydi. Ultrasonografik değerlendirmede Tip 1, Tip 2, Tip 5 ve Tip 7 DKAK morfolojileri

gözlendi ve bu morfolojik tiplerin ultrasonografik görünümleri Şekil 1'de gösterildi. DKAK normal anatomik konfigürasyonu (Tip 1) 114 katılımcıda (%63,3) gözlenirken, 66 katılımcıda (%36,7) anatomik varyasyon saptandı. En sık görülen varyasyon Tip 2 olup 49 katılımcıda (%27,2) izlendi. Bunu 12 katılımcıyla (%6,7) Tip 7 ve 5 katılımcıyla (%2,8) Tip 5 izledi.

DKAK varyasyonları 74 erkek katılımcının 27'sinde (%36,5) ve 106 kadın katılımcının 39'unda (%36,8) saptandı. Cinsiyet ile DKAK varyasyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (χ^2 = 0,002; p = 0,967). DKAK varyasyonu görülme olasılığı kadın ve erkeklerde benzerdi (OR = 1,01; %95 GA: 0,55–1,88). Benzer şekilde, DKAK tiplerinin dağılımı da cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Fisher–Freeman–Halton exact testi, p = 0,770) (Tablo 1).

Anatomik varyasyon saptanan 66 katılımcının 35'inde (%53,0) varyasyon sağ tarafta, 14'ünde (%21,2) sol tarafta, 5'inde (%7,6) orta hatta ve 12'sinde (%18,2) bilateral olarak izlendi. Tip 2 varyasyonların 35'i (%71,4) sağ, 14'ü (%28,6) sol tarafta yer almaktaydı. Tip 2 varyasyonlarda sağ taraf yerleşiminin sol tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olduğu saptandı (iki yönlü exact binom testi, p = 0,004) (Tablo 2).



Şekil 1. Anterior digastrik kasın ultrasonografik morfolojik görünümleri. **(a)** Tip 1, normal anatomik konfigürasyon; beyaz yıldızlar bilateral tek anterior digastrik kas karınlarını göstermektedir. **(b)** Tip 2; kırmızı yıldızlar digastrik fossadan köken alan ve ipsilateral ara tendona tutunan unilateral aksesuar anterior digastrik kas karnını göstermektedir. **(c)** Tip 5; sarı yıldız digastrik fossadan köken alan ve hyoid kemiğin orta kısmına tutunan aksesuar anterior digastrik kas karnını göstermektedir. **(d)**Tip 7; mavi ve yeşil yıldızlar digastrik fossadan köken alan ve ipsilateral ara tendonlara tutunan bilateral aksesuar anterior digastrik kas karınlarını göstermektedir.

Tablo 1. Digastrik kas anterior karın tiplerinin cinsiyete göre dağılımı

DKAK varyasyon tipi	**Erkek (n = 74)**	**Kadın (n = 106)**	**Toplam (n = 180)**
Tip 1	47 (%63,5)	67 (%63,2)	114 (%63,3)
Tip 2	20 (%27,0)	29 (%27,4)	49 (%27,2)
Tip 5	1 (%1,4)	4 (%3,8)	5 (%2,8)
Tip 7	6 (%8,1)	6 (%5,7)	12 (%6,7)
Toplam	**74 (%100)**	**106 (%100)**	**180 (%100)**

Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Erkek ve kadın sütunlarındaki yüzdeler her bir cinsiyet grubu içerisinde hesaplanmıştır. DKAK tiplerinin dağılımı cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Fisher–Freeman–Halton exact testi, p = 0,770).

Tablo 2. Digastrik kas anterior karın varyasyonlarının lokalizasyona göre dağılımı

DKAK varyasyon tipi	Sağ	Sol	Orta hat	Bilateral	Toplam
Tip 2	35 (%71,4)	14 (%28,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	49 (%100)
Tip 5	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%100)	0 (%0,0)	5 (%100)
Tip 7	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	12 (%100)	12 (%100)
Toplam	**35 (%53,0)**	**14 (%21,2)**	**5 (%7,6)**	**12 (%18,2)**	**66 (%100)**

Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Her bir varyasyon tipi için satır yüzdeleri verilmiştir; toplam satırındaki yüzdeler ise DKAK varyasyonu saptanan 66 katılımcı üzerinden hesaplanmıştır.

Tartışma

Bu çalışmada DKAK morfolojik varyasyonları ultrasonografi kullanılarak canlı bireylerde değerlendirilmiş ve varyasyonların cinsiyete göre dağılımı araştırılmıştır. Çalışmanın temel bulguları, Tip 1 morfolojinin %63,3 ile en sık gözlenen patern olduğunu ve DKAK tiplerinin dağılımının kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, varyasyon varlığı açısından yapılan değerlendirmede de cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış ve OR değerinin 1,01 olması varyasyon görülme olasılığının kadın ve erkeklerde oldukça benzer olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, Tip 1 DKAK morfolojisinin incelenen popülasyonda baskın olduğunu göstermekle birlikte, bireylerin yaklaşık üçte birinden fazlasında klasik patern dışında bir morfolojinin bulunması DKAK'nin dikkate değer anatomik değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

DKAK'nin morfolojik varyasyonlarının anlaşılmasında embriyolojik gelişimi önem taşımaktadır. DKAK, birinci faringeal ark mezoderminden gelişmekte ve aynı embriyolojik kökene sahip mylohyoid kas ile yakın gelişimsel ilişki göstermektedir. Bu ortak kökenin, DKAK ile mylohyoid kas arasında gözlenebilen aksesuar kas demetleri ve farklı bağlantı paternlerinin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir [6].

Digastrik kas, submandibular ve submental üçgenlerin anatomik sınırlarının oluşumuna katkı sağlamaktadır. DKAK, mylohyoid kasın yüzeyelinde konumlanan, tipik olarak iğ biçiminde bir kas yapısıdır ve submental üçgenin lateral sınırını oluşturur [21]. Bu anatomik konumu, DKAK'yi özellikle seviye Ia ve Ib boyun diseksiyonlarında önemli bir cerrahi referans noktası hâline getirmektedir. Bu nedenle, kasın normal anatomisinin ve olası morfolojik varyasyonlarının doğru şekilde tanınması, cerrahi oryantasyonun sağlanmasının yanı sıra marjinal mandibular sinir gibi komşu yapıların iatrojenik yaralanma riskinin azaltılması açısından da önem taşımaktadır [22].

Marjinal mandibular sinirin cerrahi girişimler sırasında hasar görmesi, ipsilateral depressor anguli oris ve depressor labii inferioris kaslarının fonksiyonlarını etkileyerek alt dudak hareketlerinde bozulmaya ve gülümseme sırasında belirgin yüz asimetrisine neden olabilmektedir. Ortaya çıkan bu fonksiyonel kayıp, estetik etkilerinin yanı sıra konuşma ve beslenme gibi günlük aktiviteleri de olumsuz yönde etkileyebilir. Bununla birlikte DKAK, yalnızca cerrahi bir anatomik referans noktası olmayıp marjinal mandibular sinir paralizisinin rekonstrüktif tedavisinde de potansiyel bir donör yapı olarak önem taşımaktadır. Özgür ve ark. [23], submental bölgedeki digastrik kastan hazırlanan musküler veya musküloküтanöz fleplerin bu amaçla kullanılabileceğini bildirmiştir.

DKAK varyasyonlarının bilinmesi, cerrahi planlamanın yanı sıra radyolojik değerlendirme açısından da önem taşımaktadır. Aksesuar kas demetleri ultrasonografi, BT ve MRG incelemelerinde submental bölgedeki patolojik oluşumlarla karıştırılabileceğinden, bu varyasyonların doğru tanınması yanlış yorumlamaların ve tanısal hataların önlenmesi açısından önem taşımaktadır [24].

DKAK varyasyonları sayı, morfoloji, orijin ve insersiyon özellikleri açısından geniş bir çeşitlilik göstermektedir [25]. Bu morfolojik çeşitlilik, varyasyonların sistematik biçimde tanımlanmasına yönelik farklı sınıflandırma yaklaşımlarının geliştirilmesine neden olmuştur. İlk sınıflandırmalardan biri Zlabek [26] tarafından ontogenetik ve filogenetik gelişim temelinde ortaya konulmuş, daha sonra Yamada [27]

aksesuar anterior karınların birbirleriyle ilişkileri ile orijin ve insersiyon özelliklerini dikkate alarak altı tip tanımlamıştır. Mori ve ark. [28] ise orijin ve insersiyon paternlerini esas alan yedi tipli bir sınıflandırma önermiştir. Daha sonraki çalışmalarda, bildirilen farklı morfolojik paternleri kapsayabilmek amacıyla çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir [5,6,9].

Bununla birlikte, literatürde bildirilen çok sayıda atipik ve kompleks morfolojik patern, DKAK varyasyonlarının tümünü kapsayan standart bir sınıflandırmanın oluşturulmasını güçleştirmektedir. Nitekim bilateral aksesuar karınlar, çoklu kas karınları, orta hattı geçen kas demetleri ve farklı orijin–insersiyon paternleri gibi oldukça çeşitli anatomik görünümler bildirilmiştir [29-33]. Bu çeşitliliği daha kapsamlı ve klinik olarak uygulanabilir bir sistem altında değerlendirmek amacıyla Kim ve Loukas [14], literatürde tanımlanan DKAK varyasyonlarını morfolojik özelliklerine göre 12 tip altında sınıflandırmıştır. Mevcut çalışmada ultrasonografik olarak saptanan DKAK morfolojilerinin değerlendirilmesinde de bu sınıflandırma sistemi esas alınmıştır.

DKAK varyasyonlarının prevalansı literatürde popülasyonlar ve değerlendirme yöntemleri arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Kadavra çalışmalarında varyasyon prevalansı Türkiye'de %4–33,3 [6,20,34], Brezilya'da %19,4–44 [35-37], ABD'de %10,5–31,3 [11,19] arasında bildirilirken; Hindistan'da %40 [8], Tayvan'da %20 [9], Tayland'da %17,6 [21] ve Çin'de %21,05 [38] oranları rapor edilmiştir. Kenya popülasyonunda bildirilen %68,3'lük oran ise diğer çalışmaların çoğundan belirgin şekilde yüksektir [39]. Bu geniş dağılım, DKAK varyasyonlarının görülme sıklığında coğrafi ve popülasyona özgü farklılıkların bulunabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, prevalans farklılıklarının yalnızca popülasyon özellikleriyle açıklanması güçtür; örneklem büyüklüğü, varyasyonların tanımlanma ve sınıflandırılma biçimi ile kullanılan değerlendirme yöntemleri de sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

DKAK varyasyonlarını görüntüleme yöntemleriyle değerlendiren çalışmalar kadavra çalışmalarına kıyasla daha sınırlıdır. Larsson ve Lufkin (1987), BT ve MR görüntülerinde nadir DKAK varyasyonları tanımlamıştır [24]. Ünsal ve ark. (2024) ise Türkiye'de ultrasonografi ile değerlendirdikleri 151 bireyin 6'sında (%4,0) varyasyon saptamıştır [15]. Mevcut çalışmada ultrasonografik olarak belirlenen %36,7'lik varyasyon prevalansı, aynı ülkede ve aynı görüntüleme yöntemiyle gerçekleştirilen Ünsal ve ark.'nın çalışmasında bildirilen orandan belirgin şekilde yüksek olmakla birlikte, farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen birçok kadavra çalışmasındaki prevalanslarla daha uyumludur. Aynı ülkede ve benzer yöntemle gerçekleştirilen iki çalışma arasındaki bu belirgin farklılık, prevalans sonuçlarının yalnızca coğrafi özelliklerle açıklanamayacağını; örneklem özellikleri ve metodolojik faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Morfolojik tiplerin dağılımı açısından da çalışmalar arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Ünsal ve ark. [15], 151 bireyin %96,02'sinde Tip 1 morfoloji saptarken, Tip 2 ve Tip 7 morfolojilerin her birini yalnızca %1,98 oranında bildirmiştir. Mevcut çalışmada da Tip 1 en sık gözlenen morfolojik patern olmakla birlikte, görülme oranı %63,3 ile daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık Tip 2 morfolojinin %27,2 oranında saptanması, önceki ultrasonografik çalışmada bildirilen %1,98'lik orana göre dikkat çekici ölçüde yüksektir. Her iki çalışmada aynı görüntüleme yönteminin kullanılmasına rağmen gözlenen bu farklılık, DKAK morfolojisinin bireyler arasındaki değişkenliğinin yanı sıra ultrasonografinin uygulayıcıya bağımlı özellikleriyle de ilişkili olabilir. Nitekim ultrasonografik değerlendirmede probun konumu, yönelimi ve uygulanan basınç kas yapılarının görüntülenmesini etkileyebilmektedir. Emshoff ve ark. [40] da baş ve boyun kaslarının ultrasonografik değerlendirilmesinde transdüser basıncı ve yönelimi ile anatomik referans noktalarının belirlenmesindeki güçlüklerin değerlendirme sonuçlarını etkileyebileceğini bildirmiştir. Özellikle küçük veya ince aksesuar kas demetlerinin komşu kas yapılarından ayrımının güç olması, bazı varyasyonların saptanabilirliğini ve dolayısıyla morfolojik sınıflandırmayı etkileyebilir. Bu nedenle iki çalışma arasındaki Tip 1 ve Tip 2 dağılımındaki belirgin farklılıklar yalnızca popülasyona özgü anatomik değişkenlikle açıklanmamalı; ultrasonografik inceleme tekniği ve gözlemciye bağlı faktörlerin olası etkisi de dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda cinsiyetler arasında DKAK morfolojik tip dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,770). Benzer şekilde, DKAK morfolojisi varyasyon varlığı veya yokluğu şeklinde ikili olarak değerlendirildiğinde de cinsiyetle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,967). OR değerinin 1,01 olarak hesaplanması, varyasyon görülme olasılığının her iki cinsiyette benzer olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular önceki çalışmalarla uyumludur. Ünsal ve ark. [15], ultrasonografik olarak

değerlendirdikleri DKAK anatomik varyasyonlarının görülme sıklığı açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptamamıştır (p=0,596). Benzer şekilde, farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen kadavra çalışmalarında aksesuar anterior digastrik kas demetlerinin varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir [11,21,38]. Farklı popülasyonlarda ve farklı değerlendirme yöntemleriyle elde edilen bu sonuçların genel olarak benzerlik göstermesi, DKAK morfolojik varyasyonlarının cinsiyetten büyük ölçüde bağımsız gelişimsel bir özellik olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın bazı güçlü yönleri bulunmaktadır. Öncelikle, DKAK varyasyonlarının kadavra materyali yerine canlı bireylerde ultrasonografi ile değerlendirilmiş olması, klinik bir popülasyondaki morfolojik dağılımın ortaya konmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca 180 katılımcının sistematik olarak değerlendirilmesi ve kas morfolojisinin belirlenmiş bir sınıflandırma yaklaşımı doğrultusunda incelenmesi çalışmanın diğer güçlü yönleridir. Bununla birlikte, sonuçlar bazı sınırlılıklar çerçevesinde değerlendirilmelidir. Çalışmanın tek merkezde gerçekleştirilmesi, bulguların farklı popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Ultrasonografinin operatör bağımlı bir yöntem olması ve değerlendirmelerin tek gözlemci tarafından gerçekleştirilmesi de diğer sınırlılıklardır. Özellikle küçük veya kompleks seyir gösteren aksesuar kas demetlerinin orijin ve insersiyonlarının tüm anatomik seyir boyunca ultrasonografi ile değerlendirilmesi güç olabilir. Ayrıca ultrasonografik olarak belirlenen morfolojik tiplerin manyetik rezonans görüntüleme gibi yüksek yumuşak doku kontrastı sağlayan kesitsel görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmamış olması dikkate alınmalıdır. Gelecekte yapılacak çok merkezli çalışmalarda ultrasonografik bulguların farklı gözlemciler tarafından değerlendirilmesi ve gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme ile desteklenmesi, DKAK varyasyonlarının daha ayrıntılı değerlendirilmesine ve bulguların doğrulanmasına katkı sağlayabilir.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma, DKAK farklı morfolojik paternler gösterebildiğini ve bu varyasyonların canlı bireylerde ultrasonografi kullanılarak noninvaziv şekilde değerlendirilebileceğini göstermektedir. Klasik Tip 1 morfoloji en sık görülen patern olmakla birlikte, katılımcıların önemli bir bölümünde farklı morfolojik tiplerin bulunması DKAK'nin anatomik değişkenliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca morfolojik tiplerin ve genel varyasyon varlığının cinsiyetle anlamlı bir ilişki göstermemesi, bu varyasyonların cinsiyetten bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. DKAK varyasyonlarının tanınması, submental bölgenin doğru radyolojik değerlendirilmesi ve cerrahi girişimlerin güvenli şekilde planlanması açısından önem taşımaktadır. Gelecekte farklı popülasyonları içeren, çok merkezli ve daha geniş örneklemli çalışmaların yapılması ve ultrasonografik bulguların farklı görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırılması, DKAK varyasyonlarının prevalansı ve klinik öneminin daha kapsamlı biçimde ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

1. Kim J-H, Yoon H-J, Kim S, Lee W, Park Y-S. The Digastric Muscle: Its Anatomy and Functions Revisited. *International Journal of Morphology*. 2023;41(5)

2. Moore K, Dalley A, Agur A. Clinically Oriented Anatomy. Wolters Kluwer; 2018.

3. Standring S. *Gray's Anatomy E-Book: Gray's Anatomy E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2021.

4. Tranchito EN, Bordoni B. Anatomy, head and neck, digastric muscle. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2024.

5. De-Ary-Pires B, Ary-Pires R, Pires-Neto M. The human digastric muscle: patterns and variations with clinical and surgical correlations. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2003;185(5):471-479.

6. Ozgur Z, Govsa F, Ozgur T. The cause of the difference in the submental region: aberrant muscle bundles of the anterior belly of the digastric muscle. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2007;18(4):875-881.

7. Sakamoto Y, Akita K. Supernumerary muscle bundles in the submental triangle: their positional relationships according to innervation. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2004;26(3):245-253.

8. Mangalagiri AS, Razvi MRA. Variations in the anterior belly of diagastric. *International Journal of Health Sciences*. 2009;3(2):257.

9. Hsiao TH, Chang HP. Anatomical variations in the digastric muscle. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2019;35(2):83-86.

10. Reyes G, Contreras C, Ramírez LM, Ballesteros LE. The digastric muscle s anterior accessory belly: Case report. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*. 2007;12(5):341-343.

11. Zdilla MJ, Mangus KR, Swearingen JV, Miller KD, Lambert HW. The submental arrowhead variation of the mylohyoid and anterior belly of the digastric muscles. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018;40(12):1429-1436.

12. Fujimura A, Onodera M, Feng X-Y, et al. Abnormal anterior belly of the digastric muscle: a proposal for the classification of abnormalities. *Anatomical science international*. 2003;78(3):185-188.

13. Kalniev M, Krastev D, Krastev N, et al. A rare variation of the digastric muscle. *Clujul Medical*. 2013;86(4):327.

14. Kim SD, Loukas M. Anatomy and variations of digastric muscle. *Anatomy & Cell Biology*. 2019;52(1):1-11.

15. Ünsal G, Göksel S, Çakır Karabaş H, et al. Variations and thicknesses of anterior belly of the digastric muscle: an ultrasonographic study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2024;281(1):411-418.

16. Díaz L, Contador R, Albrecht H, et al. Clinical applications of ultrasound imaging in dentistry: A comprehensive literature review. *Dentistry Review*. 2024;4(2):100086.

17. Koruyucu AN, Aşantoğrol F. Determination of masseter and temporal muscle thickness by ultrasound and muscle hardness by shear wave elastography in healthy adults as reference values. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2024;53(2):137-152.

18. Arayapisit T, Vorakulpipat C, Srimaneekarn N, Songsaad A, Chantadul V. Anatomical variations of the anterior belly of the digastric muscle in Thai cadavers: a cross-sectional study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2022;12(2):171-177.

19. Anderson H, Tucker R. A cadaveric analysis of anatomical variations of the anterior belly of the digastric muscle. *Folia Morphologica*. 2021;80(3):691-698.

20. Ortug G, Sipahi B, Ortug A, Ipsalali H. Variations of the digastric muscle and accessory bellies-A study of gross anatomic dissections. *Morphologie*. 2020;104(345):125-132.

21. Arayapisit T, Vorakulpipat C, Srimaneekarn N, Songsaad A, Chantadul V. Anatomical variations of the anterior belly of the digastric muscle in Thai cadavers: a cross-sectional study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2022;12(2):171.

22. Ding JR, Wilczynski T, Portigailo V. Agenesis of the anterior belly of the digastric muscle. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2020;99(5):311-312.

23. Ozgur Z, Govsa F, Celik S, Ozgur T. An unreported anatomical finding: unusual insertions of the stylohyoid and digastric muscles. *Surgical and radiologic anatomy*. 2010;32(5):513-517.

24. Larsson SG, Lufkin RB. Anomalies of digastric muscles: CT and MR demonstration. *Journal of computer assisted tomography*. 1987;11(3):422-425.

25. Landzhov B, Gaydarski L, Tubbs R, Kirkov V, Georgiev G. A unique variation of a four-bellied digastric muscle named “real quadrigastric muscle”: a case report and literature review. *Folia Morphologica*. 2023;82(3):735-739.

26. Zlabek K. Contribution a la connaissance des anomalies du ventre anterieur du digastrique de l'Homme. *Arch Anat Histol Embryol*. 1933;16:357-406.

27. Yamada S. Beobachtungen uber den Venter anterior des Musculus digastricus mandibulae bei japanishen Erwachsenen und Foeten. *Acta Anat Nippon*. 1935;8:303-347.

28. Mori M. Statistics on the musculature of the Japanese. *Okajimas folia anatomica japonica*. 1964;40(3):195-300.

29. Uzun A, Aluclu A, Kavaklı A. Bilateral accessory anterior bellies of the digastric muscle and review of the literature. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(2):181-183.

30. Celik H, Aldur M, Özdemir B, Akşit M. Abnormal digastric muscle with unilateral quadrification of the anterior belly. *Clinical Anatomy*. 2002;15(1):32-34.

31. Ozgur Z, Govsa F, Ozgur T. Bilateral quadrification of the anterior digastric muscles with variations of the median accessory digastric muscles. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2007;18(4):773-775.

32. Harvey JA, Call Z, Peterson K, Wisco JJ. Weave pattern of accessory heads to the anterior digastric muscle. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015;37(8):1001-1004.

33. Natsis K, Piagkou M, Vrochidis P, Papadopoulou E, Lazaridis N. Unilateral asymmetrical anterior bellies of the digastric muscle in coexistence with accessory muscle bundles in the submental triangle: A rare case report. *Morphologie*. 2018;102(337):83-86.

34. Unur E, Ekinci N, Ülger H, Aycan K. Variations of the anterior belly of the digastric muscle. *Journal of Clinical Practice & Research*. 1999;21(4):192.

35. Gross D, Rossi A, Ferreira-Pileggi B, et al. Morphological study of the anatomical variations of anterior belly of digastric muscle in Brazilian cadavers. *Folia morphologica*. 2023;82(3):677-682.

36. Alves N, Torres-Villar C, Fernando de Sousa-Rodrigues C, Figueiredo Deana N. Study of Digastric Muscle in Brazilian Individuals. *International Journal of Morphology*. 2023;41(6):1620.

37. Liquidate BM, Barros MD, Alves AL, Pereira CSB. Estudio anatómico del músculo digástrico: variación en el vientre anterior. *International Journal of Morphology*. 2007;25(4):797-800.

38. Shen B-z, Tang M-f, Zhuang X-j, Chan P-r, Zhang Y-j. Variation and arrangement of the digastric muscle in a Chinese population. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2025;36(4):1368-1371.

39. Sarna K, Ngeow WC, Kandimalla A, Estreed MA, Sonigra KJ, Kamau M. More than two–A cadaveric study on the morphometry and classification of the digastric muscle in a selected kenyan population. *Morphologie*. 2023;107(357):182-192.

40. Emshoff R, Bertram S, Strobl H. Ultrasonographic cross-sectional characteristics of muscles of the head and neck. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;87(1):93-106.

Presentation ID / Sunum No=184

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3102-0632

Individualizing Occlusal Splint Thickness in the Management of Myofascial Pain Syndrome: A Case Report

Dr. Berk Bilgen[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Abstract

Objective: Occlusal splints are among the most widely used conservative treatment modalities for temporomandibular disorders. However, their design should be individualized according to the arthrogenous or myogenous origin of the disorder, its clinical presentation, severity, and the patient's response to treatment. This case report aimed to highlight the clinical relevance of individualizing occlusal splint design, particularly its thickness, to the patient in the management of myofascial pain. Case Report: A 29-year-old woman presented with severe orofacial pain, with an average pain intensity of 9 on a visual analog scale (VAS). Clinical examination revealed bilateral myofascial pain involving the masseter and lateral pterygoid muscles. A 4-mm-thick stabilization splint was initially provided; however, no improvement was observed after 15 days. Pharmacological therapy with a muscle relaxant and a non-steroidal anti-inflammatory drug provided only transient, limited pain relief. Due to the inadequate clinical response, acrylic resin was added to the existing splint, increasing its thickness to 9 mm, and pharmacological therapy was discontinued to evaluate the response to the modified splint. Within 24 hours, the patient reported substantial improvement in morning pain. After one week, pain intensity decreased to VAS 4, with further reductions to VAS 3 at one month and VAS 2 at three months. At the three-month follow-up, the patient reported substantial sytimal therapeutic response in every patient with myofascial pain. Conclusion: This case highlights that a standardized occlusal splint thickness may not provide an optimal therapeutic response in every patient with myofascial pain. Individualizing splint thickness according to clinical presentation and treatment response may enhance therapeutic outcomes and should be considered when adequate symptom relief is not achieved with the initial splint design.

Keywords: occlusal splint; myofascial pain syndrome; temporomandibular disorders; masseter muscle; orofacial pain

Özet

Amaç: Oklüzal splintler, temporomandibular rahatsızlıkların tedavisinde en yaygın kullanılan konservatif tedavi yöntemlerinden biridir. Bununla birlikte, splint tasarımı; rahatsızlığın artrojenik veya miyojenik kökenine, klinik bulgularına, şiddetine ve hastanın tedaviye verdiği yanıta göre bireyselleştirilmelidir. Bu olgu sunumunun amacı, miyofasyal ağrının tedavisinde oklüzal splint tasarımının, özellikle de splint kalınlığının hastaya özgü olarak belirlenmesinin klinik önemini

vurgulamaktır. Olgu Sunumu: Yirmi dokuz yaşında kadın hasta, şiddetli orofasiyal ağrı şikâyetiyle başvurdu ve ortalama ağrı şiddetini VAS skalasında 9 olarak bildirdi. Klinik muayenede masseter ve lateral pterygoid kaslarda bilateral miyofasyal ağrı saptandı. Başlangıçta 4 mm kalınlığında stabilizasyon splinti uygulandı; ancak 15 gün sonunda herhangi bir iyileşme gözlenmedi. Kas gevşetici ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaç ile uygulanan farmakolojik tedavi yalnızca geçici ve sınırlı bir ağrı azalması sağladı. Yetersiz klinik yanıt nedeniyle mevcut splinte akrilik rezin ilave edilerek kalınlığı 9 mm'ye çıkarıldı ve modifiye edilen splinte verilen yanıtı değerlendirmek amacıyla farmakolojik tedavi sonlandırıldı. Yirmi dört saat içerisinde hasta sabah ağrısında belirgin bir iyileşme bildirdi. Bir hafta sonra ağrı şiddeti VAS skoru 4'e gerilerken, birinci ayda VAS skoru 3'e ve üçüncü ayda VAS skoru 2'ye düştü. Üçüncü ay kontrolünde hasta semptomlarında belirgin iyileşme olduğunu ve kalan ağrının artık günlük yaşamını etkilemediğini bildirdi. Sonuç: Bu olgu sunumu, standart bir oklüzal splint kalınlığının miyofasyal ağrısı olan her hastada optimal terapötik yanıt sağlamayabileceğini göstermektedir. Splint kalınlığının klinik bulgular ve tedaviye verilen yanıt doğrultusunda bireyselleştirilmesi, tedavi etkinliğini arttırabilir. Hastaya uygulanan optimum kalınlıktaki oklüzal splintlerin beklenilen terapötik etkiyi sağlayamadığı durumlarda splint dizaynının hastaya ve hastalığa göre bireyselleştirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: oklüzal splint; miyofasyal ağrı sendromu; temporomandibular rahatsızlıklar; masseter kası; orofasyal ağrı

Introduction

Temporomandibular disorders (TMDs) comprise a heterogeneous group of musculoskeletal conditions affecting the temporomandibular joints (TMJs), masticatory muscles, and associated structures. They represent a common cause of non-dental pain in the orofacial region and may considerably affect mandibular function and patients' daily activities. TMDs are reported more frequently in women than in men, particularly during 20-40 years of age. TMDs can broadly be classified according to their predominant origin as arthrogenous, myogenous, or mixed disorders. Among these, painful disorders of muscular origin constitute a major component of the TMD spectrum and commonly present with pain and tenderness of the masticatory muscles, which may be accompanied by limitations in mandibular function. Myogenous TMDs encompass different forms of myalgia, including local myalgia, myofascial pain, and myofascial pain with referral.[1,2]

Management of TMDs generally follows a stepwise approach, with conservative and reversible modalities recommended as first-line therapy. Conservative management encompasses a range of strategies, including patient education and self-management, behavioral modification, pharmacological therapy, physical therapy, and occlusal appliances. Among these approaches, occlusal splints are one of the most widely used therapeutic modalities, particularly in the management of painful TMDs of muscular origin.[2,3]

Among the various splint designs, the Michigan (stabilization) splint, is the most widely used type and typically covers the entire maxillary or mandibular arch, establishing flat and even occlusal contacts that eliminate the instability between the existing occlusion and the TMJ. The therapeutic mechanisms attributed to occlusal splints are multifactorial and include redistribution of occlusal forces across the dental arches, reduction of abnormal or excessive joint loading, neuromuscular relaxation through decreased masticatory muscle hyperactivity, protection of the dentition against parafunctional habits such as bruxism, and improvement of mandibular stability and function.[4] By increasing the occlusal vertical dimension, splints are thought to reduce nocturnal electromyographic activity of the elevator muscles from the earliest days of use, while subsequent occlusal adjustments help maintain a stable, physiologic mandibular posture over time.[1]

Occlusal splints have demonstrated clinical benefits in the management of both myogenous and arthrogenous TMDs. In patients with myofascial pain, a systematic review reported that stabilization splints provided improvements in pain intensity and pressure pain threshold more than those achieved with education, manual therapy, and low-level laser therapy, supporting their beneficial effects on the signs and symptoms of myogenous TMDs. Similarly, a meta-analysis demonstrated significant reductions in post-treatment pain intensity with stabilization splints, either alone or combined with

counselling therapy, compared with control interventions in patients with predominantly myogenous TMDs. These findings support the use of occlusal splints as an established conservative and reversible treatment option for painful TMDs.[1,2]

Although occlusal splints have shown consistent efficacy in relieving the signs and symptoms of TMDs, evidence supporting the clinical superiority of one specific splint design over another remains inconsistent, and treatment outcomes appear to depend on several patient-related factors, including the type and severity of the underlying diagnosis, the chronicity of symptoms, and the individual's neuromuscular and behavioral adaptation to the appliance. Consequently, even a well-established and widely used design such as the stabilization splint may not be expected to produce the same therapeutic response in every patient, and the clinical presentation together with the patient's response to initial treatment should guide any necessary modification of the appliance. This individualized approach may become particularly relevant in patients with severe myofascial pain.[1,3]

This case report describes a young adult female patient with severe, bilateral myofascial pain, in whom a conventional stabilization splint of standard thickness failed to achieve an adequate clinical response. The aim of this report is to highlight the clinical relevance of individualizing occlusal splint design, particularly its thickness, according to the patient's clinical presentation and response to treatment, in the management of myofascial pain.

Case Presentation

A 29-year-old woman presented to the Temporomandibular Disorders Clinic with a chief complaint of severe pain in the jaw and facial region. She described the pain as burning in quality, fluctuating in intensity throughout the day, and particularly pronounced upon waking in the morning. Her average pain intensity was rated as 9 on a 10-point visual analog scale (VAS), indicating severe pain. Clinical examination was performed in accordance with the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) protocol.[5] No clinical findings suggestive of an accompanying arthrogenous TMD were identified. Examination of the masticatory muscles revealed bilateral tenderness of the masseter muscles, with additional tenderness of the lateral pterygoid regions. Palpation of the masseter muscles reproduced the patient’s familiar pain and elicited referred pain extending to the ipsilateral maxillary second molar region. Based on the clinical findings and the DC/TMD diagnostic tree, the patient was diagnosed with bilateral myofascial pain with referral.

Following the diagnosis, occlusal splint therapy was planned for the patient. An alginate impression of the maxillary arch was obtained (Tropicalgin; Zhermack, Badia Polesine, Italy), and a dental cast was prepared with Type III dental stone. A rigid thermoplastic splint base (Biocryl; Scheu Dental Technology, Iserlohn, Germany) was adapted onto the maxillary cast and subsequently adjusted intraorally. An anterior bite plane was then constructed on the anterior portion of the base plate covering two central incisors, using a polymethyl methacrylate-based acrylic resin (Biocryl; Scheu Dental Technology, Iserlohn, Germany), which allowed the horizontal and vertical jaw relationship to be established in accordance with Okeson's principles. With the mandible guided into the centric relation position, the vertical dimension was set to create an interocclusal opening of 4 mm at the premolar region, and it was verified that a minimum distance of 1 mm was maintained between the distal cusp tips of the opposing second molars.[6] (Figure 1A). Once the desired jaw relationship was achieved, the appliance was removed from the mouth, and acrylic resin was added bilaterally to the posterior segments of the bite plane; the patient was then asked to close into the acrylic to record the established relationship directly on the appliance (Figure 1B). The incisal edges of the anterior teeth and the deepest cusp tips of the premolars and molars were subsequently marked with articulating paper and selectively grinded, and the occlusal surface was refined until a single centric contact was obtained on each tooth, finalizing the splint. The occlusal surface of the appliance was further adjusted to provide simultaneous and evenly distributed contacts on the canine, premolar and molar teeth in centric relation, while canine guidance was established to allow immediate posterior disocclusion during protrusive and lateral excursive movements (Figure 1C). After final finishing and polishing, the retention, stability, and comfort of the appliance were verified intraorally. The patient was instructed to wear the splint for approximately 12

hours per day, primarily during nighttime sleep. Occlusal contacts and appliance retention were re-evaluated 24 hours after delivery and subsequently at weekly follow-up visits.

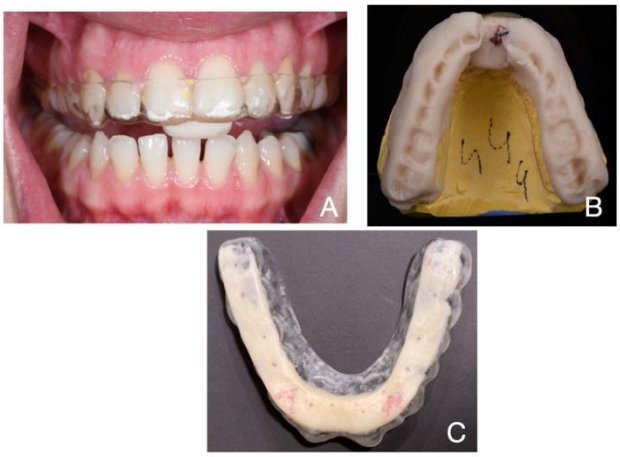


Figure 1. Clinical and laboratory stages of occlusal splint fabrication. **(A)** Intraoral establishment of the vertical and horizontal maxillomandibular relationship using the anterior bite plane; **(B)** registration of the established centric relation on the posterior segments of the splint using acrylic resin; **(C)** completed maxillary stabilization splint after occlusal adjustment, finishing, and polishing

At the one-week follow-up, the patient reported no meaningful improvement in her pain, with morning pain intensity remaining essentially unchanged. Occlusal examination revealed that the occlusal contacts had shifted from those established at the delivery appointment. Therefore, the splint was readjusted to re-establish simultaneous and evenly distributed centric contacts and appropriate guidance during eccentric movements. At the second-week follow-up visit, the patient presented with the same complaints; however, occlusal examination confirmed that the previously adjusted occlusal scheme remained stable. Given the persistence of symptoms despite an adequate occlusal relationship, pharmacological therapy was added to the treatment protocol for one week to evaluate the patient's response to combined splint and drug therapy. Thiocolchicoside (4 mg twice daily) was prescribed as a muscle relaxant, together with naproxen sodium (550 mg twice daily).

At the subsequent follow-up visit, the patient reported that her pain intensity decreased to some extent while she was taking the medication; however, once the effect of the medication wore off, her pain consistently returned to the same level as before. In light of this limited and transient response, the initial diagnosis was reconsidered, and magnetic resonance imaging (MRI) of the temporomandibular joints was obtained to rule out a concomitant arthrogenous disorder underlying the persistent muscular pain. The MRI findings confirmed the absence of any arthrogenous pathology (Figure 2). As the occlusal scheme of the splint remained satisfactory and no joint-related pathology was identified, the decision was made to increase the thickness of the occlusal splint.

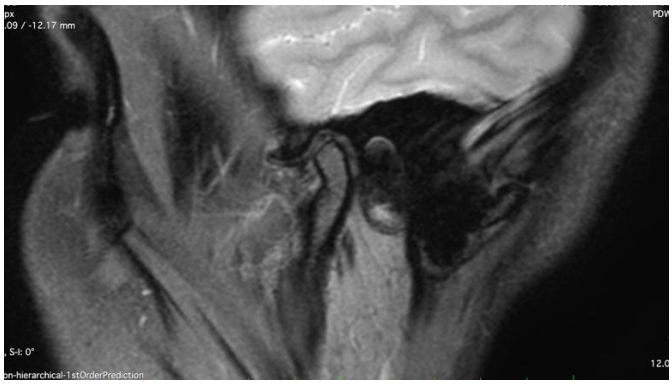


Figure 2. Magnetic resonance imaging of the temporomandibular joints. T1-weighted magnetic resonance images of the right and left TMJs revealed no evidence of intra-articular pathology.

To increase the thickness of the existing occlusal splint, the flat acrylic surface of the appliance was first roughened to enhance the micromechanical retention of the additional resin. A new anterior bite plane was then constructed over the region corresponding to the maxillary central incisors. Taking into account the patient's facial measurements, jaw relationships, and pain severity, it was decided that the vertical dimension could be safely increased up to 9 mm, and a new interocclusal record was obtained at this height using the same bite plane technique described previously. The posterior segments of the appliance were then filled with acrylic resin, and the patient was again asked to close into the material to capture the new occlusal relationship, following the same clinical protocol used for the original splint fabrication. The occlusal surface was subsequently finished using the same technique as before, whereby the incisal and cuspal contact points were marked with articulating paper and selectively adjusted until simultaneous, evenly distributed centric contacts were achieved on the premolar and molar teeth, together with canine-guided disocclusion during excursive movements. Occlusal splints with thicknesses of 4 mm and 9 mm are shown in Figure 3.

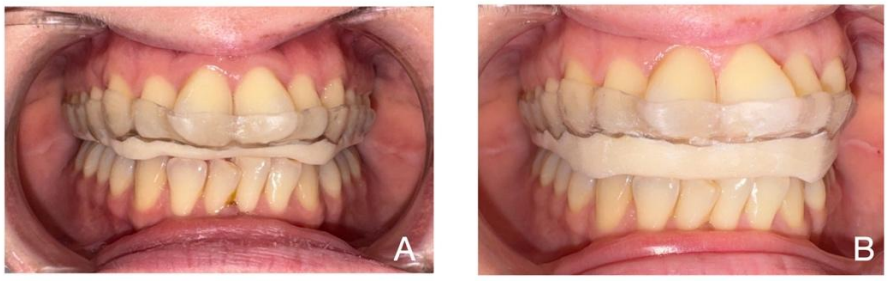


Figure 3. Intraoral views of the occlusal splints at different thicknesses. **(A)** Initial maxillary stabilization splint with a thickness of 4 mm; **(B)** modified stabilization splint with an increased thickness of 9 mm, following incorporation of additional acrylic resin.

At the 24-hour follow-up visit, the patient reported for the first time a noticeable reduction in the intensity of her morning pain, along with a more tolerable level of pain throughout the remainder of the day. Occlusal contacts and the fit of the modified splint were re-evaluated and adjusted at this visit to ensure continued stability of the established vertical and horizontal jaw relationship. At the one-week follow-up, the patient reported a marked reduction in pain intensity, with her VAS score decreasing to 4. She noted that her morning pain had become substantially less severe and that episodes of pain during the day had become less frequent. Palpation of the masseter and lateral pterygoid muscles revealed reduced tenderness bilaterally, and the referred pain previously elicited at the maxillary second molars was no longer present. The occlusal scheme of the splint remained stable, and no further adjustment was required.

At the one-month follow-up, the improvement in symptoms had progressed further, with the VAS score decreasing to 3. The patient reported that her pain had become infrequent and considerably milder in intensity and no longer interfered with her daily activities. Muscle palpation showed a further decrease in tenderness, and the trigger points previously identified in the masseter and lateral pterygoid muscles were no longer clinically detectable. At the three-month follow-up, the patient reported near-complete resolution of her symptoms, with a VAS score of 2. She described only occasional, mild discomfort and no longer experienced morning pain or referred pain. Clinical examination revealed minimal residual tenderness on palpation, and the patient expressed a high level of satisfaction with the treatment outcome. Occlusal splint was well tolerated throughout the follow-up period, and no additional pharmacological therapy was required.

Splint therapy was continued up to the sixth month of follow-up. As the patient's pain intensity remained stable at a VAS score of 2 with no further increase, the splint wear schedule was gradually tapered, beginning with use every other night, followed by use every third night, and ultimately complete discontinuation of the appliance.

Discussion

The present case report highlights a marked and sustained reduction in myofascial pain following an increase in stabilization splint thickness from 4 to 9 mm in a patient who had shown no meaningful improvement with the initial splint design and only transient pain relief with adjunctive pharmacological therapy. Notably, the modified splint thickness exceeded the range commonly adopted in conventional stabilization splint protocols, suggesting that predetermined design parameters may not provide an optimal therapeutic response in every patient. Rather than considering the initial lack of improvement as a failure of splint therapy itself, the favorable response observed after increasing the vertical dimension emphasizes the potential clinical relevance of individualizing splint design according to patient characteristics and treatment response.

In their systematic review of occlusal splint therapy for TMDs, Del Sorbo et al,[7] highlighted considerable heterogeneity in splint designs, treatment protocols, and patient populations and emphasized the need for more personalized therapeutic approaches. The present case provides clinical support for this perspective, suggesting that splint thickness, as a fundamental design parameter, may require individualized adjustment beyond conventionally used dimensions in selected patients before an adequate clinical response is achieved.

The diagnosis of bilateral myofascial pain with referral in the present case was established according to the validated DC/TMD Axis I protocol. In the original validation study by Schiffman et al,[5] the DC/TMD demonstrated sensitivity of ≥0.86 and specificity of ≥0.98 for the most common pain-related TMDs, supporting its reliability for the clinical identification of myogenous pain conditions. In the present case, palpation of the masseter muscles reproduced the patient’s familiar pain bilaterally and elicited pain extending beyond the boundaries of the palpated muscle to the ipsilateral maxillary molar region, fulfilling the clinical criteria for myofascial pain with referral. Additional bilateral tenderness and was identified in the lateral pterygoid regions, with palpable trigger points detected on both sides. Moreover, the clinical examination revealed no findings suggestive of an accompanying arthrogenous TMD. Given the persistence and severity of symptoms despite initial treatment, bilateral TMJ MRI was subsequently obtained to further evaluate the intra-articular structures and revealed no evidence of an accompanying intra-articular pathology. Taken together, these findings strengthened the clinical attribution of the patient’s symptoms predominantly to a myogenous source.

Occlusal splint therapy is well supported as a conservative management option for myogenous TMDs. A systematic review focusing on muscle-related TMDs reported that stabilization splints achieved improvements in pain-related and functional outcomes comparable to those observed with other conservative interventions.[1] Similarly, the meta-analysis by Al-Moraissi et al,[2] identified stabilization splints, either alone or combined with counselling, among the more effective conservative interventions for reducing pain intensity in patients with predominantly myogenous TMDs. Together with the broader recommendation that TMD management should initially prioritize conservative and

reversible approaches.[3,4] These findings provided the rationale for selecting stabilization splint therapy as the initial treatment modality in the present case, despite the high severity of pain at presentation.

With respect to splint design, the stabilization splint used in the present case represents one of the most extensively studied occlusal splint for the management of myogenous TMDs.[1,2,6] Full-coverage stabilization splints with mutually protected occlusion were among the more effective designs for reducing myogenous TMD pain compared with anterior repositioning splints, soft or resilient splints, and partial-coverage devices such as the NTI splints.[2] Nevertheless, evidence supporting the superiority of any single splint design remains limited. Del Sorbo et al,[7] noted the scarcity of systematic evidence directly comparing different occlusal splint designs and reported insufficient evidence to establish a clear therapeutic advantage of one occlusal guidance scheme over another. Collectively, these findings support the use of a full-coverage stabilization splint with canine-guided disclusion as a reasonable and evidence-based approach in the present patient, while also suggesting that differences in design alone may not fully account for the variability in clinical response. This uncertainty draws attention to other modifiable characteristics of stabilization splints, particularly the vertical dimension provided by the appliance, which may influence individual treatment response.

Splint thickness remains one of the least standardized parameters in occlusal splint therapy. Across the available literature, the vertical separation provided by occlusal appliances varies considerably, with values ranging from approximately 1 to 15 mm reported in clinical studies and case series.[1,3,6,8] However, no specific degree of vertical dimension has been consistently associated with superior therapeutic outcomes. Okeson's guideline[6] of approximately 4 mm of interocclusal distance in the premolar region is commonly adopted as a practical reference for the initial construction of stabilization splints. Importantly, this value should be regarded as a general guideline rather than an empirically established therapeutic optimum applicable to all patients. Available evidence suggests that clinical responses to different degrees of vertical separation may vary among individuals, raising the possibility that this parameter may require adjustment according to the patient's response to the initially prescribed appliance. This consideration was particularly relevant in the present case, in which the conventional 4-mm separation failed to provide meaningful symptom relief despite appropriate occlusal adjustment and patient compliance.

Nevertheless, individualization beyond conventional parameters should not be interpreted as justification for indiscriminate increases in splint thickness. Excessive increases in occlusal vertical dimension may have biological and biomechanical consequences. It has been reported that moderate increases, up to approximately 5 mm when measured interincisally, are generally well tolerated, with associated muscular or temporomandibular symptoms, when present, typically being transient and self-limiting. Larger increases, however, have been less extensively investigated, and their safety and clinical indications remain less clearly established. Similarly, the masticatory system has been reported to exhibit considerable adaptive capacity to alterations in vertical dimension, although the magnitude of the increase and maintenance of complete occlusal coverage remain important considerations for minimizing potential adverse effects.[3,9] This adaptive capacity should not be assumed to be unlimited; excessive alteration may itself provoke muscular or temporomandibular discomfort. Accordingly, increases in the vertical dimension provided by a splint should be introduced cautiously and guided by the individual clinical response.

In the present case, the vertical dimension in the premolar region was ultimately increased from 4 to 9 mm. Although this represented a substantial increase, the modification was performed using a reversible and removable appliance under close clinical supervision. Importantly, the 9-mm increase in the vertical dimension in this patient should not be directly compared with previously proposed limits based on interincisal measurements, as these values represent different anatomical reference points.[7] The increased thickness was introduced only after the initial splint had failed to provide adequate symptom relief despite repeated verification of its fit and occlusal scheme, and the patient was subsequently monitored for both therapeutic response and potential adverse effects. Once sustained symptomatic improvement had been achieved, splint use was gradually reduced through a stepwise weaning protocol. Thus, the favorable outcome observed with the 9-mm separation should not be interpreted as evidence supporting this dimension as a generally preferable therapeutic target, but rather as an illustration of the

potential value of carefully supervised, response-based individualization when conventional parameters prove insufficient.

Previous studies suggest that increasing the vertical dimension provided by an occlusal splint may influence both symptomatic outcomes and masticatory muscle activity in patients with myogenous TMDs. A randomized trial comparing appliances providing relatively low (mean approximately 4 mm) and high (mean approximately 8 mm) vertical dimension in patients with temporomandibular disorders, reported comparable rates of symptomatic resolution in both groups after four months of treatment. Although these findings do not demonstrate the superiority of greater vertical dimension, they indicate the increase used in the present case may be clinically effective in selected patients. From a physiological perspective, it was reported that splints of 4.4 mm and 8.2 mm thickness to produce greater reductions in masticatory muscle activity than splints with less thickness values. Significant pain reduction has also been reported with the use of 5-mm stabilization splints, representing a greater vertical dimension than conventionally recommended, in patients with myofascial pain and sleep bruxism.[11] Collectively, these findings suggest that the vertical dimension associated with reduced masticatory muscle activity and clinical improvement may vary considerably among individuals rather than corresponding to a single universally optimal value. This interindividual variability may provide a physiological explanation for the favorable response observed in the present patient after increasing the vertical dimension. However, because masticatory muscle activity was not objectively measured in this case, this interpretation remains hypothetical and should not be regarded as evidence of a direct mechanism.

This case report has several limitations that should be acknowledged. First, as the findings are derived from a single patient, they cannot be generalized to the broader population of patients with myofascial pain, nor can a causal relationship can be established. The fluctuating nature of myofascial pain, placebo effects, and other nonspecific treatment effects cannot be excluded as alternative explanations for the observed response. Second, masticatory muscle activity was not objectively assessed using methods such as surface electromyography. Consequently, the proposed neuromuscular mechanism underlying the improvement remains speculative, and it cannot be determined whether the increased vertical separation corresponded to an individualized range of reduced muscle activity. Third, the six-month follow-up period precludes conclusions regarding the long-term stability of symptom improvement or the safety of maintaining the increased vertical dimension over extended periods. Future prospective studies incorporating objective assessment of masticatory muscle activity, longer follow-up periods, and systematic evaluation of different degrees of vertical dimension are needed to better define patient-specific parameters for occlusal splint therapy.

Conclusion

In conclusion, this case highlights splint thickness as a clinically significant yet insufficiently standardized parameter in the management of myofascial pain with occlusal stabilization splints. While conventional fabrication guidelines provide a reasonable and safe starting point for most patients, they should not be regarded as fixed upper limits when the clinical response is inadequate. In carefully selected patients a cautious, incremental, and closely supervised increase in splint thickness, guided by the patient's clinical response, may be considered as part of an individualized treatment approach. Further prospective studies incorporating objective neuromuscular measures are needed to better characterize patient-specific thickness thresholds and to establish evidence-based protocols.

References

1. Honnef, L. R., Pauletto, P., Conti Réus, J., Massignan, C., Souza, B. D. M., Michelotti, A., Flores-Mir, C., & De Luca Canto, G. Effects of stabilization splints on the signs and symptoms of temporomandibular disorders of muscular origin: A systematic review. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, 2024;*42*(6), 718–729.

2. Al-Moraissi, E. A., Farea, R., Qasem, K. A., Al-Wadeai, M. S., Al-Sabahi, M. E., Al-Iryani, G. M. Effectiveness of occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders: network

meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2020; *49*(8), 1042–1056.

3. Hysenaj N, Mulo E, Mulo V, Xhajanka E. Occlusal Splints Thickness in the Treatment of Temporomandibular Disorders: Review of Current Evidence. *Medical Sciences Forum*. 2026; 45(1):3

4. Iturbe Cordero, A. A., Jaramillo, A. P., Omana Bautista, N. M., Munoz Armijos, K. N., Cooley, D. E., Delgado C. Conservative and Minimally Invasive Interventions for Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 2025; *17*(9), e92093.

5. Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, et al. Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *Journal of oral & facial pain and headache*, 2014;*28*(1), 6–27.

6. Okeson, J.P., Management of temporomandibular disorders and occlusion. 8th edition. ed. 2020, St. Louis: Mosby

7. Sorbo, D. D., Bijelic, T., Häggman-Henrikson, B., List, T., Michelotti, A, Bucci, R.. Occlusal Splint Therapy in the Management of Temporomandibular Disorders-Evidence from Systematic Reviews. *Journal of oral rehabilitation*, 2026;*53*(8), 1562–1579.

8. He J, Ran J, Zheng B, Algahefi A, Liu Y. Finite element analysis of various thickness occlusal stabilization splint therapy on unilateral temporomandibular joint anterior disc displacement without reduction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2022;161(3):e277-e286.

9. Abduo J, Lyons K. Clinical considerations for increasing occlusal vertical dimension: a review. *Aust Dent J*. 2012;57(1):2-10.

10. Suvinen TI, Reade PC, Könönen M, Kemppainen P. Vertical jaw separation and masseter muscle electromyographic activity: a comparative study between asymptomatic controls & patients with temporomandibular pain & dysfunction. *J Oral Rehabil*. 2003;30(8):765-772.

11. Arıkan Kalaycı H, Yılmaz D. Treatment Outcomes of Thick Stabilization Splint Therapy on Pain Related Temporomandibular Disorders: A Retrospective Clinical Follow-up Study. *Clin Dent Res*. 2025;49(2):119-126.

Presentation ID / Sunum No=185

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0000-1032-1324

Kama Lateral Kesici Dişlerde Direkt Restoratif Yaklaşım: Olgu Serisi

Yasemin Özdoğan Eser[1]
[1]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Özet

Amaç: Kama lateral kesici dişlerin direkt kompozit rezin restorasyonlarla anatomik ve estetik rehabilitasyonuna yönelik konservatif klinik yaklaşımın sunulmasıdır. Olgu Sunumu: Ortodontik tedaviyle restoratif işlemler için uygun diş konumları ve meziodistal boşlukları sağlanan, 15–17 yaşları arasındaki beş kadın hasta estetik rehabilitasyon amacıyla değerlendirildi. Tüm olgularda bilateral kama lateral kesici dişler bulunurken bir dişte Oehlers Tip II dens invaginatus saptandı. Pulpa nekrozu ve asemptomatik apikal periodontitis tanısı konulan bu dişin kök kanal tedavisi iki seansta tamamlandı. Restoratif boşlukların ve anterior diş oranlarının düzenlenmesi amacıyla bir olguda 23, bir olguda ise 13 ve 23 numaralı dişlerin anatomik konturları da direkt kompozit rezinle yeniden şekillendirildi. Restoratif işlemler tek seansta, minimal preparasyonla veya preparasyon yapılmaksızın gerçekleştirildi. Adeziv protokol kapsamında mine yüzeyleri asitle pürüzlendirildi ve adeziv ajan uygulandı. Dişlerin anatomik formları direkt kompozit rezinle yeniden oluşturuldu; konturlama, bitirme ve polisaj işlemleri anterior diskler ve polisaj lastikleri kullanılarak tamamlandı. Tüm hastaların 4–9 aylık kontrolleri gerçekleştirildi ve klinik takip görüntüleri kaydedildi. Takiplerde restorasyonların estetik ve anatomik bütünlüklerini koruduğu gözlendi. Kök kanal tedavisi uygulanan dens invaginatuslu dişin radyografik kontrolünde periapikal lezyonda iyileşme izlendi ve dişin asemptomatik olarak fonksiyon gördüğü belirlendi. Sonuç: Direkt kompozit rezinler; diş dokusunun korunması, renk, kontur ve anatomik formun doğrudan klinik ortamda düzenlenebilmesi ve gerektiğinde restorasyonların onarılabilmesi gibi avantajlar sunmaktadır. Sunulan olgular, direkt kompozit rezin restorasyonların kama lateral kesici dişlerin anatomik ve estetik rehabilitasyonunda konservatif ve uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kama lateral kesici diş, direkt kompozit rezin restorasyon, tek seans tedavi, estetik diş hekimliği, dens invaginatus.

Direct Restorative Approach to Peg-Shaped Lateral Incisors: A Case Series

Abstract

Objective: To present a conservative clinical approach for the anatomical and esthetic rehabilitation of peg-shaped maxillary lateral incisors using direct composite resin restorations. Case Presentation: Five female patients aged 15–17 years, whose tooth positions and mesiodistal spaces had been orthodontically optimized for restorative procedures, were evaluated for esthetic rehabilitation. Bilateral peg-shaped maxillary lateral incisors were present in all cases, with Oehlers Type II dens invaginatus

identified in one tooth. This tooth was diagnosed with pulp necrosis and asymptomatic apical periodontitis, and root canal treatment was completed in two visits. To optimize the available restorative spaces and anterior tooth proportions, the anatomical contours of tooth 23 in one case and teeth 13 and 23 in another case were also reshaped using direct composite resin. The restorative procedures were completed in a single visit with minimal or no tooth preparation. As part of the adhesive protocol, the enamel surfaces were acid-etched, followed by the application of an adhesive agent. The anatomical forms of the teeth were re-established using direct composite resin, and contouring, finishing, and polishing were performed with anterior finishing discs and polishing rubbers. Clinical follow-up images were obtained for all patients at 4–9 months. At follow-up, the restorations maintained their esthetic and anatomical integrity. Radiographic examination of the endodontically treated tooth with dens invaginatus demonstrated healing of the periapical lesion, and the tooth remained asymptomatic and functional. Conclusion: Direct composite resin restorations offer several advantages, including preservation of tooth structure, direct chairside modification of shade, contour, and anatomical form, and the possibility of repair when required. The presented cases demonstrate that direct composite resin restorations represent a conservative and clinically feasible treatment option for the anatomical and esthetic rehabilitation of peg-shaped maxillary lateral incisors.

Keywords: Peg-shaped maxillary lateral incisor, direct composite resin restoration, single-visit treatment, esthetic dentistry, dens invaginatus.

Giriş

Dişlerin şekil ve boyutlarında meydana gelen gelişimsel anomaliler, anterior bölgede estetik ve fonksiyonel sorunlara yol açabilmektedir. Kama lateral kesici dişler, maksiller lateral kesicilerin normalden küçük ve konik ya da insizale doğru daralan kron morfolojisiyle karakterize lokalize bir mikrodonti varyasyonudur. Genel prevalansının %1,8 olduğu; ortodontik hasta grubunda bu oranın %2,7'ye ulaştığı ve kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[1]

Kama lateral kesici dişler; dişler arasında boşluk, anterior bölgede asimetri, yetersiz proksimal temas, oklüzal uyumsuzluk ve gülüş estetiğinde bozulmaya neden olabilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında direkt kompozit rezin restorasyonlar, indirekt kompozit restorasyonlar, seramik lamina veneerler ve tam seramik restorasyonlar yer almaktadır. Tedavi yaklaşımının belirlenmesinde hastanın yaşı, mevcut diş dokusu, pulpal ve periodontal durum, oklüzal ilişkiler, meziodistal boşluk miktarı ve estetik beklentiler birlikte değerlendirilmelidir.[2,3]

Başarılı bir estetik rehabilitasyon için ortodontik ve restoratif tedavilerin multidisipliner olarak planlanması önem taşımaktadır. Ortodontik tedaviyle lateral kesici dişlerin ark üzerindeki konumlarının düzenlenmesi ve restorasyonlar için yeterli meziodistal boşluğun oluşturulması, uygun anatomik konturların ve simetrik bir gülüşün elde edilmesine katkı sağlamaktadır.[3] Direkt kompozit rezin restorasyonlar ise çoğunlukla preparasyon gerektirmemeleri veya minimal preparasyonla uygulanabilmeleri, tek seansta tamamlanabilmeleri ve gerektiğinde onarılabilmeleri nedeniyle özellikle genç hastalarda konservatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır.[2]

Kama lateral morfolojisine dens invaginatus gibi gelişimsel anomaliler eşlik edebilmektedir. Dens invaginatus, mineralizasyon tamamlanmadan önce mine organının dental papilla içerisine invajinasyonu sonucunda oluşan gelişimsel bir anomalidir. Oehlers sınıflamasına göre Tip II dens invaginatusta invajinasyon mine-sement sınırını aşarak kök içine ilerlemekte ve periodontal dokularla bağlantı göstermeden kör bir kese şeklinde sonlanmaktadır.[4,5] İnvajinasyon bölgesinin ağız ortamıyla ilişkili olması, mikroorganizmaların pulpaya ulaşmasını kolaylaştırarak pulpa nekrozu ve periapikal patoloji gelişimine neden olabilmektedir. Bu nedenle kama lateral dişlerin restoratif tedavisi öncesinde ayrıntılı klinik ve radyografik değerlendirme yapılmalıdır.[5]

Bu olgu serisinin amacı, ortodontik tedaviyle uygun diş konumları ve meziodistal boşlukları sağlanan kama lateral kesici dişlerin, direkt kompozit rezin restorasyonlarla anatomik ve estetik rehabilitasyonuna yönelik konservatif klinik yaklaşımın ve kısa dönem takip sonuçlarının sunulmasıdır.

Olgu Sunumları

Ortodontik tedaviyle restoratif işlemler için uygun diş konumları ve meziodistal boşlukları sağlanan, 15–17 yaşları arasındaki beş kadın hasta estetik rehabilitasyon amacıyla değerlendirildi. Hastalara ve ebeveynlerine/yasal temsilcilerine planlanan tedaviler hakkında bilgi verildi; tedavilerin uygulanması ile klinik ve radyografik görüntülerin bilimsel amaçla kullanılması için yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

Tüm hastalarda tedavi planı; mevcut diş dokusu, dişlerin ark üzerindeki konumları, meziodistal boşluklar, oklüzal ilişkiler ve estetik gereksinimler dikkate alınarak oluşturuldu. Restoratif işlemler tek seansta, olguya göre minimal mine düzenlemesi yapılarak veya herhangi bir preparasyon uygulanmadan gerçekleştirildi.

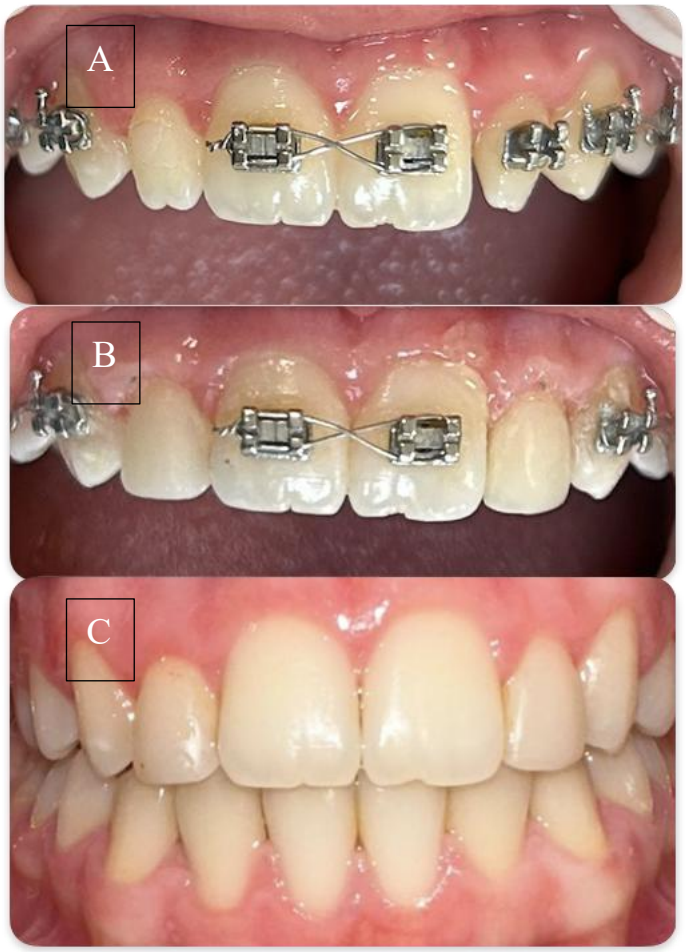
Restoratif işlemler öncesinde diş eti oluğu sıvısının kontrolü ve servikal sınırların açığa çıkarılması amacıyla retraksiyon ipi (Stay-put, Medium; Roeko, Langenau, Almanya) uygulandı. Restorasyon yapılacak dişlerin bukkal, mezial, distal ve insizal mine yüzeyleri ile palatinal yüzeylerinin insizal üçlüleri %37'lik fosforik asit jel kullanılarak 30 saniye süreyle pürüzlendirildi. Asit jelinin su spreyiyle 30 saniye boyunca tamamen uzaklaştırılmasının ardından mine yüzeyleri hava ile kurutuldu. Universal adeziv sistem (GLUMA Bond Universal; Kulzer, Hanau, Almanya) üretici talimatları doğrultusunda diş yüzeylerine uygulandı ve halojen ışık cihazı (Polofil Lux; VOCO, Cuxhaven, Almanya) kullanılarak 20 saniye süreyle polimerize edildi.[2]

Lateral kesici dişlerin anatomik formları, farklı opasite ve renk özelliklerine sahip kompozit rezinler (G-ænial Anterior A1, AO2 ve AE; GC, Tokyo, Japonya) kullanılarak tabakalama tekniğiyle yeniden oluşturuldu. Proksimal yüzeylerin ve kontakt alanlarının şekillendirilmesinde şeffaf anterior matriks bantlarından (KerrHawe SA, Bioggio, İsviçre) yararlanıldı. Kompozit rezin restorasyonlar halojen ışık cihazıyla (Polofil Lux; VOCO) toplamda en az iki dakika süreyle polimerize edildi. Restorasyonların konturlama ve bitirme işlemleri anterior bitirme diskleriyle (KerrHawe SA, Bioggio, İsviçre), polisaj işlemleri ise sarı polisaj lastikleri kullanılarak tamamlandı. Proksimal kontaklar, servikal konturlar ve oklüzal ilişkiler kontrol edildi.[2]

Olgu 1

On altı yaşında, sistemik olarak sağlıklı kadın hasta, ortodontik tedaviyle uygun diş konumları ve restoratif boşluklar sağlandıktan sonra lateral kesici dişlerinin görünümünden duyduğu estetik memnuniyetsizlik nedeniyle değerlendirildi. Klinik incelemede 12 ve 22 numaralı dişlerde bilateral kama lateral morfolojisi gözlendi. Ortodontik tedaviyle dişler uygun konumlarına getirilmiş ve direkt restorasyonlar için gerekli meziodistal boşluklar sağlanmıştı. Herhangi bir preparasyon yapılmadan 12 ve 22 numaralı dişlerin anatomik konturları direkt kompozit rezinle yeniden şekillendirildi (Şekil 1A-B).

Dokuzuncu ay kontrolünde restorasyonların anatomik formlarını ve çevre dişlerle estetik uyumlarını koruduğu, dişlerin asemptomatik ve fonksiyonda olduğu gözlendi (Şekil 1C).

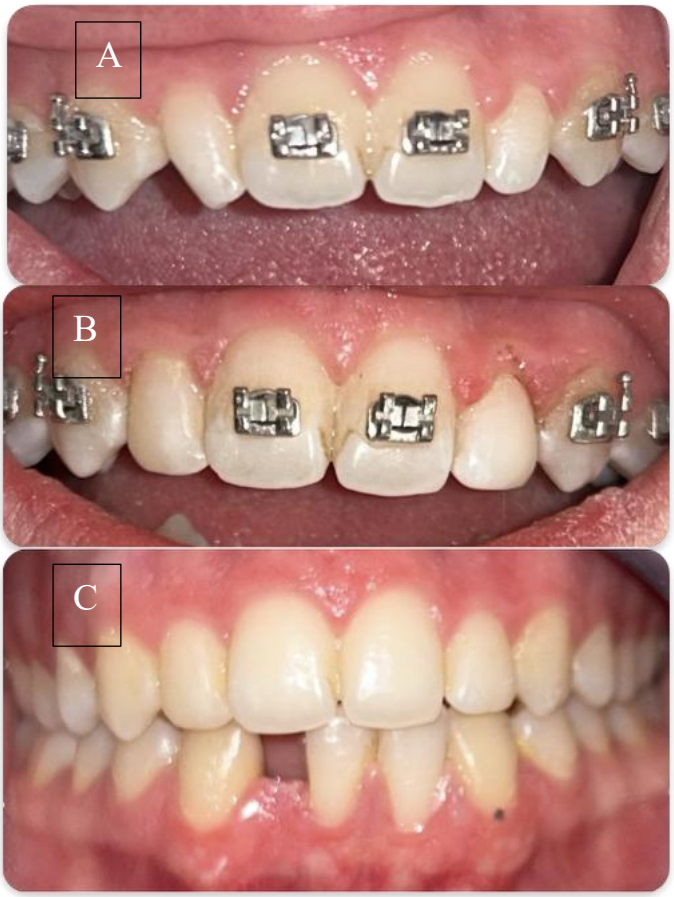


Şekil 1. Olgu 1'e ait klinik görüntüler: (A) 12 ve 22 numaralı kama lateral kesici dişlerin restorasyon öncesi görünümü, (B) direkt kompozit rezin restorasyonların tamamlanmasından sonraki görünüm, (C) restorasyonların dokuzuncu ay kontrolündeki görünümü.

Olgu 2

On beş yaşındaki kadın hasta, ortodontik tedaviyle uygun diş konumları ve restoratif boşluklar sağlandıktan sonra lateral kesici dişlerinin görünümünden duyduğu estetik memnuniyetsizlik nedeniyle değerlendirildi. Klinik incelemede 12 ve 22 numaralı dişlerde bilateral kama lateral morfolojisi saptandı. Ortodontik tedaviyle sağlanan meziodistal boşluklar değerlendirilerek her iki lateral kesici dişin anatomik konturları direkt kompozit rezinle yeniden şekillendirildi (Şekil 2A-B).

Yedinci ay kontrolünde restorasyonların estetik ve anatomik bütünlüklerini koruduğu ve dişlerin fonksiyonda olduğu belirlendi (Şekil 2C).



Şekil 2. Olgu 2'ye ait klinik görüntüler: (A) 12 ve 22 numaralı kama lateral kesici dişlerin restorasyon öncesi görünümü, (B) direkt kompozit rezin restorasyonların tamamlanmasından sonraki görünüm, (C) restorasyonların yedinci ay kontrolündeki görünümü.

Olgu 3

On beş yaşındaki kadın hasta, ortodontik tedaviyle uygun diş konumları ve restoratif boşluklar sağlandıktan sonra lateral kesici dişlerinin görünümünden duyduğu estetik memnuniyetsizlik nedeniyle değerlendirildi. Klinik incelemede 12 ve 22 numaralı dişlerde bilateral kama lateral morfolojisinin yanı sıra, sabit ortodontik apareylerin çevresinde dental biyofilm birikimi ve buna eşlik eden gingivitis gözlendi. Hastaya oral hijyen eğitimi verildi.

Ortodontik tedavi sonrasında mevcut restoratif boşlukların ve anterior diş oranlarının düzenlenmesi amacıyla 12 ve 22 numaralı dişlerle birlikte 23 numaralı dişin anatomik konturları direkt kompozit rezin kullanılarak yeniden şekillendirildi (Şekil 3A-B).

Dördüncü ay kontrolünde restorasyonların anatomik ve estetik bütünlüklerini koruduğu gözlendi. İnterdental yumuşak dokuların oluşturulan aproksimal temas ve konturlara uyum göstermesi sonucunda papiller dolumun arttığı ve başlangıçta gözlenen servikal embrasür açıklıklarının azaldığı belirlendi (Şekil 3C).



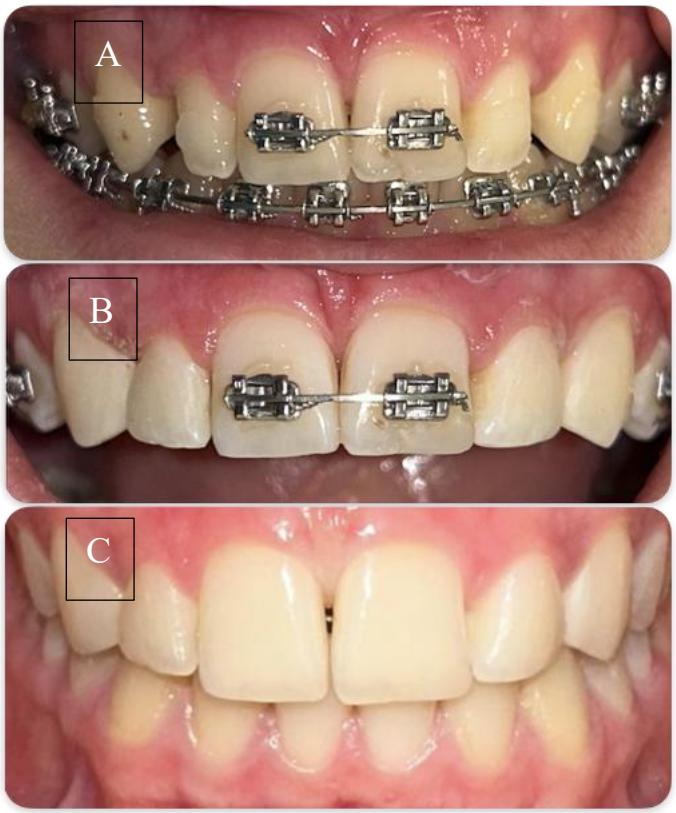
Şekil 3. Olgu 3'e ait klinik görüntüler: (A) 12 ve 22 numaralı kama lateral kesici dişlerin tedavi öncesi görünümü, (B) 12, 22 ve 23 numaralı dişlerin direkt kompozit rezinle yeniden şekillendirilmesinden sonraki görünüm, (C) restorasyonların dördüncü ay kontrolündeki görünümü.

Olgu 4

On altı yaşında, sistemik olarak sağlıklı kadın hasta, ortodontik tedaviyle uygun diş konumları ve restoratif boşluklar sağlandıktan sonra lateral kesici dişlerinin görünümünden duyduğu estetik memnuniyetsizlik nedeniyle değerlendirildi. Klinik incelemede 12 ve 22 numaralı dişlerde bilateral kama lateral morfolojisi saptandı.

Ortodontik tedaviyle oluşturulan meziodistal boşlukların ve anterior diş oranlarının düzenlenmesi amacıyla 12 ve 22 numaralı kama lateral kesici dişlerle birlikte 13 ve 23 numaralı kaninlerin anatomik konturları direkt kompozit rezin kullanılarak yeniden şekillendirildi (Şekil 4A-B).

Dördüncü ay kontrolünde restorasyonların anatomik ve estetik bütünlüklerini koruduğu belirlendi. İnterdental yumuşak dokuların yeni aproksimal temas ve konturlara uyum göstermesi sonucunda papiller dolumun arttığı ve başlangıçta izlenen servikal embrasür açıklıklarının azaldığı gözlendi (Şekil 4C).



Şekil 4. Olgu 4'e ait klinik görüntüler: (A) 12 ve 22 numaralı kama lateral kesici dişlerin ve anterior restoratif boşlukların tedavi öncesi görünümü, (B) 12, 22, 13 ve 23 numaralı dişlerin direkt kompozit rezinle yeniden şekillendirilmesinden sonraki görünüm, (C) restorasyonların dördüncü ay kontrolündeki görünümü. Kontrol randevusunda papiller dolumun arttığı ve servikal embrasür açıklıklarının azaldığı görülmektedir.

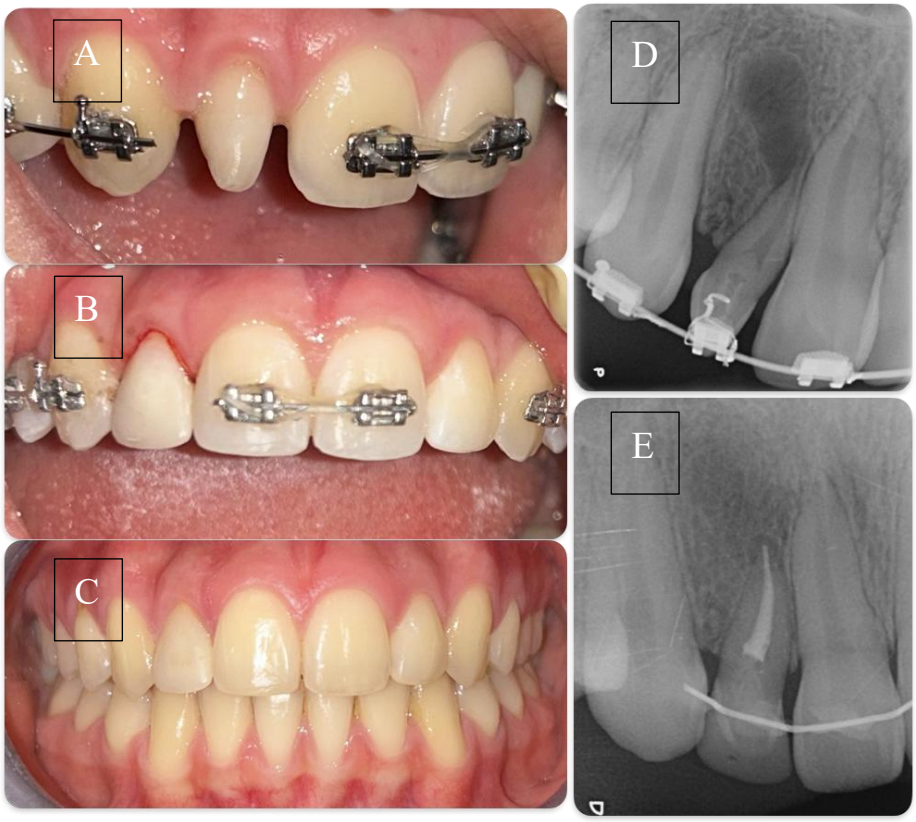
Olgu 5

On yedi yaşında, sistemik olarak sağlıklı kadın hasta, ortodontik tedaviyle uygun diş konumları ve restoratif boşluklar sağlandıktan sonra 12 ve 22 numaralı lateral kesici dişlerinin görünümünden duyduğu estetik memnuniyetsizlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Klinik ve radyografik incelemede her iki dişte kama lateral morfolojisi, 12 numaralı dişte ise periapikal radyografik değerlendirmede Oehlers Tip II dens invaginatus ile uyumlu görünüm saptandı. Dişin elektrikli pulpa ve soğuk testlerine yanıt vermemesi pulpa nekrozu tanısını destekledi. Klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda 12 numaralı dişe pulpa nekrozu ve asemptomatik apikal periodontitis tanısı konuldu (Şekil 5A,D).

On iki numaralı dişin kök kanal tedavisi iki seansta tamamlandı. Diş, rubber dam ile izole edildikten sonra 3,2x büyütme sağlayan dental lup (Admetec, Hayfa, İsrail) altında endodontik giriş kavitesi hazırlandı. Kök kanalı, çalışma boyunun belirlenmesinin ardından ProTaper Next döner eğe sistemine ait X1, X2 ve X3 eğeleriyle (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) şekillendirildi. Her eğe değişiminin ardından kök kanalı, 30 G yandan delikli irrigasyon iğnesi (Medic, Şanghay, Çin) kullanılarak 2 mL %5,25 sodyum hipoklorit (NaOCl; Saver, Prime Dental, Hindistan) ile irrige edildi. Şekillendirmenin tamamlanmasının ardından smear tabakasının uzaklaştırılması amacıyla kök kanalına bir dakika süreyle 5 mL %17 EDTA (Werax, Spot Diş Deposu, İzmir, Türkiye) uygulandı. Ardından 5 mL %5,25 NaOCl ile irrigasyon gerçekleştirildi ve irrigasyon solüsyonları ultrasonik cihaza (P5 Newtron XS; Satelec Acteon Group, Mérignac, Fransa) bağlı ultrasonik uç kullanılarak aktive edildi. İlk seans sonunda kök kanalına kalsiyum hidroksit kanal içi medikament olarak yerleştirildi. İkinci seansta dişin asemptomatik olduğu doğrulandıktan sonra kalsiyum hidroksit kök kanalından uzaklaştırıldı.[6] İkinci seansta final irrigasyon protokolünün tekrarlanmasının ardından kök kanalı steril kâğıt konlarla kurutuldu. Kök kanal dolgusu, biyoseramik esaslı kanal patı (Sure-Seal Root; Sure Dent Corporation, Gyeonggi-do, Güney Kore) ve ProTaper Next X3 güta-perka konuyla (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) tek kon tekniği kullanılarak tamamlandı.

Endodontik tedavinin ardından 12 ve 22 numaralı dişlerin anatomik konturları herhangi bir preparasyon yapılmadan direkt kompozit rezin kullanılarak yeniden şekillendirildi (Şekil 5B).

Altıncı ay kontrolünde restorasyonların estetik ve anatomik bütünlüklerini koruduğu ve dişlerin fonksiyonda olduğu gözlendi (Şekil 5C). Kök kanal tedavisi uygulanan 12 numaralı dişin radyografik değerlendirmesinde periapikal lezyonda iyileşme izlendi; dişin asemptomatik ve fonksiyonda olduğu belirlendi (Şekil 5E).



Şekil 5. Olgu 5'e ait klinik ve radyografik görüntüler: (A) Oehlers Tip II dens invaginatus bulunan 12 numaralı kama lateral kesici dişin restorasyon öncesi klinik görünümü, (B) kök kanal tedavisinin ardından 12 ve 22 numaralı dişlerin direkt kompozit rezinle yeniden şekillendirilmesinden sonraki klinik görünüm, (C) restorasyonların altıncı ay kontrolündeki klinik görünümü, (D) 12 numaralı dişte dens invaginatus morfolojisini ve periapikal lezyonu gösteren tedavi öncesi periapikal radyografi, (E) altıncı ay kontrolünde periapikal lezyondaki iyileşmeyi gösteren radyografik görünüm.

Tartışma

Kama lateral kesici dişler, anterior bölgede diş boyutları ve oranları arasındaki uyumu bozarak diastema, asimetri ve estetik memnuniyetsizliğe neden olabilmektedir. Bu anomalinin genel prevalansının %1,8, ortodontik hasta grubundaki prevalansının ise %2,7 olduğu; kadınlarda erkeklere göre 1,35 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[1] Sunulan olgu serisindeki hastaların tamamının kadın olması bu epidemiyolojik bulguyla uyumlu olmakla birlikte, sınırlı olgu sayısı nedeniyle cinsiyet dağılımına ilişkin çıkarım yapılması mümkün değildir.

Kama lateral kesici dişlerin rehabilitasyonunda uygulanabilecek tedaviler arasında direkt kompozit rezin restorasyonlar, indirekt kompozit veya seramik laminate veneerler ve tam seramik restorasyonlar bulunmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, mevcut sağlam diş dokusu, meziodistal boşluk miktarı, dişlerin ark üzerindeki konumu, oklüzal ilişkiler ve estetik beklentiler birlikte değerlendirilmelidir.[2] Özellikle ortodontik tedavi gereksinimi bulunan hastalarda, restoratif işlem öncesinde dişlerin uygun konumlara getirilmesi ve simetrik restorasyonlar için yeterli boşlukların oluşturulması önem taşımaktadır. Ortodontik ve restoratif tedavilerin birlikte planlanması, uygun diş oranlarının, aproksimal temasların ve çıkış profillerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktadır.[3] Bu olgu serisinde de restoratif

işlemler, gerekli diş konumları ve meziodistal boşluklar ortodontik olarak sağlandıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

Direkt kompozit rezin restorasyonlar; minimal preparasyonla veya preparasyon yapılmaksızın uygulanabilmeleri, sağlam diş dokusunun korunması, işlemin tek seansta tamamlanabilmesi ve renk, kontur ve anatomik formun klinik ortamda doğrudan düzenlenebilmesi açısından avantajlıdır. Ayrıca zaman içerisinde meydana gelebilecek renklenme, yüzey düzensizliği veya sınırlı kırıkların restorasyon tamamen yenilenmeden onarılabilmesi, bu yaklaşımın önemli üstünlüklerinden biridir.[2] Güncel klinik uygulama kılavuzlarında da direkt kompozit rezinlerin diş şekli düzeltmelerinde kullanılabileceği belirtilmektedir.[7] Bu özellikler, özellikle pulpa odalarının geniş olduğu ve mümkün olduğunca konservatif yaklaşımların tercih edildiği genç hastalarda direkt kompozit rezinleri uygun bir tedavi seçeneği hâline getirmektedir.

Restorasyonların estetik başarısında yalnızca kron formu değil, aproksimal temasların konumu, servikal konturlar ve çevre yumuşak dokularla uyum da önem taşımaktadır. Temas noktası ile alveoler kemik kreti arasındaki mesafenin interdental papilin varlığını etkilediği ve bu mesafenin 5 mm veya daha az olduğu bölgelerde papiller dolumun daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[8] Olgu 3 ve Olgu 4'te restorasyonlarla uygun aproksimal temas ve servikal konturların oluşturulmasının ardından, kontrol randevularında interdental yumuşak dokuların yeni konturlara uyum gösterdiği, papiller dolumun arttığı ve servikal embrasür açıklıklarının azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte bu olgularda kemik kreti ile temas noktası arasındaki mesafe ölçülmediğinden, gözlenen yumuşak doku değişiminin yalnızca restoratif konturlara bağlanması mümkün değildir.

Başarılı bir adeziv restorasyon için uygun izolasyonun sağlanması ve periodontal dokuların sağlıklı olması gerekmektedir. Sabit ortodontik apareylerin varlığı biyofilm kontrolünü güçleştirebilmekte ve gingival inflamasyona neden olabilmektedir. Olgu 3'te gözlenen biyofilm birikimi ve gingivitis nedeniyle hastaya oral hijyen eğitimi verilmiş, restorasyonların servikal konturları temizlenebilirliği destekleyecek şekilde düzenlenmiştir. Düzenli kontrollerde restorasyonların yüzey özellikleriyle birlikte periodontal dokuların da değerlendirilmesi, restorasyonların uzun dönem başarısı açısından önemlidir.

Bu olgu serisindeki bir kama lateral kesici dişte Oehlers Tip II dens invaginatus saptanmıştır. Oehlers sınıflamasına göre Tip I invajinasyon kronla sınırlıyken Tip II, mine-sement sınırını aşarak kök içerisine ilerlemekte ve kör bir kese şeklinde sonlanmaktadır. Tip IIIA periodontal aralığa lateral yönde, Tip IIIB ise apikal yönde açılmaktadır.[4] Dens invaginatusun oluşturduğu anatomik girintiler biyofilm retansiyonuna neden olarak mikroorganizmaların pulpal dokulara ulaşmasını kolaylaştırabilmektedir. Bu nedenle görünüşte sağlam olan genç dişlerde dahi erken pulpa nekrozu ve periapikal patoloji gelişebilmektedir.[5] Sunulan olguda pulpa nekrozu ve asemptomatik apikal periodontitis tanısı konulan dişin kök kanal tedavisi estetik restorasyondan önce tamamlanmıştır. Altıncı ay kontrolünde dişin asemptomatik ve fonksiyonda olduğu, periapikal lezyonda radyografik iyileşme bulunduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, kama lateral morfolojisine sahip dişlerde restoratif tedavi öncesinde dikkatli klinik ve radyografik değerlendirmenin gerekliliğini göstermektedir.

Dört ile dokuz ay arasında değişen takiplerde restorasyonların anatomik ve estetik bütünlüklerini koruduğu ve fonksiyon görmeye devam ettiği belirlenmiştir. Bununla birlikte direkt anterior kompozit restorasyonların uzun dönem klinik performansı; materyal özellikleri, adeziv protokol, uygulama tekniği, restorasyonun büyüklüğü, oklüzal yükler ve hastaya bağlı faktörlerden etkilenmektedir. Uzun dönem çalışmalarda başlıca başarısızlık nedenleri arasında kırık, renk değişikliği ve marjinal uyumsuzluk bildirilmiştir.[9] Bu nedenle sunulan kısa dönem sonuçların uzun dönem başarı göstergesi olarak değerlendirilmemesi ve hastaların düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir.

Bu olgu serisinin temel sınırlılıkları; hasta sayısının az olması, takip sürelerinin 4–9 ayla sınırlı kalması, kontrol grubunun bulunmaması ve restorasyonların standartlaştırılmış klinik değerlendirme kriterleriyle incelenmemiş olmasıdır. Bununla birlikte olgular, ortodontik ve restoratif tedavinin birlikte planlandığı genç hastalarda direkt kompozit rezin restorasyonların diş dokusunu koruyan ve klinik olarak uygulanabilir bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir.

Sonuç

Sunulan olgular, ortodontik tedavi sonrasında uygulanan direkt kompozit rezin restorasyonların kama lateral kesici dişlerin anatomik ve estetik rehabilitasyonunda diş dokusunu koruyan, konservatif ve uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Kısa dönem takiplerde restorasyonların estetik ve anatomik bütünlüklerini koruduğu gözlenmekle birlikte, klinik başarılarının değerlendirilmesi için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Hua F, He H, Ngan P, Bouzid W. Prevalence of peg-shaped maxillary permanent lateral incisors: A meta-analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2013;144(1):97-109. doi:10.1016/j.ajodo.2013.02.025

2. Izgi AD, Ayna E. Direct restorative treatment of peg-shaped maxillary lateral incisors with resin composite: A clinical report. J Prosthet Dent. 2005;93(6):526-529. doi:10.1016/j.prosdent.2005.03.016

3. Omeish N, Nassif A, Feghali S, Vi-Fane B, Bosco J. Esthetic and functional rehabilitation of peg-shaped maxillary lateral incisors: Practical recommendations. Clin Case Rep. 2022;10(3):e05507. doi:10.1002/ccr3.5507

4. Oehlers FAC. Dens invaginatus (dilated composite odontome). I. Variations of the invagination process and associated anterior crown forms. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1957;10(11):1204-1218. doi:10.1016/0030-4220(57)90077-4

5. Alani A, Bishop K. Dens invaginatus. Part 1: Classification, prevalence and aetiology. Int Endod J. 2008;41(12):1123-1136. doi:10.1111/j.1365-2591.2008.01468.x

6. Zou X, Zheng X, Liang Y, et al. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. Int J Oral Sci. 2024;16(1):23. doi:10.1038/s41368-024-00280-5

7. Wolff D, Frese C, Frankenberger R, et al. Direct composite restorations on permanent teeth in the anterior and posterior region—an evidence-based clinical practice guideline—Part 1: Indications for composite restorations. J Adhes Dent. 2024;26:185-200. doi:10.3290/j.jad.b5748881

8. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. J Periodontol. 1992;63(12):995-996. doi:10.1902/jop.1992.63.12.995

9. Shah YR, Shiraguppi VL, Deosarkar BA, Shelke UR. Long-term survival and reasons for failure in direct anterior composite restorations: A systematic review. J Conserv Dent. 2021;24(5):415-420. doi:10.4103/jcd.jcd_527_21

Presentation ID / Sunum No=188

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0007-1715-6350

Kök Kanal Tedavisi Sonrası Persistan Ağrı: Nonodontojenik Nedenlerin Tanınması ve Ayırıcı Tanı

Arş. Gör. Dt. Nagihan KARA ŞİMŞEK[1]

[1]Ordu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD.

Özet

Kök kanal tedavisi, odontojenik ağrının giderilmesinde etkili bir tedavi yaklaşımı olmakla birlikte, bazı hastalarda tedavi sonrasında ağrı devam edebilmektedir. Persistan ağrının varlığı her zaman devam eden endodontik patolojiyi göstermemektedir. Bu derlemenin amacı, kök kanal tedavisi sonrasında görülen persistan ağrının sıklığını, özellikle nonodontojenik nedenlerini ve ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken klinik özellikleri güncel literatür doğrultusunda değerlendirmektir. Bununla birlikte, persistan ağrı olgularının önemli bir bölümünde ağrının kaynağı odontojenik olmayabilir. Temporomandibular bozukluklara bağlı gelişen miyofasiyal ağrı, persistan idiopatik dentoalveolar ağrı ve posttravmatik trigeminal nöropatik ağrı bu tablolar arasında özellikle önem taşımaktadır. Klinik ve radyografik bulguların hastanın bildirdiği ağrıyı yeterince açıklayamaması, tekrarlayan dental girişimlere rağmen ağrının devam etmesi ve uyuşukluk, yanma, allodini veya hipoestezi gibi duyusal değişikliklerin eşlik etmesi tanının yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir. Bu nedenle, klinik ve radyografik bulgular ağrı yakınmasını yeterince açıklamıyorsa, yeniden kök kanal tedavisi, apikal cerrahi veya diş çekimi gibi ileri dental girişimler planlanmadan önce nonodontojenik ağrı olasılığı dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Endodonti, kök kanal tedavisi, persistan ağrı, nonodontojenik ağrı, orofasiyal ağrı

1. Giriş

Kök kanal tedavisinin temel amaçlarından biri pulpal ve periapikal hastalığın kontrol altına alınmasının yanı sıra hastanın odontojenik ağrısının ortadan kaldırılmasıdır. Bununla birlikte, başarılı görünen bir endodontik tedaviden sonra bazı hastalarda ağrı haftalar, aylar hatta daha uzun süre devam edebilmektedir [1,2]. Persistan ağrının varlığı klinisyen açısından önemli bir tanısal sorun oluşturur; çünkü ağrının kanal tedavili diş bölgesinde hissedilmesi, ağrının kaynağının mutlaka bu diş olduğu anlamına gelmez. Kanal tedavisi sonrasında devam eden ağrı odontojenik kökenli olabileceği gibi temporomandibular bozukluklar, persistan dentoalveolar ağrı ve diğer nonodontojenik durumlarla da ilişkili olabilir [3,4].

2026 yılında yayımlanan güncel sistematik derleme ve meta-analizde 16 çalışma değerlendirilmiş ve 15 çalışma meta-analize dahil edilmiştir. En az altı aylık takip süresine sahip çalışmaları birleştiren bu çalışmada, endodontik tedavi sonrasında persistan ağrının prevalansı yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir (%95 GA: %1–10). Bununla birlikte çalışmalar arasındaki heterojenlik oldukça yüksektir (I^2=%96);

dolayısıyla bu değer tüm hasta gruplarına değişmez bir prevalans olarak uygulanmamalıdır. Daha büyük örneklemli çalışmalarla yapılan duyarlılık analizinde prevalans yaklaşık %2'ye düşmüştür [5].

Bu bulgular, persistan ağrının sık karşılaşılan bir sonuç olmadığını, ancak hasta ve klinisyen açısından göz ardı edilemeyecek kadar önemli olduğunu göstermektedir. Asıl klinik problem ise persistan ağrının odontojenik ve nonodontojenik nedenlerinin birbirinden ayrılmasıdır.

2. Yöntem

Bu derleme çalışması kapsamda, kök kanal tedavisi sonrasında gelişen persistan ve nonodontojenik ağrıyı ele alan güncel sistematik derlemeler, meta-analizler ve klinik çalışmalar ile güncel orofasiyal ağrı sınıflandırmaları incelenmiştir. Elde edilen bulgular, ağrının etiyolojisi ve klinik ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmiştir.

3. Kök Kanal Tedavisi Sonrası Persistan Ağrının Boyutu

Persistan postendodontik ağrı yeni tanımlanmış bir problem değildir. Nixdorf ve ark.'nın 2010 tarihli sistematik derleme ve meta-analizinde, endodontik işlemden en az 6 ay sonra devam eden tüm nedenlere bağlı diş ağrısının sıklığı %5,3 olarak bildirilmiştir [1].

Aynı araştırma grubunun nonodontojenik ağrıya odaklanan ikinci meta-analizinde ise endodontik tedaviden sonra nonodontojenik persistan ağrının tahmini sıklığı %3,4 olarak bulunmuştur. Etiyolojinin odontojenik veya nonodontojenik olarak değerlendirilebildiği çalışmalardaki persistan ağrı olgularının %56'sı nonodontojenik olarak sınıflandırılmıştır [3].

Bu bulgular, 2026 yılında yayımlanan meta-analizde bildirilen yaklaşık %5'lik toplam persistan ağrı prevalansı ile genel olarak uyumludur [5]. Ancak çalışmaların ağrı tanımı, takip süresi ve hasta özellikleri bakımından heterojen olması, prevalans rakamlarının dikkatli yorumlanmasını gerektirir.

Dolayısıyla klinik açıdan temel mesaj, persistan ağrının sıklığından çok, ağrı geliştiğinde etiyolojisinin her zaman endodontik olmayabileceğinin göz önünde bulundurulmasıdır.

4. Odontojenik ve Nonodontojenik Ağrının Ayrımı

Tedavi sonrasında devam eden ağrıda öncelikle persistan veya yeni gelişmiş odontojenik nedenlerin dışlanması gerekir. Gözden kaçan kanal, yetersiz dezenfeksiyon, persistan apikal periodontitis, vertikal kök kırığı, restoratif veya periodontal sorunlar ve komşu dişteki patoloji değerlendirilmelidir. Ancak objektif klinik ve radyografik bulgular hastanın ağrısını açıklamıyorsa aynı dişe tekrar tekrar müdahale etmek yerine tanısal yaklaşım genişletilmelidir.

Nixdorf ve ark. kök kanal tedavisinden 6 ay sonra ağrısı bulunan hastaları endodontist ve orofasiyal ağrı uzmanı tarafından ayrıntılı olarak değerlendirmiştir. Klinik muayeneye katılan 19 hastanın yedisinde (%37) yalnızca odontojenik, sekizinde (%42) yalnızca nonodontojenik neden belirlenmiş; iki hastada (%11) ise odontojenik ve nonodontojenik nedenler birlikte bulunmuştur. Nonodontojenik tanı alan sekiz hastanın yedisinde ağrı temporomandibular bozukluk kaynaklı yansıyan ağrı olarak değerlendirilmiştir [4].

5. Temporomandibular Bozukluk ve Miyofasiyal Yansıyan Ağrı

Endodontistin karşılaşabileceği nonodontojenik diş ağrılarının en önemli gruplarından biri temporomandibular bozukluk ve özellikle kas kaynaklı yansıyan ağrıdır.

Miyofasiyal ağrıda ağrının algılandığı bölge ile gerçek kaynak aynı olmayabilir. Çiğneme kaslarındaki ağrı, hasta tarafından belirli bir dişe lokalize edilmiş diş ağrısı şeklinde algılanabilir. Güncel bir 2026 derlemesinde nonodontojenik diş ağrılarının miyofasiyal, nörovasküler, trigeminal nevraljik, sinonazal, sistemik ve diğer birçok kaynaktan gelişebileceği vurgulanmış, tanıda hastanın tanıdık ağrısının yeniden oluşturulmasının ve ağrı kaynağı ile ağrının hissedildiği bölgenin birbirinden ayrılmasının önemli olduğu belirtilmiştir [6].

Endodonti kliniğinden orofasiyal ağrı kliniğine yönlendirilen seçilmiş hastaların değerlendirildiği Erdogan ve ark.'nın çalışmasında, orofasiyal ağrı uzmanı tarafından değerlendirilen 35 hastanın %83'ünde nonodontojenik ağrı tanısı konmuş ve temporomandibular rahatsızlık (TMD) %54 ile en sık tanı olmuştur [7].

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, radyografik ve endodontik bulgularla açıklanamayan persistan diş ağrısında çiğneme kasları ve temporomandibular eklem değerlendirmesinin ihmal edilmemesi gerektiği görülmektedir.

6. Persistan İdiopatik Dentoalveolar Ağrı

Persistan idiopatik dentoalveolar ağrı (PIDAP), özellikle ağrıyı açıklayabilecek dental veya dentoalveolar bir patolojinin gösterilemediği hastalarda endodontistler açısından önemli bir ayırıcı tanı sorunudur.

Uluslararası Orofasiyal Ağrı Sınıflandırması'na (International Classification of Orofacial Pain—ICOP) göre PIDAP; genellikle tek taraflı olarak bir diş veya alveolar kemik bölgesinde hissedilen, nadiren birden fazla bölgede görülen ve başlangıcını açıklayabilecek belirgin bir nedensel olay bulunmaksızın ortaya çıkan persistan intraoral dentoalveolar ağrı olarak tanımlanmaktadır. Tanı kriterlerine göre ağrının üç aydan uzun süredir devam etmesi, günlük olarak tekrarlaması ve günde iki saatten uzun sürmesi gerekmektedir. Ayrıca ağrı genellikle derin, künt veya basınç benzeri bir nitelik taşımalı, klinik ve radyografik değerlendirmeler normal olmalı, lokal nedenler dışlanmalı ve ağrı başka bir ICOP tanısıyla açıklanamamalıdır [8]. Ağrının klinik özellikleri hastalar arasında değişkenlik gösterebilir. PIDAP çoğunlukla orta şiddette, derin, künt veya basınç benzeri bir ağrı şeklinde tanımlanmakla birlikte, bazı hastalarda yanma hissi de görülebilmektedir. Ağrı belirli bir dentoalveolar bölgede hissedilmesine karşın, hasta tarafından sınırları her zaman kesin olarak tanımlanamayabilir [9].

Bu noktada önemli bir terminolojik ve tanısal ayrım bulunmaktadır. Kanal tedavisi sonrasında devam eden ve odontojenik bir nedenle açıklanamayan her ağrı PIDAP olarak sınıflandırılmamalıdır. PIDAP tanısı, ağrının başlangıcını açıklayabilecek belirgin bir nedensel olayın bulunmamasını gerektirir. Buna karşılık ağrının endodontik işlem veya olası bir trigeminal sinir yaralanmasıyla zamansal olarak ilişkili olması, yaralanmayı izleyen altı ay içinde başlaması ve aynı nöroanatomik dağılımda hipestezi, hiperaljezi veya allodini gibi somatosensoriyel belirti ya da bulguların bulunması durumunda posttravmatik trigeminal nöropatik ağrı olasılığı değerlendirilmelidir [8,10,11].

Sanner ve arkadaşlarının ICOP ölçütlerini kullanarak gerçekleştirdikleri gözlemsel çalışmada, değerlendirilen 160 hastanın 78'i PIDAP tanı kriterlerini karşılamıştır. PIDAP tanısı alan hastaların %69'unda (54/78) ağrılı bölgede kanal dolgulu bir diş bulunduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, çalışmanın gözlemsel tasarımı nedeniyle bu ilişki, kanal tedavisinin PIDAP'a neden olduğunu göstermemektedir. Nitekim bazı olgularda ağrının kanal tedavisinden önce başladığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu ilişkinin, bazı hastalarda başlangıçtan itibaren mevcut olan nonodontojenik ağrının yanlışlıkla diş kaynaklı kabul edilmesi ve ağrıyı gidermek amacıyla kanal tedavisi uygulanmasıyla açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, kanal tedavisi sonrasında gelişen patofizyolojik değişikliklerin ağrının kronikleşmesine katkıda bulunabileceği olasılığının tamamen dışlanamayacağı da vurgulanmıştır [12].

7. Endodontik İşlemler Sonrası Trigeminal Sinir Yaralanması ve Posttravmatik Trigeminal Nöropatik Ağrı

Endodontik işlemlerle ilişkili nonodontojenik ağrının önemli nedenlerinden biri, periferik trigeminal sinir dallarının yaralanmasını takiben gelişebilen posttravmatik trigeminal nöropatik ağrıdır. Lokal anestezi uygulaması, apikal bölgenin ötesine uzanan enstrümantasyon veya dolgu materyali, endodontik cerrahi ve kimyasal irritasyon, trigeminal sinir yaralanmasıyla ilişkilendirilen olası mekanizmalar arasında yer almaktadır [8,11].

Uluslararası Orofasiyal Ağrı Sınıflandırması'na göre posttravmatik trigeminal nöropatik ağrı, mekanik, termal, kimyasal veya radyasyon kaynaklı periferik trigeminal sinir yaralanmasının ardından, nöroanatomik olarak uyumlu bir trigeminal dağılımda ortaya çıkan ve aynı bölgede somatosensoriyel belirti veya bulguların eşlik ettiği ağrı olarak tanımlanmaktadır. Tanı için ağrının yaralanmadan sonraki altı ay içinde başlaması, üç aydan uzun süredir devam etmesi veya tekrarlaması ve ilgili sinir lezyonunun klinik ya da yardımcı testlerle desteklenmesi gerekmektedir [8].

Endodontik işlemler sonrasında gelişen posttravmatik trigeminal nöropatiyle ilişkili bireysel özellikleri inceleyen 2025 tarihli sistematik derlemeye dokuz çalışma dahil edilmiştir. Olguların %67'sinin kadın olduğu belirlenmiştir (%95 güven aralığı: %63,3–70,5). Ayrıca anksiyete ve depresyon gibi psikolojik

komorbiditeler, önceden var olan kronik ağrı durumları, duyusal modülasyondaki değişiklikler ve özellikle mandibular molar bölgedeki endodontik işlemler potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, çalışma tasarımlarındaki heterojenlik ve sınırlı nicel veri nedeniyle alt grup analizleri gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle söz konusu değişkenler, doğrulanmış bağımsız prediktörlerden çok olası risk göstergeleri olarak değerlendirilmelidir [10].

Park ve arkadaşlarının 2024 tarihli retrospektif çalışmasında, endodontik işlemler sonrasında trigeminal sinir yaralanması gelişen 47 hasta değerlendirilmiştir. Olguların %72,3'ünde mandibular molar dişlerin etkilendiği ve %83'ünde inferior alveolar sinir tutulumunun bulunduğu bildirilmiştir. Hastaların %70,2'sinde hipoestezi ile birlikte disestezi saptanmıştır. Semptomlarında iyileşme gözlenen hastalarda ortalama sevk gecikmesi 8,6 hafta iken değişiklik görülmeyenlerde bu süre 44,1 haftadır. Daha kısa sevk gecikmesinin daha olumlu sonuçlarla ilişkili bulunması erken değerlendirmenin önemine işaret etmekle birlikte, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle bu ilişki nedensellik kanıtı olarak yorumlanmamalıdır [11].

Bu nedenle endodontik işlem sonrasında ortaya çıkan uyuşukluk, yanma, elektrik çarpması benzeri ağrı, disestezi, hipoestezi, hiperaljezi veya allodini gibi somatosensoriyel belirti ve bulgular, klasik inflamatuvar postoperatif ağrıdan ayrı değerlendirilmelidir. Bu hastalarda temel nörosensoriyel muayene yapılmalı ve trigeminal sinir yaralanması şüphesi bulunması durumunda hasta gecikmeden orofasiyal ağrı veya ilgili uzmanlık birimine yönlendirilmelidir [8,11].

8. Tanısal Yeniden Değerlendirme Ne Zaman Gereklidir?

Klinik açıdan temel soru, persistan ağrının hangi aşamada endodontik başarısızlık olarak değerlendirilmemesi ve tanının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğidir. Literatürde nonodontojenik etiyoloji açısından uyarıcı kabul edilen başlıca durumlar şunlardır [4,6,8,13]:

- Ağrının şiddeti veya özellikleri ile klinik ve radyografik bulgular arasında belirgin uyumsuzluk bulunması,
- Klinik ve radyografik olarak yeterli kök kanal tedavisi ve periapikal iyileşme bulgularına rağmen ağrının devam etmesi,
- Aynı bölgeye uygulanan yeniden kök kanal tedavisi veya diğer dental girişimlerin ağrının şiddetini ya da karakterini değiştirmemesi,
- Ağrının kesin olarak lokalize edilememesi, yayılım göstermesi veya komşu diş ve bölgelerde hissedilmesi,
- Çiğneme kaslarının palpasyonuyla hastanın bildiği "tanıdık diş ağrısının" yeniden oluşturulabilmesi,
- Yanma, elektriklenme, uyuşukluk, hipoestezi, hiperaljezi veya allodini gibi somatosensoriyel değişikliklerin bulunması,
- Ağrının süresi, tetikleyicileri veya klinik özelliklerinin beklenen odontojenik ağrı ile uyumlu olmaması.

2026 yılında yayımlanan retrospektif olgu serisinde, tedaviye yanıt vermeyen ve objektif dental patoloji saptanmayan altı seçilmiş hasta sistematik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Nihai veya en güçlü olası tanılar arasında PIDAP, lingual sinir yaralanması, trigeminal nevralji, trigeminal otonomik sefalalji ve miyofasiyal ağrı yer almıştır. Ortalama olarak tanı koyulmasındaki gecikme 17 ay olarak bulunmuştur. Çalışmanın yalnızca altı seçilmiş olguyu içermesi nedeniyle bulgular genellenebilir prevalans tahmini sunmamaktadır [13].

Uzun dönem bulgular da persistan ağrının klinik seyrinin ve etiyolojisinin değişken olduğunu göstermektedir. Kök kanal tedavisinden altı ay sonra persistan ağrısı bulunan 45 hastadan 27'sinin katıldığı yaklaşık 3,4 yıllık takipte, beş hastada (%19) ağrının devam ettiği belirlenmiştir. Hastaların %56'sında ise herhangi bir ek girişim uygulanmaksızın iyileşme meydana gelmiştir. Ayrıntılı tanısal değerlendirme yapılan hastalarda TMD veya baş ağrısı, persistan diş ağrısına eşlik eden ya da ağrıyı açıklayan durumlar arasında sık olarak saptanmıştır. Bu bulgular, kanal tedavisi sonrası persistan ağrının odontojenik, nonodontojenik veya karma etiyoloji gösterebileceğini desteklemektedir [2].

9. Sonuç

Kök kanal tedavisi sonrası persistan ağrı düşük sıklıkta görülmekle birlikte, tanı ve tedavi kararları bakımından klinik olarak önemli bir sorundur. Güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, endodontik tedaviden en az altı ay sonra bildirilen persistan ağrının birleştirilmiş prevalans tahmini %5 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı: %1–10) [5].

Persistan ağrının varlığı, endodontik tedavinin başarısız olduğunun doğrudan kanıtı değildir. TMD ile ilişkili miyofasiyal yansıyan ağrı, PIDAP, posttravmatik trigeminal nöropatik ağrı ve daha seyrek olarak diğer nörolojik veya orofasiyal ağrı bozuklukları, kanal tedavili bir dişten kaynaklandığı düşünülen ağrıyı taklit edebilir.

Bu nedenle klinik ve radyografik bulgular hastanın şikâyetini yeterince açıklamıyorsa yeniden kök kanal tedavisi, apikal cerrahi veya diş çekimi gibi geridönüşümsüz girişimler planlanmadan önce mevcut tanı gözden geçirilmeli, ağrının hissedildiği bölge ile gerçek kaynağının aynı olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir.

Kaynakça

1. Nixdorf DR, Moana-Filho EJ, Law AS, McGuire LA, Hodges JS, John MT. Frequency of Persistent Tooth Pain after Root Canal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Endod. 2010;36(2):224–30.
2. Daline IH, Nixdorf DR, Law AS, Pileggi R; National Dental Practice-Based Research Network Collaborative Group. 3-year outcome of patients with persistent pain after root canal treatment: the National Dental Practice-Based Research Network. *J Endod.* 2020;46(5):619–626.e2.
3. Nixdorf DR, Moana-Filho EJ, Law AS, McGuire LA, Hodges JS, John MT. Frequency of nonodontogenic pain after endodontic therapy: A systematic review and meta-analysis. J Endod. 2010;36(9):1494–8.
4. Nixdorf DR, Law AS, John MT, Sobieh RM, Kohli R, Nguyen RHN; National Dental PBRN Collaborative Group. Differential diagnoses for persistent pain after root canal treatment: a study in the National Dental Practice-based Research Network. *J Endod.* 2015;41(4):457–463.
5. Martins ED, Borges AFM, Leão LO, Araujo BMM, Stechman Neto J, Kowaltschuk TC, et al. Prevalence of persistent pain after endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Oral Sci.* 2026;25:e269272.
6. Thomas DC, Somaiya T, Ajayakumar A, Prabhakar V. Toothaches of Non-odontogenic Origin. Dent Clin North Am. 2026;70(1):209–24.
7. Erdogan O, Ramsey A, Uyanik JM, Gibbs JL, Burns LE. Outcomes of referrals from endodontic to orofacial pain specialists: A retrospective cohort study. Clin Exp Dent Res. 2022;8(1):457–63.
8. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia.* 2020;40(2):129–221.
9. Heir GM, Ananthan S, Kalladka M, Kuchukulla M, Renton T. Persistent Idiopathic Dentoalveolar Pain: Is It a Central Pain Disorder? Dent Clin North Am. 2023;67(1):71–83.
10. do Prado LGC, Godoi-Lopes J, Lopes-Olhê FC, Magri LV, Mazzi-Chaves JF. Individual risk factors associated with post-traumatic trigeminal neuropathy following endodontic procedures: a systematic review. *J Endod.* 2025;51(12):1727–1734.e1.
11. Park KJ, Choi E, Jung IY, Kim ST. Pharmacologic management of trigeminal nerve injury after endodontic treatment: A retrospective analysis. J Oral Rehabil. 2024;51(9):1737–47.
12. Sanner F, Sonntag D, Hambrock N, Zehnder M. Patients with persistent idiopathic dentoalveolar pain in dental practice. Int Endod J. 2022;55(3):231–9.

13. Chuang HC, Sato H, Kubota K, Kobayashi W. Diagnostic re-evaluation of non-odontogenic orofacial pain after treatment failure: a retrospective case series. *J Oral Facial Pain Headache.* 2026;40(3):93–104.

Presentation ID / Sunum No=189

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6052-0388

Palatal Destrüksiyon ile Ortaya Çıkan Mukoepidermoid Karsinom

Savaş ÖZARSLANTÜRK[1], Samet ÖZLÜGEDİK[2], Zeynep Hazan YILDIZ[3], Özge KAYA KORKMAZ[4],

[1] Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Gulhane Faculty of Dentistry, University of Health Sciences, Ankara, Turkiye

[2] Department of Otorhinolaryngology, Etlik City Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkiye

[3] Department of Periodontology, Gulhane Faculty of Dentistry, University of Health Sciences, Ankara, Turkiye

[4] Department of Pathology, Etlik City Hospital, Ankara, Turkiye

Özet

Giriş: Mukoepidermoid karsinom (MEK), tükürük bezlerinin en sık görülen malign tümörü olmakla birlikte minör tükürük bezlerinde, özellikle damak bölgesinde, nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgularının benign lezyonları taklit edebilmesi tanıda gecikmeye neden olabilmektedir. Bu olgu sunumunda, damakta ülserasyon ve kortikal kemik destrüksiyonu ile seyreden nadir bir MEK olgusunun klinik, radyografik ve histopatolojik bulgularının sunulması ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografinin (KIBT) tanısal katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Vaka Raporu: 60 yaşında, sigara veya alkol tüketimi öyküsü olmayan, ailesinde malign hastalık öyküsü bulunmayan ve sistemik hastalığı olmayan bir kadın hasta, yakın zamanda fark edilen ağrısız bir damak lezyonu ile başvurdu. Klinik muayenede, sol posterior palatal bölgede, merkezde rulo şeklinde ülserasyon ve çevresinde eritemli alan bulunan bir damak defekti tespit edildi. Lezyonun yaklaşık üç hafta boyunca iyileşmeden devam etmesi, minör tükürük bezi patolojisi şüphesini uyandırdı. Lezyonun boyutunu değerlendirmek ve olası kemik tutulumunu incelemek için konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) yapıldı. KIBT taramasının ardından, palatal kemiğin kortikal destrüksiyonuyla birlikte radyolüsen bir lezyon tespit edildi. Klinik ve radyografik muayene sonrasında, insizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik inceleme, düşük dereceli mukoepidermoid karsinom tanısını doğruladı. Hasta daha sonra ileri onkolojik değerlendirme ve tedavi için sevk edildi. Tartışma: Minör tükürük bezi maligniteleri, spesifik olmayan klinik özelliklerle ortaya çıkabilir ve inflamatuar lezyonları taklit ederek tanıyı geciktirebilir. KIBT görüntüleme kemik tutulumu hakkında değerli bilgiler sağlar ve klinik karar verme sürecine katkıda bulunur. Sonuç / Klinik Önemi: Kemik yıkımı ile birlikte uzun süreli damak lezyonları, tükürük bezi malignitesi şüphesini uyandırmalıdır. Diş hekimleri rutin ağız muayeneleri sırasında bu tür lezyonların erken teşhisinde ve uygun tedavinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar.

Anahtar Kelimeler: Mukoepidermoid karsinom, KIBT, malign tümör

Mucoepidermoid Carcinoma Presenting with Palatal Destruction

Abstarct

Introduction: Mucoepidermoid carcinoma (MEC) is the most common malignant tumor of the salivary glands; however, it rarely arises from minor salivary glands, particularly in the palatal region. Its clinical presentation may mimic benign lesions, potentially leading to delayed diagnosis. This case report aims to present the clinical, radiographic, and histopathological findings of a rare MEC of the palate associated with ulceration and cortical bone destruction and to discuss the diagnostic contribution of cone-beam computed tomography (CBCT). Case Report: A 60-year-old female patient, with no history of smoking or alcohol consumption, no family history of malignant disease, and no systemic illness, presented with a recently noticed, painless lesion on the palate. On clinical examination, a palatal defect was identified in the posterior left palatal region, presenting as a roll-shaped ulceration in the centre, surrounded by erythema. The persistence of the lesion without healing for approximately three weeks raised suspicion of a minor salivary gland pathology. Cone-beam computed tomography (CBCT) was performed to assess the extent of the lesion and evaluate potential osseous involvement. Following a CBCT scan, a radiolucent lesion accompanied by resorption of the palatal cortical bone was identified. Based on the clinical and radiographic findings, an incisional biopsy was performed. Histopathological examination confirmed the diagnosis of low-grade mucoepidermoid carcinoma. The patient was subsequently referred for further oncologic evaluation and management. Discussion: Minor salivary gland malignancies may present with nonspecific clinical features and may mimic inflammatory lesions, potentially delaying diagnosis. CBCT imaging provides valuable information regarding bone involvement and contributes to clinical decision-making. Conclusion / Clinical Significance: Long-standing palatal lesions accompanied by bone destruction should raise suspicion of salivary gland malignancy. Dentists play a critical role in the early diagnosis of such lesions during routine oral examinations and in determining the appropriate treatment.

Keywords: Mucoepidermoid carcinoma, CBCT, malignant tumor

GİRİŞ

Tükürük bezi tümörleri; parotis, submandibular ve sublingual bezler ile solunum ve sindirim sisteminin farklı bölgelerinde dağınık olarak bulunan yüzlerce minör tükürük bezini içeren geniş bir spektrumda ortaya çıkabilen, nispeten nadir görülen ve histopatolojik olarak oldukça heterojen bir tümör grubudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 sınıflandırmasına göre 30'dan fazla benign ve malign histopatolojik alt tip tanımlanmıştır. Tüm baş-boyun tümörlerinin yaklaşık %3-4'ünü oluşturan tükürük bezi tümörlerinin görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta olup olguların yaklaşık %80'i benign karakterdedir. Tüm malignitelerin %0,5'ten azını oluşturan tükürük bezi tümörleri arasında en sık görülen benign ve malign tümörler sırasıyla pleomorfik adenom ve mukoepidermoid karsinomdur[1-2].

Mukoepidermoid karsinom (MEK), tükürük bezlerinin en sık görülen malign tümörüdür. İlk kez 1945 yılında Stewart ve arkadaşları tarafından ayrı ve özgün bir patolojik antite olarak tanımlanmıştır[3]. Mukus salgılayan hücreler, epidermoid hücreler ve ara (intermediate) tip hücrelerden oluşan MEK, kistik yapılar ve solid hücre adacıkları oluşturabilen malign bir epitelyal tümördür[4]. Daha önce benign kabul edilen bazı epidermoid kökenli lezyonların metastaz yapabildiğinin gösterilmesi üzerine, günümüzde tüm mukoepidermoid tümörler karsinom olarak kabul edilmektedir[4]. Morfolojik ve sitolojik özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek dereceli tiplere ayrılır. Düşük dereceli neoplazmlar bile nüksedebilir ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapabilir[5]. Olguların önemli bir bölümü majör tükürük bezlerinde, özellikle parotis bezinde görülmekle birlikte; minör tükürük bezi tutulumunda en sık etkilenen bölge damaktır[6].

Minör tükürük bezi tümörleri, tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır[7,8]. Mandibulada maksillaya göre daha sık rastlanan hastalığın ortalama görülme yaşı 51-56 olarak bildirilmekte ve literatürde hafif bir kadın baskınlığı öne çıkmaktadır[8-10]. Maksillada nadir olarak

görülen MEK anatomik olarak büyük çoğunlukla sert-yumuşak damak bileşkesinde ve genellikle sert damak kemiğinin desteği altında ortaya çıkar[11].

MEK'nin klinik görünümü oldukça değişkendir. Olguların büyük bir kısmı aylar, hatta yıllar boyunca fark edilmeyen, ağrısız, yavaş büyüyen bir şişlik şeklinde seyrederken; bazı olgularda ağrı, ülserasyon veya kemik destrüksiyonuna bağlı semptomatik bulgular ön plana çıkabilmekte ve bu bulgular genellikle daha yüksek histolojik dereceli tümörlerle ilişkilendirilmektedir[12,13]. Bu klinik çok yönlülük, lezyonun; mukosel, minör tükürük bezinin benign tümörleri, nekrotizan sialometaplazi veya odontojenik enfeksiyonlar gibi çok daha sık görülen benign patolojilerle karıştırılmasına ve tanının gecikmesine yol açabilmektedir[14].

Histolojik derece (düşük, orta, yüksek), MEK'nin biyolojik davranışını ve prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Vakaların büyük çoğunluğunu oluşturan düşük dereceli tümörler yavaş büyümekte ve nadiren metastaz yapmaktadır. Yeterli cerrahi eksizyon, bu hastalarda iyi bir prognoz sağlanmasına olanak tanır. Yüksek dereceli tümörler ise daha agresif seyretmekte ve daha kötü prognoz göstermektedir[5]. Özellikle palatal bölgede görülen büyük hacimli tümörlerde radyolojik olarak kemik dokuda destrüksiyon izlendiyse parsiyel maksillektomi veya palatal fenestrasyon uygulanması önerilmektedir[5,8].

Görüntüleme yöntemleri; tümörün boyutunun, komşu anatomik yapılarla ilişkisinin ve özellikle kemik invazyonunun değerlendirilmesinde tanı ve tedavi planlamasına önemli katkı sağlamaktadır. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), çok kesitli bilgisayarlı tomografiye (BT) kıyasla daha düşük radyasyon dozu, daha kısa görüntüleme süresi ve daha düşük maliyet gibi avantajlar sunan, üç boyutlu değerlendirmeye olanak tanıyan bir yöntemdir. KIBT malign lezyonlarda kemik invazyonunun öngörülmesinde BT kadar güvenilir bulunmuştur[15,16].

Bu çalışmada, damakta ülserasyon, ülserin etrafında eritemli alan ve kortikal kemik destrüksiyonu ile ortaya çıkan, klinik olarak nadir görülen bir mukoepidermoid karsinom olgusu; klinik, radyografik ve histopatolojik bulgularıyla birlikte literatür eşliğinde sunulmakta ve KIBT'nin bu olgu grubundaki tanısal katkısı tartışılmaktadır.

VAKA RAPORU

Altmış yaşında, sigara ve alkol kullanım öyküsü bulunmayan, ailesinde malign hastalık öyküsü olmayan ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan kadın hasta, rutin dental tedaviler, eksik diş bölgelerine dental protez yaptırmak ve yakın zamanda fark ettiği ağrısız bir damak lezyonu şikâyetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan ekstra-oral muayenesinde;yüzünde bir asimetri, şişlik, kızarıklık veya konuşma bozukluğu saptanmadı. İntra-oral muayenede, sol posterior palatal, sert-yumuşak damak sınırına yakın bölgede ortasında rulo kenarlı (roll-shaped) ülserasyon ve çevresinde eritemli bir alan ile karakterize bir damak defekti saptandı. Palatal bölgede görülen lezyonun üç haftadır iyileşme göstermeksizin devam etmesi, minör tükürük bezi kaynaklı bir patoloji olabileceği şüphesini uyandırdı.

Lezyonun yayılımını ve olası kemik tutulumunu değerlendirmek amacıyla ilgili bölge KIBT ile görüntülendi. Yapılan KIBT incelemesinde, palatal kemiğin sol posterior bölgesinde kortikal kemikte destrüksiyon ile birlikte seyreden 19,4 x 14,4 x 9,6 mm ebatlarında radyolüsent bir alan izlendi. Klinik ve radyografik bulgular ışığında insizyonel biyopsi için Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniğine sevk edildi. KBB kliniğinde total eksizyonu yapılan lezyonun tıbbi patoloji laboratuvarında histopatolojik incelenmesi sonucunda "düşük dereceli mukoepidermoid karsinom" tanısı doğrulandı. Hasta ileri onkolojik değerlendirme ve tedavi planlaması amacıyla onkoloji kliniğine yönlendirildi.

TARTIŞMA

Mukoepidermoid karsinom, tükürük bezi tümörlerinin önemli bir bölümünü oluşturmakta ve minör tükürük bezi tutulumunda damak sık etkilenen bölge olarak öne çıkmaktadır[6,8,9]. Bildirilen olgu serilerinde kadın cinsiyet ve altıncı dekat baskın olmakla birlikte[9,10], sunulan olguda hastanın altmış yaşında olması, MEK'nin daha ileri yaş gruplarında da ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Nitekim literatürde 6-90 yaş arasında geniş bir dağılım bildirilmiştir[8,9].

MEK'nin klinik görünümü oldukça değişkendir ve bu durum tanısal zorluklara yol açabilmektedir. Olguların çoğu aylar hatta yıllar boyunca fark edilmeyen ağrısız bir şişlik şeklinde seyrederken, bazı

olgularda ülserasyon veya kemik destrüksiyonuna bağlı semptomatik bulgular ön plana çıkabilmektedir[12]. Thorat ve ark.[14], sert damakta iyileşmeyen bir ülser şeklinde ortaya çıkan düşük dereceli bir MEK olgusu bildirmiş ve bu tür lezyonlarda klinik görünümün non-spesifik olabileceğine dikkat çekmiştir. Sunulan olguda da lezyon, üç hafta boyunca iyileşmeyen rulo kenarlı, etrafı eritemli bir ülserasyon şeklinde ortaya çıkmıştır. Bu klinik benzerlik, uzun süreli iyileşmeyen damak ülserlerinin ayırıcı tanısında minör tükürük bezi malignitelerinin mutlaka akılda tutulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Görüntüleme yöntemleri, MEK'nin yayılımının ve kemik tutulumunun değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Konvansiyonel radyografiler, üç boyutlu bir nesnenin iki boyutlu görüntüsünü sunmaları nedeniyle anatomik yapıların süperpozisyonu gibi sınırlılıklar taşırken, KIBT kraniyofasiyal yapıların aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde üç boyutlu olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. KIBT'nin çok kesitli BT'ye kıyasla daha düşük radyasyon dozu, daha kısa görüntüleme süresi ve daha düşük maliyet gibi avantajları bulunmaktadır[15,16]. Ahmad ve ark.[15], KIBT ile elde edilen görüntülerin malign lezyonlarda kemik invazyonunu öngörmede çok kesitli BT kadar güvenilir olduğunu göstermiştir. Sunulan olguda da KIBT, palatal kortikal kemikteki destrüksiyonu ve lezyonun radyolüsent karakterini net bir şekilde ortaya koyarak insizyonel biyopsi kararının alınmasına ve ileri tedavi planlamasına katkı sağlamıştır.

Histolojik derece, MEK'nin tedavi yaklaşımını ve prognozunu belirleyen en önemli faktördür[17]. Düşük dereceli tümörlerde tedavinin temel amacı, cerrahi sınırların temiz olmasını sağlayacak yeterli genişlikte lokal eksizyon ile lezyonun lokal olarak kontrol altına alınmasıdır. Kemik rezeksiyonu ise ancak görüntüleme veya histopatolojik olarak invazyon kanıtı bulunan olgularda gerekli görülmektedir[7]. Eversole ve ark.nın[18] 17 olguluk serisinde, kemik yalnızca erozyon varlığında çıkarılmış ve bu yaklaşımla %100 iyileşme oranı bildirilmiştir. Bununla birlikte, sunulan olgudaki kortikal kemik destrüksiyonu, lezyonun lokal invaziv potansiyele sahip olabileceğini düşündürmekte olup bu bulgu, hastanın ileri onkolojik değerlendirmeye yönlendirilmesini destekleyen bir faktör olmuştur.

Sonuç olarak, damak bölgesindeki uzun süreli, iyileşmeyen ve kemik destrüksiyonu ile seyreden lezyonlar sıklıkla benign patolojilerle karıştırılsa da minör tükürük bezi malignitesi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Diş hekimleri rutin ağız muayeneleri sırasında bu tür lezyonların erken fark edilmesinde ve uygun görüntüleme yöntemleri ile histopatolojik doğrulama sürecinin başlatılmasında kilit bir rol üstlenmektedir.

SONUÇ ve KLİNİK ÖNEMİ

Mukoepidermoid karsinom, tükürük bezlerinin en sık görülen malign tümörü olup minör tükürük bezi tutulumunda damak bölgesi de etkilenen bölgelerdendir. Klinik görünümünün değişken ve çoğu zaman non-spesifik olması nedeniyle, özellikle uzun süreli iyileşmeyen ülserasyon veya kemik destrüksiyonu ile seyreden damak lezyonlarında ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. KIBT, düşük radyasyon dozu ve üç boyutlu değerlendirme imkânı sunması nedeniyle lezyonun yayılımının ve kemik tutulumunun belirlenmesinde, tanı ve tedavi planlamasına önemli katkı sağlayan değerli bir görüntüleme yöntemidir. Sunulan olgu, damakta kemik destrüksiyonu ile ortaya çıkan nadir bir mukoepidermoid karsinom vakası olarak, erken tanının ve multidisipliner yaklaşımın önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mengi E, Kara CO, Tümkaya F, Ardıç FN, Topuz B, Bir F. Salivary gland tumors: A 15-year experience of a university hospital in Turkey. North Clin Istanb. 2020;7(4):366-71.

2. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Textbook of Oral Pathology. 7th ed. New Delhi: Elsevier. 2012. p.235.

3. Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. Ann Surg. 1945;122:820-44

4. Sivapathasundharam B. Manual of Salivary Gland Disease. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. p.126-7.

5. Ellis GL, Auclair PL. Tumor of the Salivary Glands. In Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1996;155–175, 353–355.

6. Munhoz EA, et al. Atypical clinical manifestation of mucoepidermoid carcinoma in the palate. Gen Dent. 2009;57:e51-3.

7. Ord RA, Salama AR. Is it necessary to resect bone for low-grade mucoepidermoid carcinoma of the palate? Br J Oral Maxillofac Surg. 2012;50(8):712-4.

8. Moraes P, Pereira C, Almeida O, Perez D, Correa ME, Alves F. Paediatric intraoral mucoepidermoid carcinoma mimicking a bone lesion. Int J Paediatr Dent. 2007;17(2):151-4.

9. Martins TH, Bonardi JP, Stabile GA, Ito FA, Pereira-Stabile CL, Hochuli-Vieira E. Mucoepidermoid carcinoma of the hard palate in a young patient. J Craniofac Surg. 2016;27(7):e598-e599.

10. Young A, Okuyemi OT. Malignant Salivary Gland Tumors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan 12.

11. Kumar R, Natarajan S, Sneha KS, Chitra NS, Boaz K, Manaktala N. Oncocytes in mucoepidermoid carcinoma of the palate: diagnostic challenges. Case Rep Dent. 2017;2017:5741821.

12. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd ed. St Louis: Saunders; 2002. p.611-9.

13. Whaites E, Drage N. Essentials of Dental Radiography and Radiology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2013. p.235.

14. Thorat S, Nilesh K, Baad R, Patil P. Low-grade mucoepidermoid carcinoma of the hard palate presenting as non-healing ulcer: report and review. Int J Contemp Med Res. 2016;3:3543-5.

15. Ahmad M, Jenny J, Downie M. Application of cone beam computed tomography in oral and maxillofacial surgery. Aust Dent J. 2012;57:82-94.

16. Schulze D, Heiland M, Thurmann H, Adam G. Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography. Dentomaxillofac Radiol. 2004;33(2):83-6.

17. Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited. Adv Anat Pathol. 2006;13:293-307.

18. Eversole LR, Rovin S, Sabes WR. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: report of 17 cases with follow-up. J Oral Surg. 1972;30(2):107-12.

Presentation ID / Sunum No=190

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-0489-269X

Lokal Anestezinin Komplikasyonları Üzerine Yayınlanan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi (2020-2025)

Arş. Gör. Esma ARI [1*], Doç. Dr. Doğan Ilgaz KAYA [2], Doç. Dr. Elif Esra ÖZMEN ÜNÜVAR[3]

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Diş Hekimliği Fakültesi,

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, KARAMAN, TÜRKİYE[1,2,3]

Özet

Lokal anestezi, terapötik dental işlemler sırasında etkili ağrı kontrolü sağlayarak diş hekimliği uygulamalarının temel bileşenlerinden biridir. Bu çalışmada, diş hekimliğinde lokal anestezi ile ilişkili komplikasyonlara yönelik bilimsel literatürün bibliyometrik açıdan değerlendirilmesi; alandaki başlıca araştırma eğilimlerinin, etkili yazarların ve öne çıkan bilimsel kaynakların belirlenmesi amaçlanmıştır. Scopus veri tabanı kullanılarak bibliyometrik analiz gerçekleştirilmiştir. 2020–2025 yılları arasında lokal anestezi ve bununla ilişkili komplikasyonları konu alan yayınlar Biblioshiny aracılığıyla analiz edilmiştir. Bilimsel üretim; yıllık yayın eğilimleri, kaynaklar, yazarlar, anahtar kelimeler, atıf örüntüleri, yazar etkisi ve uluslararası iş birliği açısından değerlendirilmiştir. Toplam 369 doküman, 118 bilimsel kaynakta yayımlanmış ve bu çalışmalara 1627 yazar katkıda bulunmuştur. Yıllık büyüme oranı %15,16 olarak belirlenmiştir. Veri setinde 979 yazar anahtar kelimesi ve 12.304 referans kullanılmıştır. Ortalama atıf sayısı 4,58, ortalama ortak yazar sayısı ise 4,64 olarak belirlenmiş; uluslararası ortak yazarlık oranı %12,47 olarak saptanmıştır. En fazla makalenin *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (n = 25), bunu *Clinical Oral Investigations* (n = 12), *Journal of Oral and Maxillofacial Medicine* (n = 12) izlediği görülmüştür. Bu alanda bilimsel üretimi en yüksek ülke Hindistan olurken (n = 133), onu ABD (n = 105) ve Çin (n = 58) takip etmektedir. En sık kullanılan kelimelerin "human", "local anesthesia" ve "female" olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Lokal anestezi; komplikasyon; oral cerrahi; advers etkiler; diş hekimliği; bibliyometrik analiz

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF PUBLISHED STUDIES ON COMPLICATIONS OF LOCAL ANESTHESIA (2020-2025)

Abstract

Local anesthesia is a fundamental component of dental practice, providing effective pain control during therapeutic dental procedures. This study aims to bibliometrically evaluate the scientific literature on complications associated with local anesthesia in dentistry; to identify the main research trends, influential authors, and prominent scientific sources in the field. Bibliometric analysis was performed using the Scopus database. Publications on local anesthesia and related complications between 2020 and 2025 were analyzed via Biblioshiny. Scientific output was evaluated in terms of annual publication trends, sources, authors, keywords, citation patterns, author influence, and international collaboration. A total of 369 documents were published in 118 scientific sources, and 1627 authors contributed to these

studies. The annual growth rate was determined to be 15.16%. 979 author keywords and 12,304 references were used in the dataset. The average number of citations was determined to be 4.58, and the average number of co-authors was 4.64. The international co-authorship rate was determined to be 12.47%. The highest number of articles was found in *the Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (n = 25), followed by *Clinical Oral Investigations* (n = 12) and *Journal of Oral and Maxillofacial Medicine* (n = 12). The country with the highest scientific output in this field was India (n = 133), followed by the USA (n = 105) and China (n = 58). The most frequently used words were "human", "local anesthesia" and "female".

Keywords: Local anesthesia; complication; oral surgery; adverse effects; dentistry; bibliometric analysis

1. Giriş

Oral ve maksillofasiyal cerrahi; diş çekimi, gömülü üçüncü molarların çıkarılması, implant uygulamaları, kemik ve yumuşak doku cerrahisi ile ağız ve baş-boyun bölgesindeki çeşitli hastalıkların tedavisini kapsayan geniş bir alandır. Lokal anestezi ile ilişkili komplikasyonlar; uygulama bölgesinde gelişen ağrı, ödem, hematom, doku hasarı, mukozal lezyon, doku iskemisi ve iğne kırılması gibi lokal olaylardan parestezi, sinir hasarı, fasiyal paralizi ve geçici nörolojik bulgular gibi nörolojik tablolara kadar geniş bir yelpazede incelenmektedir. Ayrıca diplopi, pitozis ve görme bozuklukları gibi oküler komplikasyonlar ile alerjik reaksiyon, methemoglobinemi, sistemik toksisite ve psikojenik reaksiyonlar gibi sistemik durumlar da bildirilmiştir. [1] Bu işlemlerde lokal anestezi, ağrıyı azaltmak ve cerrahinin güvenli biçimde yapılmasını sağlamak için temel bir yöntemdir. Ancak anestezinin başarısı; hastanın anatomik özelliklerine, uygulayıcının deneyimine, hastanın kaygı düzeyine, enjeksiyon tekniğine ve kullanılan ilaca bağlı olarak değişebilir [2].

Lokal anestezikler içinde artikain ve lidokain en sık karşılaştırılan ilaçlardandır. Yapılan bir meta-analizde artikain, rutin dental işlemlerde lidokaine göre daha yüksek anestezi başarısı göstermiş; her iki ilacın da genel olarak güvenli olduğu bildirilmiştir [2]. Sağlanan veri setinde lokal anestezi, artikain, lidokain ve inferior alveolar sinir bloğu terimlerinin sık kullanılması, bu konuların güncel araştırmalarda önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Gömülü üçüncü molar cerrahisi de alanın başlıca çalışma konularındandır. Araştırmalarda ameliyat sonrası ağrı ve ödem, kortikosteroid ve ağrı kesici kullanımı, hasta kaygısı ve cerrahi konfor ele alınmıştır [4,6,7]. Bibliyometrik analizler, bir bilim alanındaki yayın sayısını, atıf düzeyini ve öne çıkan araştırma konularını birlikte değerlendirmeye yardımcı olur. Bu çalışmada, sağlanan Scopus verileri kullanılarak yayın yılları, belge türleri, dergiler, atıflar ve yazar anahtar kelimeleri tanımlayıcı olarak incelenmiştir.

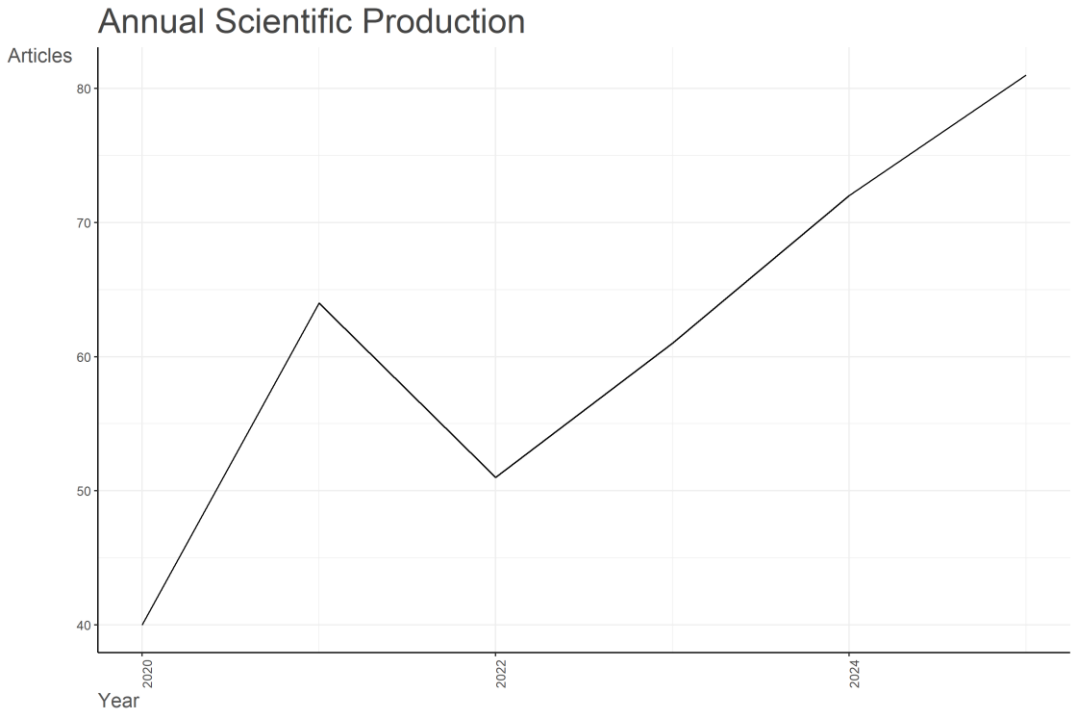
2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, tanımlayıcı ve retrospektif bir bibliyometrik analizdir. Gerçekleştirilen bibliyometrik analizde veri kaynağı olarak Scopus veri tabanı tercih edilmiştir. Güncel karşılaştırmalı çalışmalar, Scopus'un tıp ve yaşam bilimleri alanında Web of Science (WoS) gibi diğer büyük veri tabanlarına kıyasla daha fazla yerel ve uluslararası dergiyi kapsadığını ve bu sayede bibliyometrik haritalandırmalarda daha temsil edici sonuçlar sunduğunu doğrulamaktadır [5]. Scopus, çalışmanın amaçlarına ulaşmak için uygun ve güvenilir bir veri kaynağı olarak değerlendirilmiştir. Tarama işlemi Ağustos 2026'da gerçekleştirilmiş olup 2020–2025 yılları arasındaki dönemi kapsamaktadır. Tarama stratejisinde, konunun cerrahi boyutunu tam olarak kapsayabilmek için şu anahtar kelime dizisi kullanılmıştır: TITLE-ABS-KEY(("local anesthesia") AND ("oral surgery" OR dentistry) AND (complication OR "adverse effect")). Bu arama sonucunda elde edilen veriler, bibliyometrik yazılımlarla uyumlu CSV formatında dışa aktarılmıştır. Analiz sürecinde doküman türü olarak makaleler, derlemeler ve kitap bölümleri dâhil edilmiştir. Dil sınırlaması olarak İngilizce yayımlanmış dokümanlar seçilmiştir. Filtreleme sonucunda toplam 369 doküman elde edilmiştir. Elde edilen ham verilerin görselleştirilmesi ve istatistiksel analizi için R programlama dili tabanlı, açık kaynaklı Bibliometrix 5.0 yazılımı ve bu yazılımın web arayüzü olan Biblioshiny kullanılmıştır [8]. Bu çalışmada veri analizi için tercih edilen R tabanlı Bibliometrix ve Biblioshiny yazılımları, diş hekimliğinin farklı uzmanlık alanlarında

gerçekleştirilen güncel bibliyometrik çalışmalarda da güvenilir araçlar olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır[22].

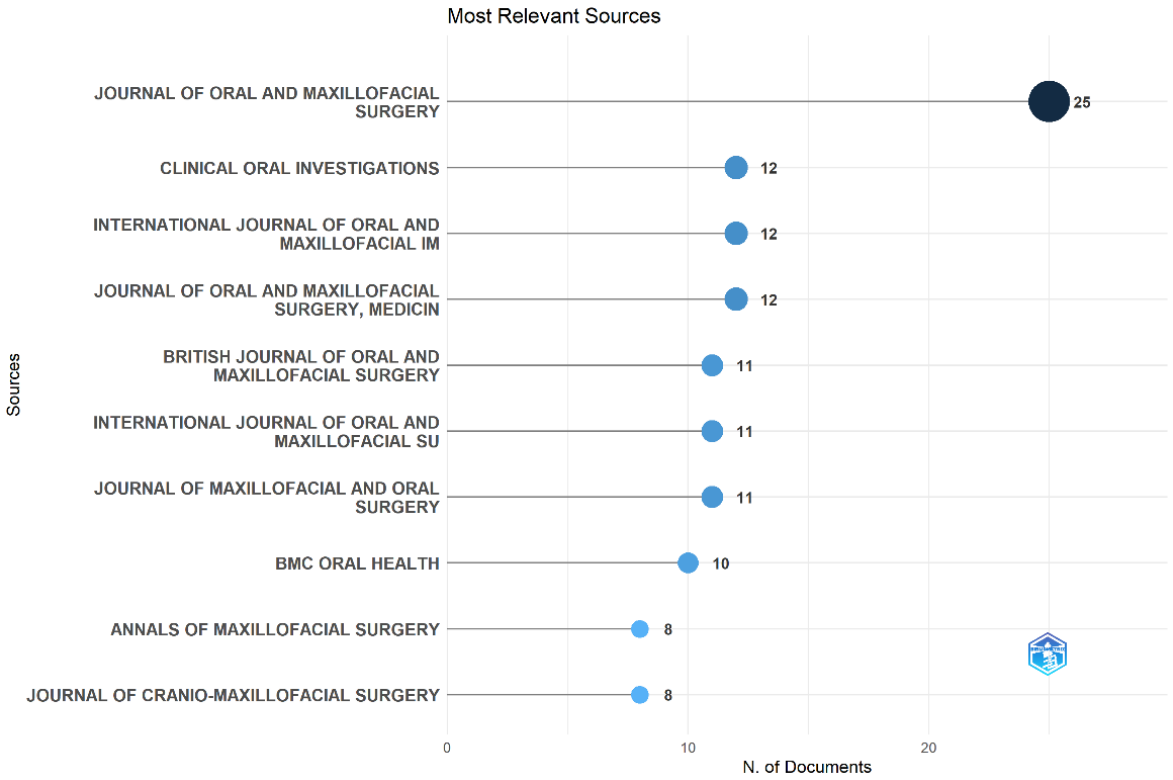
3. Bulgular

2020–2025 yılları arasında lokal anestezi ve bununla ilişkili komplikasyonları konu alan yayınlar Biblioshiny aracılığıyla analiz edilmiştir. Bilimsel üretim; yıllık yayın eğilimleri, kaynaklar, yazarlar, anahtar kelimeler, atıf örüntüleri, yazar etkisi ve uluslararası iş birliği açısından değerlendirilmiştir. Toplam 369 doküman, 118 bilimsel kaynakta yayımlanmış ve bu çalışmalara 1627 yazar katkıda bulunmuştur. Yıllık büyüme oranı %15,16 olarak belirlenmiştir. Veri setinde 979 yazar anahtar kelimesi ve 12.304 referans kullanılmıştır. Ortalama atıf sayısı 4,58, ortalama ortak yazar sayısı ise 4,64 olarak belirlenmiş; uluslararası ortak yazarlık oranı %12,47 olarak saptanmıştır.



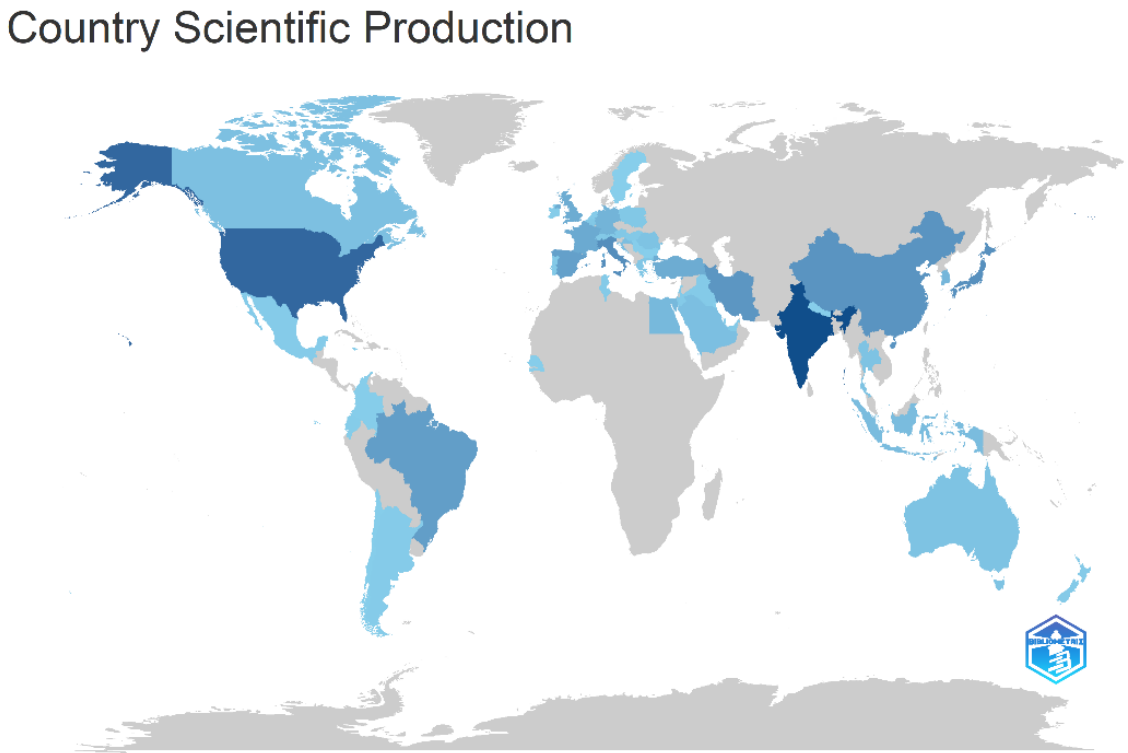
Şekil 1. Yıllara göre bilimsel yayın üretimi (2020-2025)

En fazla makalenin *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* dergisinde yayımlandığı (n = 25), bunu *Clinical Oral Investigations* (n = 12) ve *Journal of Oral and Maxillofacial Medicine* (n = 12) dergilerinin izlediği görülmüştür.



Şekil 2. Alanla en ilgili kaynaklar

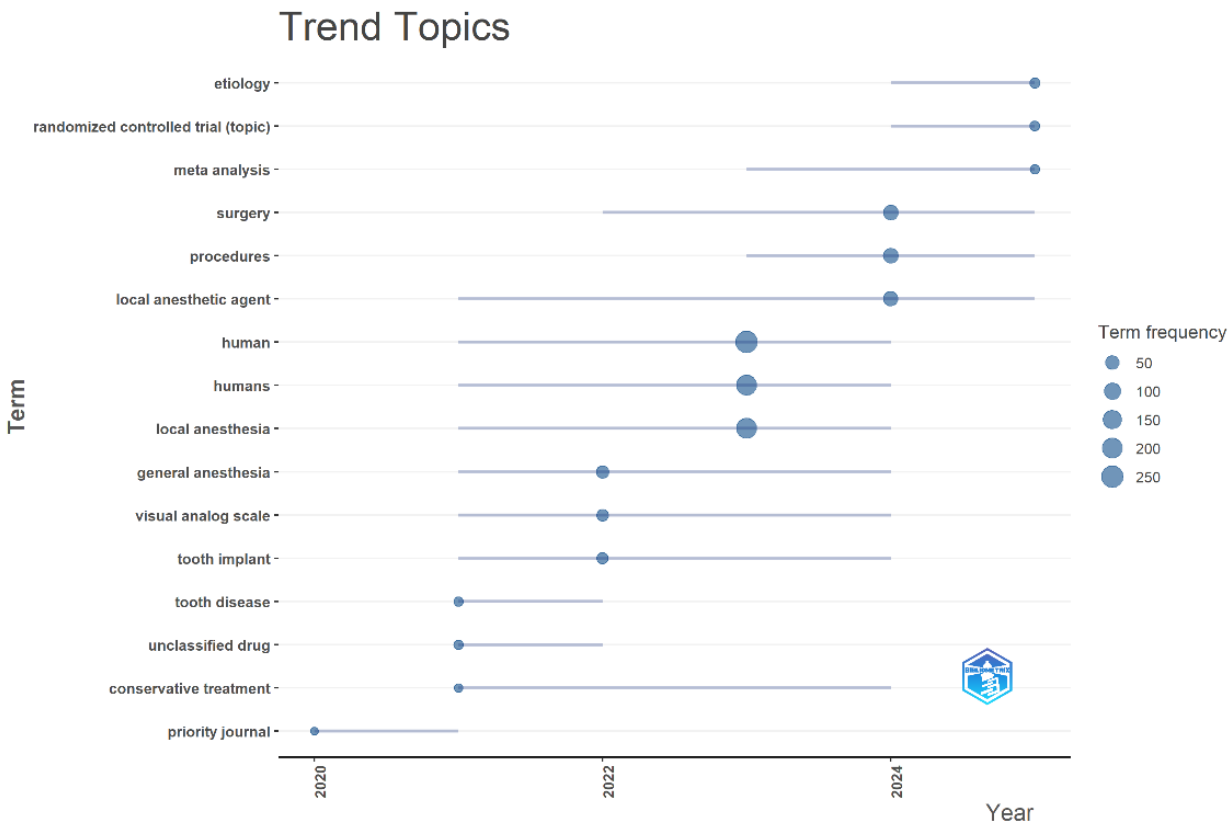
Bu alanda bilimsel üretimi en yüksek ülke Hindistan olurken (n = 133), onu ABD (n = 105) ve Çin (n = 58) takip etmektedir. Türkiye ise 34 yayınla sıralamada yer almıştır.



Şekil 3. Ülkelerin bilimsel üretimi

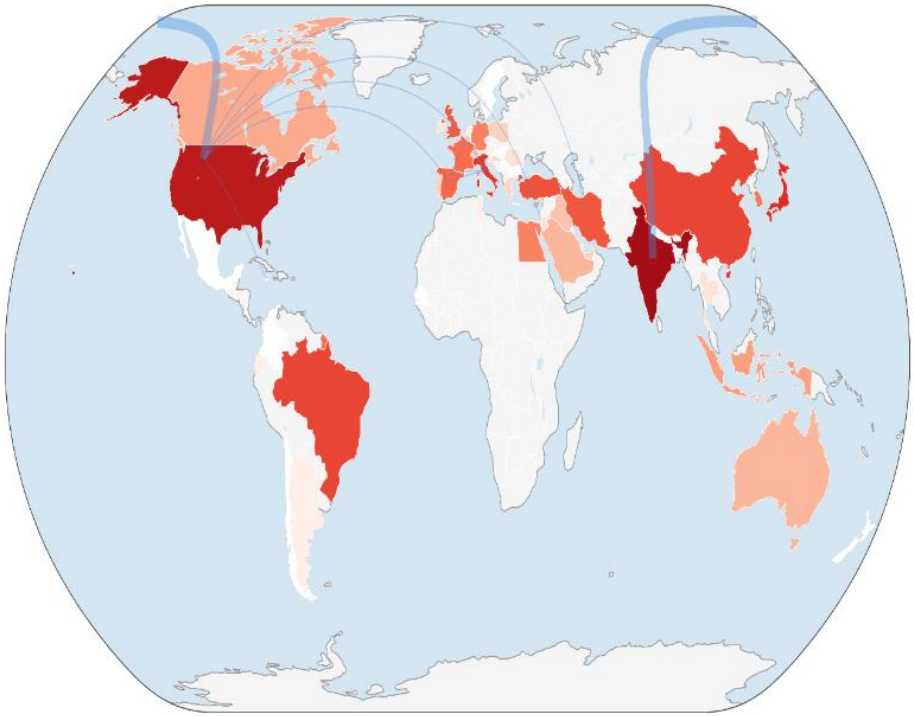


Şekil 4. En sık kullanılan kelimelerin bulut gösterimi



Şekil 5. Trend konular

2021–2023 yılları arasında ‘human’ (251) ve ‘local anesthesia’ (194) terimleri öne çıkarken, 2024 yılında ‘surgery’ (69) terimi öne çıkmıştır.



Şekil 6. Uluslararası Ortak Yazarlık Oranı

Uluslararası ortak yazarlık oranı %12,47 olarak saptanmıştır.

4. Tartışma

Bu bibliyometrik analiz, 2020–2025 lokal anestezi ve ilişkili komplikasyonların alanındaki yayınların niceliksel olarak arttığını göstermiştir. Yayın sayısının 2020'de 40'tan 2025'te 81'e yükselmesi, alanın üretim kapasitesindeki artışa işaret etmektedir. Buna karşılık, 2025 yılında ortalama atıf sayısının düşük olması, bu yayınların değerlendirme için daha kısa bir süreye sahip olmasıyla açıklanabilir. Bu nedenle yıllar arasındaki atıf karşılaştırmalarında yayın yılı dikkate alınmalıdır.

Oral ve maksillafasiyal cerrahi derlemelerinde anestezi başarısının yalnızca kullanılan ilaca değil; enjeksiyon tekniğine, anatomik farklılıklara, uygulayıcı deneyimine ve hastanın psikolojik durumuna da bağlı olduğu vurgulanmaktadır.[2] Veri kümesinde lokal anestezi, inferior alveolar sinir bloğu, artikain ve lidokain terimlerinin sık kullanılması, bu konuların araştırmalarda önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Artikain ve lidokain karşılaştırmaları, alanın öne çıkan araştırma konularından biridir. Veri kümesinde, 2024 yılında artikain ve lidokain kullanımını inferior alveolar sinir bloğu sonrasında gelişen nörosensör bozukluklar açısından karşılaştıran çift kör randomize bir çalışma da bulunmaktadır.[11] Bu bulgu, araştırmaların yalnızca etkinliğe değil, güvenlik ve nörosensör sonuçlara da odaklandığını göstermektedir.

Üçüncü molar cerrahisi, ağrı ve ödemin sık incelendiği başlıca işlem türlerinden biridir. Ağrı yönetimi yalnızca ilaç tedavileriyle sınırlı kalmamış; sanal gerçeklik ve müzik terapisi gibi hasta merkezli yöntemler de araştırılmıştır.[3] Bu durum, oral cerrahi araştırmalarında klinik sonuçların yanı sıra hasta deneyimi, anksiyete ve perioperatif konforun da önem kazandığını göstermektedir. İmplantoloji ve rejeneratif cerrahi,

veri kümesindeki diğer önemli tematik alanlardır. Maksiller mini implant üstü protezlerin beş yıllık klinik sonuçları[12], zigomatik implantların dinamik navigasyonla flepsiz yerleştirilmesi[13] ve maksiller sinüs liftinde konsantre büyüme faktörünün olası katkıları[9]; dijital planlama, uzun dönem takip ve biyolojik destekleyici yöntemlerin alan gündeminde olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların yöntemleri ve değerlendirdikleri sonuçlar farklı olduğundan, bibliyometrik görünürlük

klinik etkinlik kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. Antikoagülan kullanan hastalarda dentoalveoler cerrahi sonrası kanama riski,[10] inferior alveolar sinir bloğu sırasında iğne kırılması[14] ve lokal anestezi sonrası nadir nörolojik komplikasyonlar üzerine yapılan çalışmalar, düşük sıklıklı ancak klinik açıdan önemli olayların da literatürde yer aldığını göstermektedir.

Veri kümesindeki bazı anahtar kelimeler aynı kavramın farklı yazım biçimlerini içermektedir. Örneğin "local anesthesia" ve "local anaesthesia" aynı kavramsal alanı ifade etmektedir. Bu terimler birleştirilseydi lokal anestezi temasının toplam frekansı 55'e ulaşacaktı. Benzer şekilde "dental implant" ve "dental implants" ile "anesthesia" ve "anaesthesia" terimleri de ayrı değerlendirilmiştir. Bu nedenle mevcut frekanslar, ham veri sözlüğüne dayalı ve temkinli değerler olarak yorumlanmalıdır.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, Scopus arama sorgusu, arama tarihi, dahil etme ve dışlama ölçütleri ile olası yinelenen kayıtların nasıl ele alındığı dosyada belirtilmemiştir. Ayrıca atıf sayıları, veri dışa aktarımının yapıldığı tarihe bağlıdır ve zaman içinde değişebilir. Yalnızca Scopus kayıtlarının kullanılması, PubMed, Web of Science veya Embase'de yer alan ancak Scopus'ta indekslenmeyen çalışmaların değerlendirme dışında kalmasına yol açmış olabilir. Son olarak, kurum ve atıf ağı analizleri ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Bu sınırlılıklar nedeniyle sonuçlar, tüm oral ve maksillofasiyal cerrahi literatürüne doğrudan genellenmemelidir.

5. Sonuç

2020–2025 dönemine ait 369 dokümanın incelendiği bu bibliyometrik analizde, lokal anestezi ve ilişkili komplikasyonlar literatüründe belirgin bir yayın artışı saptanmıştır. Literatürün ana temaları lokal anestezi ağrı ve anksiyete yönetimi, inferior alveolar sinir bloğu, üçüncü molar cerrahisi, implantoloji ve perioperatif güvenliktir. Artikain ve lidokain karşılaştırmaları ile üçüncü molar cerrahisinde analjezi ve hasta konforu araştırmaları yüksek atıf görünürlüğüne sahiptir.

Bulgular, alanın klinik etkinlik kadar hasta merkezli sonuçlara, dijital cerrahi planlamaya ve komplikasyonların önlenmesine yöneldiğini göstermektedir. Gelecekteki bibliyometrik çalışmaların arama stratejisini açık biçimde raporlaması, eşanlamlı terimleri standartlaştırması, yayın yaşına göre normalize edilmiş atıf ölçütleri kullanması ve ortak yazarlık ile tematik ağ analizlerini eklemesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Ghafoor, H., Haroon, S., & Atique, S. (2023). Neurological complications of local anesthesia in dentistry: A review. Cureus, 15(12), Article e50790.

2. Martin, E., Nimmo, A., Lee, A., & Jennings, E. (2021). Articaine in dentistry: An overview of the evidence and meta-analysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment. BDJ Open, 7(1), Article 27.

3. Sorribes De Ramón, L. A., Ferrández Martínez, A. F., García Carricondo, A. R., Espín Gálvez, F., & Alarcón Rodríguez, R. (2023). Effect of virtual reality and music therapy on anxiety and perioperative pain in surgical extraction of impacted third molars. The Journal of the American Dental Association, 154(3), 206–214.

4. Lau, A. A. L., De Silva, R. K., Thomson, M., De Silva, H., & Tong, D. (2021). Third molar surgery outcomes: A randomized clinical trial comparing submucosal and intravenous dexamethasone. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 79(2), 295–304.

5. AlRyalat, S. A. S., Malkawi, L. W., & Momani, S. M. (2019). Comparing bibliometric analysis using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Journal of Visualized Experiments, (152), Article e58494.

6. K, P. K., & R, B. (2021). Evaluation and comparison of anti-inflammatory properties of ibuprofen using two drug delivery systems after third molar surgery. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 59(2), 191–196.

7. Xie, L., Yang, R. T., Lv, K., Zhou, H. H., & Li, Z. (2020). Comparison of low pre-emptive oral doses of celecoxib versus acetaminophen for postoperative pain management after third molar surgery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 78(1), 75.e1–75.e6.

8. Aria, M., & Cuccurullo, C. (2017). bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. Journal of Informetrics, 11(4), 959–975.

9. Adalı, E., Yüce, M. O., Günbay, T., & Günbay, S. (2021). Does concentrated growth factor used with allografts in maxillary sinus lifting have adjunctive benefits? Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 79(1), 98–108.

10. Bajkin, B. V., Tadic, A. J., Komsic, J. J., & Vuckovic, B. A. (2024). Risk of dentoalveolar surgery postoperative bleeding in patients taking direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 52(6), 772–777.

11. Tabrizi, R., Mazidi, A., Sharifzadeh, H., Khanzadeh, H., & Azadi, A. (2024). Occurrence of neurosensory disturbance after the use of articaine and lidocaine in the inferior alveolar nerve block. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 62(7), 637–641.

12. Van Doorne, L., Vandeweghe, S., Matthys, C., Vermeersch, H., Bronkhorst, E., Meijer, G., & De Bruyn, H. (2023). Five years clinical outcome of maxillary mini dental implant overdenture treatment: A prospective multicenter clinical cohort study. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 25(5), 829–839.

13. Bhalerao, A., Marimuthu, M., Wahab, A., & Ayoub, A. (2023). Flapless placement of zygomatic implants using dynamic navigation: An innovative technical note. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 61(2), 136–140.

14. Dilworth, D., Byrne, H., & Kearns, G. (2022). Broken needle: A rare complication of inferior alveolar nerve block. British Dental Journal, 233(8), 621–624.

15. Tsunoda, N., Kawai, T., Obara, M., Suzuki, S., Miyamoto, I., Takeda, Y., & Yamada, H. (2021). Analysis of effects and indications of cryosurgery for oral mucoceles. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, 122(3), 267–272.

16. Braud, A., & Boucher, Y. (2020). Taste disorder's management: A systematic review. Clinical Oral Investigations, 24(6), 1889–1908.

17. Abramovitz, I., Palmon, A., Levy, D., Karabucak, B., Kot-Limon, N., Shay, B., Kolokythas, A., & Almoznino, G. (2020). Dental care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: Operatory considerations and clinical aspects. Quintessence International, 51(5), 418–429.

18. Werner, N., Heck, K., Walter, E., Ern, C., Bumm, C. V., & Folwaczny, M. (2024). Probing pocket depth reduction after non-surgical periodontal therapy: Tooth-related factors. Journal of Periodontology, 95(1), 29–39.

19. Stuepp, R. T., Cabral Fernandes, L. G., Melo, G., Modolo, F., & Ferrari, H. J. (2021). Anesthetic efficacy of an alternative inferior alveolar nerve block technique using an extra-short needle. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 79(5), 1025.e1–1025.e8.

20. Wong, G., Apthorpe, H. C., Ruiz, K., & Nanayakkara, S. (2020). A tale of two teaching methods: Students' clinical perspectives on administering dental local anesthetics. Journal of Dental Education, 84(2), 166–175.

21. Centre for Science and Technology Studies, Leiden University. (n.d.). VOSviewer: Visualizing scientific landscapes. https://www.vosviewer.com

22. Özmen, E. E., & Ünüvar, B. S. (2025). Temporomandibular eklem disfonksiyonunda egzersiz ile ilgili makalelerin bibliyometrik incelenmesi. Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 31(2), 165–172.

Presentation ID / Sunum No=213

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0230-2294

İmplant Üzeri Dijital Ölçülerde Yatay Tarama Bayraklarının Kullanımı: Güncel Literatürün Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Fatma Güneş[1]

[1]Ramazan Arslan Ağız Diş Sağlığı Polikliniği

Özet

İmplant destekli protetik restorasyonlarda intraoral tarayıcıların kullanımı, dijital iş akışının gelişmesiyle birlikte giderek yaygınlaşmaktadır. Bununla birlikte özellikle tam ark implant destekli restorasyonlarda, tarama alanının genişlemesi ve implantlar arasındaki mesafenin artması görüntü birleştirme hatalarına ve kümülatif sapmalara neden olabilmektedir. Bu durum, implantların üç boyutlu konumlarının dijital ortama doğru şekilde aktarılmasını güçleştirebilmektedir. Bu nedenle son yıllarda, dijital ölçü sırasında tarama doğruluğunu artırmak amacıyla farklı geometrik tasarımlara sahip tarama gövdeleri ve yatay tarama bayrakları geliştirilmiştir. Bu derlemenin amacı, implant üzeri dijital ölçülerde kullanılan yatay tarama bayraklarının tasarım özelliklerini ve dijital ölçü doğruluğu üzerindeki etkilerini güncel literatür doğrultusunda değerlendirmektir. Mevcut çalışmalar, yatay yönlendirilmiş tarama gövdelerinin özellikle çoklu ve tam ark implant vakalarında daha geniş bir geometrik referans alanı oluşturarak tarama verilerinin eşleştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Yatay tasarımların, konvansiyonel dikey tarama gövdelerine kıyasla bazı koşullarda daha yüksek doğruluk sağlayabildiği ve uzun tarama mesafelerinde oluşabilecek kümülatif hataların azaltılmasına yardımcı olabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte dijital ölçü doğruluğunun yalnızca tarama gövdesinin tasarımından etkilenmediği; kullanılan intraoral tarayıcı, tarama stratejisi, implant sayısı ve dağılımı, implantlar arası mesafe ve operatör deneyiminin de önemli rol oynadığı görülmektedir. Güncel literatürde yatay tarama gövdeleri ve yardımcı geometrik stabilizasyon yöntemlerinin özellikle tam ark implant taramalarında doğruluğu artırabileceğine ilişkin bulgular bulunmakla birlikte, çalışmaların büyük bölümünün laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiş olması klinik sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Yakın zamanda yayımlanan klinik bir çalışmada da yönlendirilmiş yatay tarama gövdeleri ile elde edilen tam ark dijital ölçümlerin klinik olarak kabul edilebilir doğrulukta olduğu, ancak laboratuvar taramalarına kıyasla bazı doğruluk parametrelerinde daha yüksek sapmalar görülebildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, yatay tarama bayrakları özellikle tam ark implant destekli restorasyonlarda dijital ölçü doğruluğunun geliştirilmesi açısından umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte farklı tasarımların, intraoral tarayıcıların ve tarama protokollerinin klinik koşullarda karşılaştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dijital Ölçü, Dental İmplant, İntraoral Tarayıcı, Yatay Tarama Bayrağı, Scan Body

The Use of Horizontal Scan Flags in Implant Digital Impressions: A Review of the Current Literature

Abstract

The use of intraoral scanners in implant-supported prosthetic restorations has become increasingly widespread with the development of digital workflows. However, particularly in full-arch implant-supported restorations, increased scanning areas and interimplant distances may lead to image stitching errors and cumulative deviations, potentially compromising the accurate transfer of implant positions to the digital environment. Therefore, scan bodies with different geometric designs, including horizontal scan flags, have been developed to improve scanning accuracy. The aim of this review is to evaluate the design characteristics of horizontal scan flags used for implant digital impressions and their effects on scanning accuracy based on the current literature. Existing studies suggest that horizontally oriented scan bodies may provide a larger geometric reference area and facilitate the alignment of scanning data, particularly in multiple-implant and full-arch cases. Compared with conventional vertically oriented scan bodies, horizontal designs have been reported to provide improved accuracy under certain conditions and may help reduce cumulative errors associated with long scanning distances. However, digital impression accuracy is also influenced by several factors, including the intraoral scanner, scanning strategy, number and distribution of implants, interimplant distance, and operator experience. Although current evidence suggests that horizontal scan bodies and auxiliary geometric stabilization strategies may improve the accuracy of full-arch implant scans, most available studies have been conducted under in vitro conditions, limiting the generalizability of their findings to clinical practice. Recent clinical evidence has also demonstrated clinically acceptable accuracy with guided horizontal scan bodies, although some accuracy parameters may show greater deviations compared with laboratory scans. In conclusion, horizontal scan flags represent a promising approach for improving digital impression accuracy, particularly in full-arch implant-supported restorations. Further clinical studies are needed to compare different scan body designs, intraoral scanners, and scanning protocols under standardized clinical conditions.

Keywords: Digital Impression, Dental Implant, Intraoral Scanner, Horizontal Scan Flag, Scan Body

GİRİŞ

Dijital diş hekimliğindeki gelişmeler, implant destekli protetik restorasyonlarda tanı, planlama, ölçü, tasarım ve üretim basamaklarının önemli bölümünün dijital ortamda yürütülmesine olanak sağlamıştır. İntraoral tarayıcılar (IOS), konvansiyonel elastomerik ölçü yöntemlerine alternatif olarak ölçü materyali ve fiziksel model üretimine bağlı bazı hataları azaltabilmekte, klinik-laboratuvar iletişimini hızlandırabilmekte ve hasta konforunu artırabilmektedir. Bununla birlikte tam ark implant rehabilitasyonları, dijital ölçü açısından tek diş veya kısa ark vakalarından daha zor bir klinik senaryo oluşturmaktadır.[1,2]

İmplant dijital ölçüsünde amaç, yalnızca ark ve yumuşak dokuların yüzey morfolojisini kaydetmek değildir. İmplant veya multi-unit abutmentların üç boyutlu konumlarının ve açısal ilişkilerinin bilgisayar destekli tasarım yazılımına yeterli doğrulukla aktarılması gerekir. Bu aktarım, implanta ya da abutmenta bağlanan implant tarama gövdelerinin yüzeylerinin taranması ve elde edilen geometri ile CAD kütüphanesindeki karşılığının eşleştirilmesi yoluyla gerçekleştirilir. Tarama gövdesinin dijital modelde yanlış konumlandırılması, özellikle rijit tam ark üst yapılarda pasif uyumu etkileyebilecek lineer ve açısal sapmalara dönüşebilir.[1,4]

Tamamen dişsiz arkta doğal dişler tarafından sağlanan belirgin anatomik referansların bulunmaması, geniş ve birbirine benzeyen mukoza yüzeyleri, implantlar arasındaki uzun boşluklar ve geleneksel tarama gövdelerinin birbirinden bağımsız dikey yapılar şeklinde yer alması dijital kaydın güçlüklerini artırmaktadır. IOS sistemleri arkı tek bir görüntüyle kaydetmez; ardışık görüntüler veya video kareleri

ortak yüzey özellikleri üzerinden yazılımsal olarak birleştirilir. Bu nedenle her eşleştirme basamağında ortaya çıkan küçük hatalar tarama yolu uzadıkça kümülatif hale gelebilir.[1,3,4]

Bu problemin azaltılması için tarama gövdelerinin splintlenmesi, yapay referans noktaları eklenmesi, yardımcı geometrik cihazların kullanılması, fotogrametri ve son yıllarda yatay yönlendirilmiş tarama gövdeleri veya lateral uzantılar içeren tarama bayraklarının kullanılması gibi farklı yöntemler araştırılmıştır.[1,5-9] Yatay tarama gövdeleri, implant eksenine paralel uzanan geleneksel dikey tasarımın aksine oklüzal veya lateral yönde genişleyen bir geometri sunarak komşu implant bölgeleri arasında daha fazla optik referans sağlamayı amaçlamaktadır.[9]

Bu derlemenin amacı, tam ark implant destekli protetik restorasyonlarda yatay tarama gövdeleri ve tarama bayraklarının tasarım özelliklerini, olası çalışma mekanizmalarını, dijital ölçü doğruluğu üzerindeki etkilerini, bu doğruluğu değiştiren eşlik eden faktörleri ve mevcut kanıtların klinik uygulanabilirliğini güncel literatür ışığında değerlendirmektir.

Literatür Tarama Yöntemi

Bu çalışma bir güncel literatür derlemesi olarak hazırlanmıştır. PubMed/MEDLINE başta olmak üzere erişilebilir bilimsel veri tabanları ve ilgili çalışmaların kaynak listeleri kullanılarak Ağustos 2026 tarihine kadar yayımlanmış çalışmalar taranmıştır. Arama yaklaşımında “horizontal scan body”, “horizontal intraoral scan body”, “implant scan body”, “scan body geometry”, “scan flag”, “lateral extension”, “complete arch implant scan”, “full arch digital implant impression”, “auxiliary geometric device”, “scanning aid”, “intraoral scanner accuracy”, “interimplant distance” ve “implant angulation” anahtar sözcükleri ile bunların kombinasyonları kullanılmıştır.

Öncelik, yatay veya lateral uzantılı implant tarama gövdelerini doğrudan değerlendiren çalışmalar ile tam ark implant taramalarında yardımcı geometrik stabilizasyon yöntemlerini inceleyen sistematik derleme, klinik çalışma ve in vitro araştırmalara verilmiştir. Ayrıca tarama gövdesi tasarımı ile kullanılan IOS sistemi, tarama stratejisi, implant angulasyonu, implantlar arası mesafe ve operatör etkisini inceleyen çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu yöntem sistematik derleme niteliğinde bir kanıt sentezi amacı taşımadığından, sonuçlar nicel meta-analiz yerine klinik ve metodolojik bağlam içinde anlatısal olarak yorumlanmıştır.

Dijital Ölçü Doğruluğunun Temel Bileşenleri

Dijital tarama çalışmalarında doğruluk çoğunlukla gerçeğe yakınlık (trueness) ve tekrarlanabilirlik (precision) bileşenleriyle ifade edilmektedir. Gerçeğe yakınlık, test taramasının referans kabul edilen geometriye ne kadar yakın olduğunu; tekrarlanabilirlik ise aynı koşullarda tekrarlanan taramaların birbirine ne ölçüde benzediğini gösterir. Tam ark implant çalışmalarında bu kavramlar yüzeylerin kök ortalama kare (root-mean-square; RMS) sapması, üç boyutlu doğrusal sapma, interimplant mesafe farkı ve açısal sapma gibi farklı metriklerle değerlendirilebilmektedir.[10,11]

Bu metriklerin tek başına yorumlanması bazı kısıtlılıklar taşır. Örneğin tüm ark yüzeyinin best-fit yöntemiyle üst üste bindirilmesi lokal implant konum hatalarını kısmen maskeleyebilir. Buna karşılık yalnızca belirli tarama gövdeleri arasındaki lineer mesafenin ölçülmesi de tüm yüzey davranışını yansıtmayabilir. Bu nedenle güncel çalışmalar, mümkün olduğunda üç boyutlu pozisyon, açı ve interimplant ilişkilerinin birlikte analiz edilmesini tercih etmektedir.[11,16,17]

Klinik açıdan önemli bir diğer nokta, literatürde tüm implant sistemleri, materyaller ve restorasyon tipleri için geçerli tek bir evrensel “kabul edilebilir sapma” sınırının bulunmamasıdır. Bu nedenle belirli bir mikrometre veya derece değerini mutlak klinik eşik olarak sunmak yerine, elde edilen dijital ölçünün nihai protezin pasif uyumu ve üretim toleranslarıyla birlikte değerlendirilmesi daha uygundur.

Tam ark dijital taramada temel teknik sorunlardan biri “stitching” olarak adlandırılan ardışık görüntü birleştirme işlemidir. Tarayıcı, bir önceki görüntü ile yeni görüntü arasındaki ortak yüzey özelliklerini saptayarak sanal modeli adım adım genişletir. Başlangıçta küçük olan bir kayıt hatası, tarama ark boyunca ilerledikçe sonraki eşleşmelerin de referansını değiştirebilir ve özellikle başlangıç noktasından uzak bölgelerde daha büyük kümülatif sapmalar oluşabilir.[1,4]

Tam dişsizlik bu mekanizmayı daha kritik hale getirir. Doğal dişlerin kenar, fissür, tüberkül ve interproksimal yüzeyleri tarayıcı algoritmaları için zengin referans noktaları sağlarken dişsiz mukozada daha geniş, düz ve tekrar eden yüzeyler bulunur. Birbirinden uzak konumlanmış kısa dikey tarama gövdeleri arasında yeterli geometrik süreklilik olmaması, cihazın doğru izleme yolunu korumasını güçleştirebilir. Meneghetti ve ark. [4], altı implantlı tam ark modelinde hem IOS hem de tarama gövdesi tasarımının üç boyutlu ve açısal sapmalar üzerinde anlamlı etkisi olduğunu göstermiştir.

Revell ve ark.[3] beş IOS ile yaptıkları ex vivo değerlendirmede tarayıcılar arasında tam ark implant konumlarının aktarımı bakımından belirgin farklılıklar bulunduğunu ve operatör deneyiminin özellikle yumuşak doku kaydında rol oynayabildiğini bildirmiştir. Bu veriler, tam ark doğruluğunun yalnızca tek bir donanım bileşenine bağlanamayacağını ve tarama gövdesi geometrisinin sistem düzeyinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Yatay Tarama Gövdeleri Ve Tarama Bayraklarının Tasarım Prensibi

Geleneksel implant tarama gövdeleri çoğunlukla implantın uzun ekseni doğrultusunda yükselen silindirik, konik veya çeşitli yüzey düzlemleri içeren dikey yapılardır. Bu tasarım tek implant veya kısa aralıkta etkin olabilse de, tam arkta birbirinden uzak tarama gövdelerinin arasındaki boşluklar görüntü birleştirme için zayıf referans bölgeleri oluşturabilir. Yatay tarama gövdeleri (horizontal intraoral scan bodies; H-ISB) ise taranabilir yüzeyi oklüzal veya lateral yönde uzatarak bu aralıkların bir bölümünü optik olarak doldurmayı amaçlar.[9,11]

"Tarama bayrağı" ifadesi literatürde standartlaşmış tek bir ürün sınıfını ifade etmekten çok, tarama gövdesine eklenen lateral veya oklüzal uzantıların geometrisini tanımlamak için kullanılabilmektedir. Bazı sistemlerde tarama gövdesi baştan itibaren horizontal tasarlanmışken, bazı tekniklerde konvansiyonel tarama gövdesi CAD/CAM ile üretilmiş uzantılarla modifiye edilir. Etxaniz ve ark.[9] konvansiyonel implant tarama gövdelerini oklüzal geometriye sahip ekstansiyon yapılarıyla birleştirerek tekrar kullanılabilir horizontal tarama gövdelerinin yer aldığı bir tam ark dijital teknik tanımlamıştır.

Yatay tasarımın teorik avantajı yalnızca yüzey alanını artırmak değildir. Uzantının ayırt edilebilir kenar, düzlem ve geçişler içermesi, ardışık görüntüler arasında daha güçlü geometrik eşleşme sağlayabilir. Böylece tarayıcının implantlar arası uzun, homojen mukoza yüzeylerine olan bağımlılığı azalabilir. Ayrıca yatay yapı implantın rotasyonel yönelimini tanımlamaya yardımcı olabilecek referans yüzeyler sunabilir.[10,11]

Buna karşın yatay yönelim tek başına yüksek doğruluk garantisi değildir. Uzantının uzunluğu, kalınlığı, yüzey eğriliği, komşu tarama gövdeleriyle ilişkisi, tarayıcının görüş alanı ve CAD kütüphane eşleştirme algoritması sonuçları değiştirebilir. Bu nedenle güncel kanıtların önemli mesajı, "horizontal olan her tasarım vertikal tasarımdan daha iyidir" şeklinde değil; "uygun geometri ve uygun IOS kombinasyonu tam ark doğruluğunu artırabilir" şeklinde özetlenmelidir.[11,12,15]

Yatay Ve Genişletilmiş Geometrilere İlişkin Deneysel Kanıtlar

Zhang ve ark.[6] dört implantlı tam ark modelinde orijinal tarama gövdesi, CAD/CAM ile üretilmiş uzantısız tarama gövdesi, düz uzantılı tasarım ve ark şeklinde uzantıya sahip yeni bir tarama gövdesini konvansiyonel splintli açık kaşık ölçüsüyle karşılaştırmıştır. Ark şeklinde uzantıya sahip grubun medyan precision değeri 25.20 µm, konvansiyonel splintli ölçünün ise 24.60 µm olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşılık ark şeklinde uzantı, konvansiyonel dijital tarama gövdesine göre tekrarlanabilirliği belirgin biçimde geliştirmiştir. Bu çalışma, implantlar arasında kesintisiz bir geometrik yol oluşturmanın özellikle precision açısından avantaj sağlayabileceğini göstermektedir.

Canullo ve ark.[7] dört implantlı dişsiz maksiller modelde üç farklı IOS ile yardımcı geometrik cihazın etkisini değerlendirmiştir. Bu çalışma, yardımcı geometrinin her durumda fayda sağlamadığını göstermesi bakımından önemlidir. Cihaz kullanımı genel olarak total body ve platform sapmalarında anlamlı bir üstünlük oluşturmamış, toplam örneklemde açısal sapmayı artırmıştır. Tarayıcı bazında değerlendirildiğinde ise iTero grubunda platform sapması iyileşirken açısal sapma kötüleşmiştir; diğer iki tarayıcıda ek yarar gösterilmemiştir. Dolayısıyla ilave geometri kavramı teorik olarak güçlü olsa da geometrinin ve IOS algoritmasının uyumu da belirleyicidir.

Azevedo ve ark.[5] altı implantlı tam ark vakasında beş farklı IOS kullanarak konvansiyonel tarama, tarama gövdelerinin splintlenmesi ve yapay referans noktalarının eklenmesini karşılaştırmıştır. Ortalama trueness değerleri sırasıyla 48 ± 8 µm, 53 ± 7 µm ve 49 ± 11 µm olup teknikler arasında anlamlı fark bulunmamıştır; buna karşın kullanılan IOS sisteminin doğruluk üzerinde belirgin etkisi saptanmıştır. Bu bulgu da yalnızca referans eklemenin veya splintlemenin otomatik olarak üstün sonuç oluşturmadığını göstermektedir.

Laureti ve ark.[11]2025 yılında dört horizontal tarama gövdesi, bir vertikal tarama gövdesi, dört IOS ve iki operatör kombinasyonunda toplam 400 dijital ölçüyü değerlendirmiştir. Horizontal tasarımlardan H-NS ve H-SF en yüksek trueness değerlerini gösterirken H-NB ve H-M6 daha düşük performans göstermiş; vertikal kontrol tasarımı H-NB ve H-M6'dan daha iyi, ancak H-NS ve H-SF'den daha kötü sonuç vermiştir. IOS ile tarama gövdesi arasında anlamlı etkileşim bulunmuş ve horizontal tarama gövdeleri her senaryoda üstün olmamıştır. Bu çalışma, tasarımın "yatay/dikey" şeklindeki basit sınıflandırmadan daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini güçlü biçimde desteklemektedir.

Guimarães ve ark.[12] altı implantlı maksiller modelde altı IOS sistemi ile horizontal ve kısa silindirik tarama gövdelerini karşılaştırmıştır. Çalışma hem tarayıcı modelinin hem de tarama gövdesi tasarımının üç boyutlu konumsal ve açısal doğruluk üzerinde etkili olabildiğini göstermiştir. Bulgular, bazı metriklerde horizontal yapının avantaj sağlarken diğer metriklerde farklı tasarımların daha başarılı olabileceğine işaret etmekte ve tek bir doğruluk parametresine dayanarak tasarım seçilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

Muslu ve ark. [13] beş implantlı modellerde farklı implant angulasyonları altında standart IOS taraması, iki farklı prefabrike yardımcı cihaz tasarımı ve iki fotogrametri sistemini karşılaştırmıştır. Lateral uzantı içeren yardımcı geometrinin standart IOS yaklaşımına göre bazı RMS ve açısal sapmaları azaltabildiği ve angulasyona bağlı hataya karşı daha dirençli olabildiği bildirilmiştir. Bu bulgu, horizontal/lateral referansların yalnızca implantlar arası mesafeyi değil, açılı implantlarda görüş ve eşleştirme problemini de azaltma potansiyeli bulunduğunu düşündürmektedir.

Ekin ve ark. [17] 2026 yılında tarama gövdesi geometrisi, implant angulasyonu ve implantlar arası mesafenin birlikte etkisini değerlendirmiştir. Artan angulasyon ve daha uzun interimplant mesafelerin bazı koşullarda üç boyutlu sapmaları artırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç, yatay veya uzatılmış geometri kullanımının en anlamlı olduğu klinik durumların geniş dişsiz aralıklar ve farklı yönelimdeki implantlar olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Mohajerani ve ark.[10] 2025 yılında yayımlanan sistematik derlemede tarama gövdesi geometrisinin dijital implant ölçülerinin doğruluğuna etkisini değerlendiren 28 çalışmayı incelemiş; çalışmaların 26'sının in vitro olduğunu bildirmiştir. Makrogeometri, boyut ve yüzey özelliklerinin lineer ve açısal doğruluk üzerinde etkili olduğu, rijit bar uzantıları veya belirgin yüzey fasetleri gibi yapısal modifikasyonların birçok deneysel modelde doğruluğu artırabildiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte dahil edilen çalışmaların 27'sinin orta, yalnızca birinin yüksek kalite olarak değerlendirilmiş olması kanıtın sınırlılığını ortaya koymaktadır

Moraschini ve ark.[15] tarafından 2026 yılında yayımlanan sistematik derleme, doğrudan horizontal tarama gövdeleri ve yardımcı geometrik stabilizasyon yöntemlerine odaklanmıştır. Aralık 2025'e kadar yürütülen kapsamlı aramada 689 kayıt belirlenmiş, nihai olarak 10 çalışma dahil edilmiştir. Bunların sekizi in vitro, biri in vivo hayvan çalışması ve biri retrospektif klinik çalışmadır. Üç çalışma horizontal ve vertikal tarama gövdelerini doğrudan karşılaştırırken yedi çalışma yardımcı geometrik veya referans cihazlarını değerlendirmiştir.

Söz konusu derlemede horizontal tarama gövdeleri ve yardımcı geometrik stabilizasyon stratejilerinin genel olarak konvansiyonel yaklaşımlara göre trueness'ı iyileştirdiği, precision ve açısal sapma sonuçlarının daha az çalışma tarafından değerlendirildiği ancak genel eğilimin geometrik stabilizasyon lehine olduğu bildirilmiştir. Hiçbir çalışmada horizontal tarama gövdesi veya yardımcı cihazla ilişkili tutarlı biçimde daha kötü genel doğruluk bildirilmemiştir.[15] Bununla birlikte bu sonuç, Canullo ve ark.[7] gibi tekil çalışmalarda belirli metriklerin kötüleşebildiği gerçeğiyle birlikte yorumlanmalıdır.

Revilla-León ve ark.[14] 2026 yılında yayımladıkları nonsplinting tam ark implant tarama yöntemlerine ilişkin sistematik derleme ve meta-analizi de literatürde doğruluk sonuçlarının oldukça heterojen

olduğunu göstermiştir. Dahil edilen çalışmalarda lineer, açısal ve RMS ölçümlerinin geniş aralıklarda değişmesi, farklı tarayıcı, referans sistem, tarama gövdesi ve analiz yöntemlerinin sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirdiğini göstermektedir. Bu heterojenlik, horizontal tarama gövdeleri için gelecekte standardize araştırma protokollerine duyulan ihtiyacı güçlendirmektedir.

Klinik Kanıtlar

Horizontal tarama gövdelerine ilişkin literatürün en önemli sınırlılığı, verilerin büyük bölümünün laboratuvar modellerinden elde edilmiş olmasıdır. Klinik ortamda kan, tükürük, hareketli mukoza, dil ve yanak hareketleri, posterior bölgelerde kısıtlı erişim, sınırlı ağız açıklığı ve hasta hareketi gibi ek hata kaynakları bulunmaktadır. Bu nedenle laboratuvar ortamındaki yüksek trueness değerlerinin doğrudan klinik sonuçlara genellenmesi uygun değildir.[15,16]

Ali ve ark.[8] 19 tam arkı içeren klinik çalışmada tarama gövdelerinin intraoral olarak rezinle splintlenmesinin etkisini değerlendirmiştir. Splintli ve splintsiz dijital taramalar arasında genel üç boyutlu pozisyon ve açısal sapma bakımından anlamlı fark bulunmamış, konvansiyonel tam ark implant ölçülerinin dijital taramalardan daha doğru olduğu bildirilmiştir. Splintleme özellikle maksillada tarama süresini azaltmış olsa da splintin hazırlanma süresi bu hesaba dahil edilmemiştir. Bu çalışma, mekanik stabilizasyonun tek başına doğruluk sorununu çözmeyebileceğini göstermektedir.

Yi ve ark.[16] 2026 yılında yayımlanan klinik çalışmada yönlendirilmiş horizontal tarama gövdelerinin hemen implant yerleştirilmesi sonrası gerçek klinik koşullardaki performansını değerlendirmiştir. Çalışmaya 20 hasta ve 20 tam ark dahil edilmiş; cerrahiden hemen sonra horizontal tarama gövdeleriyle intraoral dijital tarama ve splintli açık kaşık konvansiyonel ölçü alınmıştır. Konvansiyonel ölçülerden hazırlanan taş modeller referans olarak kullanılmış ve aynı horizontal tarama gövdeleri laboratuvar ortamında bu modeller üzerinde yeniden taranmıştır. Hemen postoperatif intraoral taramalarda RMS yüzey sapması 0.043 ± 0.017 mm iken laboratuvar taramalarında 0.030 ± 0.017 mm olarak bulunmuştur. Üç boyutlu doğrusal sapma sırasıyla 0.062 ± 0.031 mm ve 0.036 ± 0.020 mm; interimplant mesafe sapması ise 0.071 ± 0.047 mm ve 0.052 ± 0.031 mm olarak bildirilmiştir. Bu üç parametre laboratuvar taraması lehine anlamlı farklılık göstermiştir. Açısal sapmada ise anlamlı fark bulunmamıştır (0.577 ± 0.458 dereceye karşı 0.533 ± 0.394 derece). Yazarlar intraoral ölçümlerde doğruluğun laboratuvar koşullarına kıyasla azalmasına rağmen sonuçların hemen tam ark rehabilitasyonu için klinik olarak kabul edilebilir sınırlar içinde olduğunu belirtmiştir.[16]

Bu çalışma iki açıdan önemlidir. Birincisi, horizontal tasarımın kan ve tükürük gibi gerçek klinik değişkenlerin bulunduğu hemen postoperatif dönemde uygulanabilir olduğunu göstermektedir. İkincisi, aynı tarama gövdesi ve benzer dijital iş akışı kullanıldığında dahi klinik ortamın ölçü doğruluğunu düşürebildiğini doğrudan ortaya koymaktadır. Bununla birlikte örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve tek horizontal sistemin değerlendirilmesi nedeniyle sonuçların tüm horizontal tarama gövdelerine genellenmesi mümkün değildir.[16]

2026 yılında Revilla-León ve ark.[18] ayrıca bir hastada dört implant üzerinde nonkalibre tarama gövdesi tabanlı bir sistem ile uygulama tabanlı fotogrametri yaklaşımını ekstraoral fotogrametri referansına karşı klinik olarak karşılaştırmıştır. Bu çalışma horizontal tarama gövdelerine doğrudan odaklanmasa da tam ark implant pozisyonlarının kaydında IOS tabanlı sistemler ile fotogrametrinin hızla yakınlaşan teknoloji alanları olduğunu göstermesi ve gelecekte horizontal referans geometrilerinin farklı konum kayıt sistemleriyle birlikte değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Dijital Ölçü Doğruluğunu Etkileyen Diğer Faktörler

İntraoral Tarayıcı Sistemi

Farklı IOS sistemleri farklı optik prensipler, görüntü yakalama hızları, alan derinlikleri ve stitching algoritmaları kullanmaktadır. Revell ve ark., Meneghetti ve ark. ile Azevedo ve ark.'nın bulguları tarayıcı modelinin tam ark implant taramalarında anlamlı bir doğruluk belirleyicisi olduğunu göstermektedir.[3-5] Laureti ve ark.[11]'nın ise horizontal bir tarama gövdesinin performansının cihazdan bağımsız değerlendirilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Tarama Stratejisi

Taramanın hangi implanttan başlatıldığı, oklüzal ve bukkal/lingual yüzeyler arasında izlenen yol, tarayıcının yüzeyden uzaklığı, geri dönüş hareketleri ve tarama sırasında iz kaybı yaşanıp yaşanmaması kümülatif hatayı etkileyebilir. Horizontal tasarım, komşu bölgeler arasında daha zengin bir geometri sağlayarak stratejiye bağlı bazı hataları azaltma potansiyeline sahip olsa da üreticiden bağımsız tek bir ideal tam ark tarama yolu tanımlanmış değildir.[1,9,14]

İmplantlar Arası Mesafe Ve Dağılım

İki implant arasındaki mesafe arttıkça tarama gövdeleri arasında güvenilir optik referans azalır ve tarayıcının dişsiz mukoza yüzeyine bağımlılığı artar. Ekin ve ark.'nın güncel verileri, interimplant mesafenin tarama doğruluğunu değiştirebildiğini göstermektedir.[17] Horizontal veya ark şeklinde uzantıların temel biyomekanik olmayan avantajı tam da bu boşlukta tarayıcının izleyebileceği yeni bir geometrik yüzey oluşturmalarıdır.[6,9]

İmplant Angulasyonu

İmplantların paralel olmaması, tarama gövdelerinin farklı yönlerde görünmesine ve bazı yüzeylerin tarayıcı tarafından daha az görüntülenmesine neden olabilir. Muslu ve Kurtulmus-Yilmaz lateral uzantılı yardımcı geometrilerin angule implant modellerinde standart IOS taramasına göre daha düşük bazı sapma değerleri sağlayabildiğini bildirmiştir.[13] Ekin ve ark. da angulasyonun etkisinin tarama gövdesi geometrisi ve implantlar arası mesafe ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir.[17]

Operatör Ve Klinik Çevre

Operatör deneyimi, tarama hızının ve mesafesinin kontrolü, dil ve yanak retraksiyonu ve tarama yolunun sürekliliği klinik performansı etkileyebilir. Revell ve ark.[3] operatör deneyiminin özellikle dişsiz yumuşak dokunun kaydında etkili olabileceğini göstermiştir. Laureti ve ark. ise bazı horizontal tarama gövdelerinde operatörler arası değişkenliğin vertikal tasarıma göre daha düşük olabildiğini bildirmiştir.[11] Yi ve ark.'nın intraoral-laboratuvar karşılaştırması, kan, tükürük ve mobil dokuların bulunduğu klinik ortamın aynı sistemde bile doğruluğu azaltabildiğini göstermektedir.[16]

Klinik Açıdan Değerlendirme

Mevcut kanıtlar, horizontal tarama gövdelerinin özellikle tam ark implant vakalarında rasyonel bir tasarım yaklaşımı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte klinik karar yalnızca tarama gövdesinin yönelimine dayandırılmamalıdır. Tarama gövdesinin belirgin ve asimetrik referans yüzeyleri, IOS sistemiyle uyumu, implantlar arasında görsel süreklilik oluşturma kapasitesi ve CAD kütüphanesindeki eşleştirme kalitesi birlikte değerlendirilmelidir.[10,11,15]

Geniş interimplant mesafesi, angule implantlar, doğal anatomik referansların az olduğu tamamen dişsiz arklar ve uzun tarama yolları horizontal/lateral geometriden teorik olarak en fazla yarar beklenen senaryolardır. Buna karşın erişimin kısıtlı olduğu posterior bölgelerde fazla uzun veya hacimli uzantılar tarayıcı hareketini zorlaştırabilir. Ayrıca horizontal uzantıların birbirine veya yumuşak dokulara temas etmesi, yanlış oturma ya da mekanik interferans oluşturması durumunda elde edilen optik avantaj kaybedilebilir.

Klinisyenin, belirli bir horizontal tasarımın yalnızca üretici tanıtımı veya geometrik görünümü üzerinden daha doğru olduğunu varsaymaması gerekir. Laureti ve ark. [11]'nın çalışmasında bazı horizontal tasarımlar vertikal kontrolden üstünken bazıları daha düşük performans göstermiştir. Canullo ve ark.[7] da ek geometrinin farklı IOS sistemlerinde aynı etkiyi oluşturmadığını göstermiştir. Bu nedenle kullanılan tarayıcı ve tarama gövdesi kombinasyonuna ait bağımsız doğruluk verilerinin bulunması klinik seçim açısından değerlidir.

Tam ark definitif protezlerin yüksek rijitlik göstermesi nedeniyle küçük implant konum hataları dahi pasif uyumu etkileyebilir. Bu nedenle özellikle yeni veya yeterince doğrulanmamış bir dijital protokol kullanıldığında, nihai restorasyon üretiminden önce klinik doğrulama, prototip/verification jig, fotogrametri ile çapraz kontrol veya üreticinin önerdiği doğrulama adımlarının kullanılması düşünülebilir. Horizontal tarama gövdeleri bu gereksinimi tamamen ortadan kaldıran bir teknoloji olarak değil, dijital ölçü zincirindeki hata olasılığını azaltmayı hedefleyen bir araç olarak değerlendirilmelidir.

TARTIŞMA

Tam ark implant dijital ölçülerinde temel sorun, tarayıcıların yalnızca çözünürlüğü veya optik kapasitesi değil, implantların birbirine göre üç boyutlu konumlarını uzun bir tarama yolu boyunca koruyabilecek güvenilir referans geometrisinin sağlanmasıdır. Horizontal tarama gövdeleri bu probleme doğrudan tasarım üzerinden yaklaşmaktadır. Oklüzal veya lateral uzantılar sayesinde tarayıcıya daha geniş, süreklilik gösteren ve ayırt edilebilir bir yüzey sunulması, ardışık görüntülerin daha kararlı biçimde eşleştirilmesini sağlayabilir.[9,15]

Literatürün genel yönü bu teorik mekanizmayı desteklese de kanıtlar homojen değildir. Zhang ve ark.[6] ark şeklindeki uzantıyla belirgin precision avantajı bildirirken, Canullo ve ark.[7] yardımcı geometrinin üç farklı IOS'ta evrensel bir üstünlük sağlamadığını göstermiştir. Azevedo ve ark. [5] da splintleme veya yapay referans eklenmesinin genel trueness'ı artırmadığını, tarayıcı seçiminin daha belirleyici olduğunu bildirmiştir. Bu farklı sonuçlar, "daha fazla geometri" yaklaşımının tek başına yeterli olmadığını; geometrinin tarayıcı algoritması tarafından nasıl algılandığının en az fiziksel tasarım kadar önemli olduğunu düşündürmektedir.

Laureti ve ark.[11]'nın doğrudan horizontal-vertikal karşılaştırması bu noktayı daha açık hale getirmiştir. Aynı horizontal sınıf içindeki dört tasarımın performansı birbirinden belirgin biçimde farklıdır ve iki horizontal ürün vertikal kontrolün gerisinde kalmıştır. Dolayısıyla horizontal tarama gövdesi kavramının klinik literatürde tek tip bir müdahale gibi değerlendirilmesi metodolojik açıdan sakıncalıdır. Gelecek çalışmalarda uzantı uzunluğu, kesit geometrisi, yüzey fasetlerinin sayısı, yüzey materyali ve optik özellikler gibi tasarım değişkenlerinin ayrı ayrı raporlanması gereklidir.

2026 tarihli Moraschini ve ark.[15] sistematik derlemesinin horizontal tarama gövdeleri ve yardımcı geometrik stabilizasyon yöntemleri için genel olarak daha yüksek trueness bildirmesi, teknolojinin bilimsel temelinin güçlendiğini göstermektedir. Ancak derlemeye dahil edilen 10 çalışmanın sekizinin in vitro olması, klinik uygulamaya geçişte önemli bir sınırlılıktır. Laboratuvar modelinde tarama gövdeleri sabittir; tükürük, kan, hareketli mukoza veya hasta hareketi yoktur. Ayrıca referans taramalar yüksek doğruluklu endüstriyel veya masaüstü tarayıcılarla elde edilir ve klinikte karşılığı olmayan ideal koşullar oluşturulur.

Yi ve ark.'nın [16] 2026 klinik çalışması bu nedenle literatürde dönüm noktası niteliğindedir. Aynı horizontal tarama gövdelerinin hemen postoperatif intraoral taramada laboratuvar koşullarına göre daha yüksek RMS, lineer ve interimplant mesafe sapması üretmesi, klinik çevrenin etkisini doğrudan göstermektedir. Bununla birlikte açısal sapmanın anlamlı değişmemesi ve yazarların sonuçları hemen tam ark rehabilitasyonu için kabul edilebilir olarak değerlendirmesi, horizontal yaklaşımın klinik uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Burada "klinik kabul edilebilirlik" kavramı temkinli yorumlanmalıdır. Dijital tarama dosyasındaki istatistiksel sapmanın nihai protezdeki gerçek uyumsuzluğa birebir dönüşmesi gerekmez; CAD eşleştirme, frezeleme veya baskı toleransları, materyal özellikleri, vida bağlantıları ve klinik oturtma işlemleri toplam hataya katkıda bulunur. Tersine küçük görünen dijital hataların rijit tam ark frameworklerde birikerek pasif uyumu etkileyebilmesi de mümkündür. Bu nedenle gelecekteki çalışmaların yalnızca STL/STL veya mesh karşılaştırması değil, aynı dijital kayıttan üretilen restorasyonların klinik ve mekanik uyumunu da değerlendirmesi gerekir.

Horizontal tarama gövdeleri ayrıca fotogrametriye alternatif veya tamamlayıcı bir çözüm olarak değerlendirilmektedir. Fotogrametri sistemleri implantların birbirine göre konumlarını özel markerlar üzerinden kaydettiği için geniş dişsiz yüzeylerdeki stitching probleminden daha az etkilenebilir. Buna karşılık ek cihaz gerektirmesi, maliyet ve iş akışı farklılıkları klinik seçimi etkileyebilir. Yeni nesil IOS tabanlı horizontal veya nonkalibre tarama gövdesi sistemleri ile uygulama tabanlı fotogrametri çözümlerinin klinik olarak karşılaştırılmaya başlanması, bu iki yaklaşım arasındaki sınırın giderek daraldığını göstermektedir.[18]

Mevcut literatür bir bütün olarak değerlendirildiğinde, yatay tarama gövdelerinin en güçlü yönü tarama algoritmasına zengin ve devamlı bir referans geometri sunma potansiyelidir. En önemli zayıflığı ise farklı ticari tasarımların aynı kavram altında toplanmasına rağmen birbirinden farklı performans göstermesi ve klinik kanıt sayısının halen az olmasıdır. Bu nedenle klinik uygulamada horizontal

tasarımın "otomatik doğruluk" sağlamadığı, sistem spesifik doğrulama verilerinin esas alınması gerektiği vurgulanmalıdır.

Kısıtlılıklar Ve Gelecekteki Araştırma Alanları

Bu derlemede ele alınan kanıtların en önemli sınırlılığı, çalışmaların büyük bölümünün in vitro tasarıma sahip olmasıdır.[10,15] Laboratuvar modellerinde implant sayısı, ark formu, implantlar arası mesafe, angulasyon, tarama gövdesi bağlantısı ve referans tarayıcılar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca RMS, lineer sapma, açı, platform sapması veya farklı best-fit algoritmaları gibi heterojen değerlendirme yöntemleri çalışmaların doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.[14]

Gelecekteki çalışmaların aynı hastada birden fazla horizontal ve vertikal tarama gövdesini çapraz tasarımla karşılaştırması, farklı IOS modellerini standardize tarama yollarıyla değerlendirmesi ve implant sayısı, interimplant mesafe ve angulasyonu ayrı değişkenler olarak analiz etmesi gereklidir. Ayrıca hemen postoperatif dönem ile iyileşmiş yumuşak doku koşullarının karşılaştırılması, tükürük/kan kontrolünün etkisi ve operatör öğrenme eğrisinin incelenmesi klinik açıdan değerlidir.

En önemlisi, dijital dosya doğruluğunun nihai restorasyon uyumuna dönüşümü araştırılmalıdır. Horizontal tarama gövdesiyle alınan ölçülerden üretilen protetik yapıların vida testi, tek vida testi, mikroskobik marjinal uyum, fotogrametrik doğrulama ve uzun dönem biyolojik/teknik komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi, teknolojinin klinik değerini yalnızca mikrometre düzeyindeki dijital sapmalardan daha anlamlı biçimde ortaya koyacaktır.

SONUÇ

Tam ark implant destekli protetik restorasyonlarda intraoral dijital ölçünün doğruluğu, uzun tarama yolu, dişsiz arkta belirgin anatomik referansların sınırlı olması, implantlar arasındaki mesafe ve ardışık görüntülerin birleştirilmesine bağlı kümülatif hatalar nedeniyle halen önemli bir klinik problemdir.[1,15]

Yatay tarama gövdeleri ve lateral tarama bayrakları, tarayıcıya daha geniş ve ayırt edilebilir geometrik referans sağlayarak implantlar arasındaki optik sürekliliği artırmayı hedeflemektedir. Güncel in vitro çalışmalar ve sistematik derlemeler, uygun tasarlanmış horizontal tarama gövdeleri veya yardımcı geometrik stabilizasyon yöntemlerinin özellikle trueness açısından avantaj sağlayabileceğini desteklemektedir.[6,10,11,15]

Bununla birlikte horizontal konfigürasyon tüm sistemlerde ve bütün doğruluk parametrelerinde konvansiyonel vertikal tarama gövdelerinden üstün değildir. Spesifik tarama gövdesi geometrisi, kullanılan IOS, tarama stratejisi, implant angulasyonu, interimplant mesafe, operatör ve klinik çevre sonuçları birlikte belirlemektedir.[7,11-13,17]

2026 yılında yayımlanan klinik çalışma, yönlendirilmiş horizontal tarama gövdelerinin tam ark implant vakalarında gerçek klinik koşullarda uygulanabilir ve klinik olarak kullanılabilir doğruluk sağlayabildiğini göstermesi açısından önemlidir; ancak intraoral ortamda laboratuvar koşullarına kıyasla daha yüksek yüzey ve lineer sapmalar gözlenmiştir.[16] Sonuç olarak horizontal tarama gövdeleri tam ark dijital implant ölçülerini geliştiren umut verici bir teknolojidir, ancak standart çözüm olarak kabul edilmeden önce farklı tasarımların ve IOS sistemlerinin karşılaştırıldığı daha geniş, prospektif klinik çalışmalarla doğrulanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Paratelli A, Vania S, Gómez-Polo C, Ortega R, Revilla-León M, Gómez-Polo M. Techniques to improve the accuracy of complete arch implant intraoral digital scans: a systematic review. J Prosthet Dent. 2023;129(6):844-854. doi:10.1016/j.prosdent.2021.08.018

2. De Rubertis C, Ferrante F, Stefanelli N, et al. The accuracy of intra-oral scanners in full arch implant rehabilitation: a narrative review. Br Dent J. 2023;235:887-891. doi:10.1038/s41415-023-6550-x

3. Revell G, Simon B, Mennito A, et al. Evaluation of complete-arch implant scanning with 5 different intraoral scanners in terms of trueness and operator experience. J Prosthet Dent. 2022;128(4):632-638. doi:10.1016/j.prosdent.2021.01.013

4. Meneghetti PC, Li J, Borella PS, Mendonça G, Burnett LH Jr. Influence of scanbody design and intraoral scanner on the trueness of complete arch implant digital impressions: an in vitro study. PLoS One. 2023;18(12):e0295790. doi:10.1371/journal.pone.0295790

5. Azevedo L, Marques T, Karasan D, et al. Effect of splinting scan bodies on the trueness of complete arch digital implant scans with 5 different intraoral scanners. J Prosthet Dent. 2024;132(1):204-210. doi:10.1016/j.prosdent.2023.06.015

6. Zhang T, Yang B, Ge R, Zhang C, Zhang H, Wang Y. Effect of a novel 'scan body' on the in vitro scanning accuracy of full-arch implant impressions. Int Dent J. 2024;74(4):847-854. doi:10.1016/j.identj.2024.01.015

7. Canullo L, Pesce P, Caponio VCA, et al. Effect of auxiliary geometric devices on the accuracy of intraoral scans in full-arch implant-supported rehabilitations: an in vitro study. J Dent. 2024;145:104979. doi:10.1016/j.jdent.2024.104979

8. Ali K, Alzaid AA, Suprono MS, Garbacea A, Savignano R, Kattadiyil MT. Evaluating the effects of splinting implant scan bodies intraorally on the trueness of complete arch digital scans: a clinical study. J Prosthet Dent. 2024;132(4):781.e1-781.e7. doi:10.1016/j.prosdent.2024.03.004

9. Etxaniz O, Amezua X, Jauregi M, Solaberrieta E. Improving the accuracy of complete arch implant intraoral digital scans by using horizontal scan bodies with occlusal geometry: a dental technique. J Prosthet Dent. 2025;133(1):57-61. doi:10.1016/j.prosdent.2024.01.026

10. Mohajerani R, Djalalinia S, Alikhasi M. The effects of scan body geometry on the precision and the trueness of implant impressions using intraoral scanners: a systematic review. Dent J (Basel). 2025;13(6):252. doi:10.3390/dj13060252

11. Laureti A, Marques T, Pitta J, et al. Influence of horizontal intraoral scan bodies on the trueness of digital impressions for complete-arch prostheses on four implants: an in vitro evaluation. Clin Oral Implants Res. 2025;36(10):1287-1295. doi:10.1111/clr.70001

12. Guimarães AS, Mendonça TS, Borella PS, et al. Accuracy of intraoral scanners for full-arch implant scanning in the maxilla using horizontal scanbody. PLoS One. 2025;20(12):e0332174. doi:10.1371/journal.pone.0332174

13. Muslu T, Kurtulmus-Yilmaz S. Effect of implant angulation on the trueness and precision of intraoral scanning and photogrammetry. BMC Oral Health. 2025;25:1739. doi:10.1186/s12903-025-07107-7

14. Revilla-León M, Barmak AB, Prasad S. Accuracy of complete arch implant scans using nonsplinting techniques: a systematic review and meta-analysis. Report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the American Academy of Fixed Prosthodontics. J Prosthet Dent. 2026;136(1):e102-e138. doi:10.1016/j.prosdent.2026.02.034

15. Moraschini V, da Silveira Júnior JT, Alves Filho WP, Velloso G, de Almeida DCF. Accuracy of horizontal scan bodies and auxiliary geometric stabilization strategies for complete arch digital implant scans: a systematic review. J Prosthet Dent. 2026;136(2):e148-e154. doi:10.1016/j.prosdent.2026.05.015

16. Yi X, Jiang X, Luo J, Ren S. Accuracy of immediate complete arch digital implant scans using oriented horizontal scan bodies: a clinical study. J Prosthet Dent. Published online July 15, 2026. doi:10.1016/j.prosdent.2026.06.035

17. Ekin ES, Uyar SB, Güler M, Ayna E. Influence of scan body geometry, implant angulation, and interimplant distance on the accuracy of maxillary full-arch digital implant scans: an in vitro study. Med Sci Monit. 2026;32:e953734. doi:10.12659/MSM.953734

18. Revilla-León M, Cascos R, Barmak AB, Kois JC, Drone M, Gómez-Polo M. Clinical evaluation of complete arch implant scanning accuracy recorded using an app-based photogrammetry and noncalibrated scan body system. J Prosthet Dent. 2026;136(2):458-465. doi:10.1016/j.prosdent.2026.05.030

Presentation ID / Sunum No=216

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0002-3068-8144

Rutin Dental Kontrol Sırasında Tesadüfen Saptanan Odontoma: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Ra. Ecem Kılınç Edeer[1], Assoc. Prof. Dr. Özgür Doğan[1]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Odontomalar, diş gelişimi sırasında dental dokuların oluşumunda meydana gelen düzensizlikler sonucunda ortaya çıkan benign lezyonlardır. Genellikle asemptomatik seyretmeleri nedeniyle çoğunlukla farklı nedenlerle gerçekleştirilen klinik ve radyografik muayeneler sırasında tesadüfen teşhis edilmektedirler. Bu olgu raporunda, rutin dental muayene amacıyla başvuran bir hastada tesadüfen saptanan odontomanın klinik ve radyografik özelliklerinin sunulması ve literatürde bildirilen benzer olgular eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Olgu: Hasta, mevcut dental tedavilerinin kontrolü amacıyla Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvurmuştur. Yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda 43 numaralı dişin henüz ağız ortamında sürmemiş olduğu gözlemlenmiştir. Tedavilerin takibi amacıyla değerlendirilen radyografik görüntülerde, mandibular anterior bölgede ve ilgili diş yapısıyla yakın komşuluk gösteren belirgin radyoopak bir oluşum fark edilmiştir. Lezyonun çevresinde radyolüsent bir sınır bulunduğu görülmüştür. Elde edilen klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda lezyonun odontoma olabileceği düşünülmüş ve odontoma ön tanısı değerlendirilmiştir. İlgili bölgede diş sürmesinin gerçekleşmemiş olması da bu ön tanıyı destekleyen bulgulardan biri olarak değerlendirilmiştir. Radyografik değerlendirme sonrasında lezyon cerrahi olarak uzaklaştırılmıştır. Cerrahi işlem sonrasında hasta klinik ve radyografik açıdan takibe alınmıştır. Sonuç: Odontomalar benign ve çoğunlukla asemptomatik lezyonlar olmalarına rağmen diş sürmesinde gecikme, gömülü diş oluşumu ve komşu dişlerin gelişim veya konumlarının etkilenmesi gibi çeşitli dental problemlere neden olabilmektedir. Bu nedenle rutin dental kontroller sırasında elde edilen radyografik görüntülerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, klinik olarak belirti vermeyen lezyonların erken dönemde fark edilmesi açısından önem taşımaktadır. Sunulan olgunun, odontomaların klinik ve radyografik özellikleri, tanı yaklaşımları ve tedavi seçenekleri açısından güncel literatür ile birlikte değerlendirilmesi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Odontoma, Diş Sürmesi, Gömülü Diş

Odontoma Incidentally Detected During a Routine Dental Examination: A Case Report and Literature Review

Abstract

Objective: Odontomas are benign lesions that arise as a result of disturbances in the formation of dental tissues during tooth development. Since they are generally asymptomatic, they are most often diagnosed incidentally during clinical and radiographic examinations performed for various reasons. This case report aimed to present the clinical and radiographic features of an odontoma incidentally detected in a patient who presented for a routine dental examination and to evaluate the case in conjunction with similar cases reported in the literature.Case: The patient presented to the Department of Pediatric Dentistry, Afyonkarahisar Health Sciences University, for a routine follow-up of existing dental treatments. Clinical and radiographic examinations revealed that the mandibular right canine (tooth 43) had not yet erupted into the oral cavity. During the evaluation of radiographic images obtained for treatment follow-up, a distinct radiopaque lesion was detected in the mandibular anterior region, in close proximity to the associated tooth structure. The lesion was surrounded by a radiolucent rim. Based on the clinical and radiographic findings, the lesion was considered suggestive of an odontoma, and a preliminary diagnosis of odontoma was made. The absence of eruption of the associated tooth was also considered a finding supporting this preliminary diagnosis. Following radiographic evaluation, the lesion was surgically removed. After the surgical procedure, the patient was followed up clinically and radiographically.Conclusion: Although odontomas are benign and mostly asymptomatic lesions, they may cause various dental problems, including delayed tooth eruption, impaction, and alterations in the development or position of adjacent teeth. Therefore, careful evaluation of radiographic images obtained during routine dental examinations is important for the early detection of clinically silent lesions. The present case is intended to be evaluated in conjunction with the current literature regarding the clinical and radiographic characteristics, diagnostic approaches, and treatment options of odontomas.

Keywords: Odontoma ,Tooth Eruption, Radiographic Examination

Giriş ve Amaç

Odontomalar, diş gelişimi sırasında dental dokuların oluşumunda meydana gelen düzensizlikler sonucunda ortaya çıkan benign odontojenik lezyonlardır[1]. Diş gelişiminin organizasyonundaki bu düzensizlikler, dental sert dokuların farklı derecelerde organize olmasıyla sonuçlanmakta ve hamartomatöz özellik gösteren odontojenik lezyonların oluşumuna neden olmaktadır[2]. Güncel Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında odontomalar, benign mikst epitelyal ve mezenkimal odontojenik lezyonlar içerisinde sınıflandırılmaktadır[1]. Histopatolojik ve morfolojik özelliklerine göre odontomalar, compound ve complex olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.[1]

Odontomalar çoğunlukla yavaş gelişen ve klinik olarak herhangi bir belirti vermeyen lezyonlardır[3]. Bu nedenle olguların önemli bir bölümü, rutin dental muayeneler sırasında gerçekleştirilen radyografik incelemeler sonucunda tesadüfen teşhis edilmektedir[4,5]. Bununla birlikte, özellikle çocuk ve adölesan yaş grubunda, gelişmekte olan daimi diş germleri ile yakın ilişkileri nedeniyle odontomalar; dişlerin sürmesinde gecikme, sürme yolunda değişiklik, komşu dişlerde yer değiştirme veya süt dişlerinin persiste kalması gibi klinik bulgularla ilişkilendirilebilmektedir[3,6].

Odontomaların tanısında radyografik değerlendirme önemli bir yere sahiptir[7]. Radyografik olarak mineralize odontomalar genellikle iyi sınırlı lezyonlar şeklinde izlenmekte ve çoğunlukla çevrelerinde ince bir radyolüsent sınır bulunmaktadır[3,4]. Compound odontomalar daha çok anterior bölgede görülmekte ve radyografik olarak küçük diş benzeri yapılardan oluşan bir görünüm sergilemektedir[8]. Buna karşılık complex odontomalar, anatomik olarak düzenlenmiş diş yapısından ziyade düzensiz bir dental sert doku kitlesi şeklinde izlenmektedir[1,3,4]. Pediatrik yaş grubunda gerçekleştirilen çalışmalarda da odontomaların sıklıkla gelişmekte olan veya gömülü daimi dişlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir[9].

Bu olgu sunumunda, mevcut dental tedavilerinin takibi amacıyla başvuran bir hastada 43 numaralı dişin sürmemiş olduğunun fark edilmesi üzerine gerçekleştirilen radyografik incelemede mandibular anterior bölgede saptanan odontomanın klinik ve radyografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Hasta, mevcut dental tedavilerinin kontrolü amacıyla Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvurmuştur. Dental tedavi takibi sırasında gerçekleştirilen ilk radyografik değerlendirmede herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Hastanın 45 numaralı diş bölgesinde mevcut olan yer darlığı nedeniyle distalizasyon apareyi kullanımına başlanmıştır.



Resim 1: Hastanın ilk kontrol seansında alınan radyografik görüntüsü

Tedavi başlangıcından 6 ay sonra gerçekleştirilen kontrolde, yapılan klinik muayenede 43 numaralı dişin henüz ağız ortamında sürmediği gözlemlenmiştir. Dişin sürmesindeki gecikmenin değerlendirilmesi ve mevcut tedavinin takibi amacıyla radyografik inceleme gerçekleştirilmiştir.



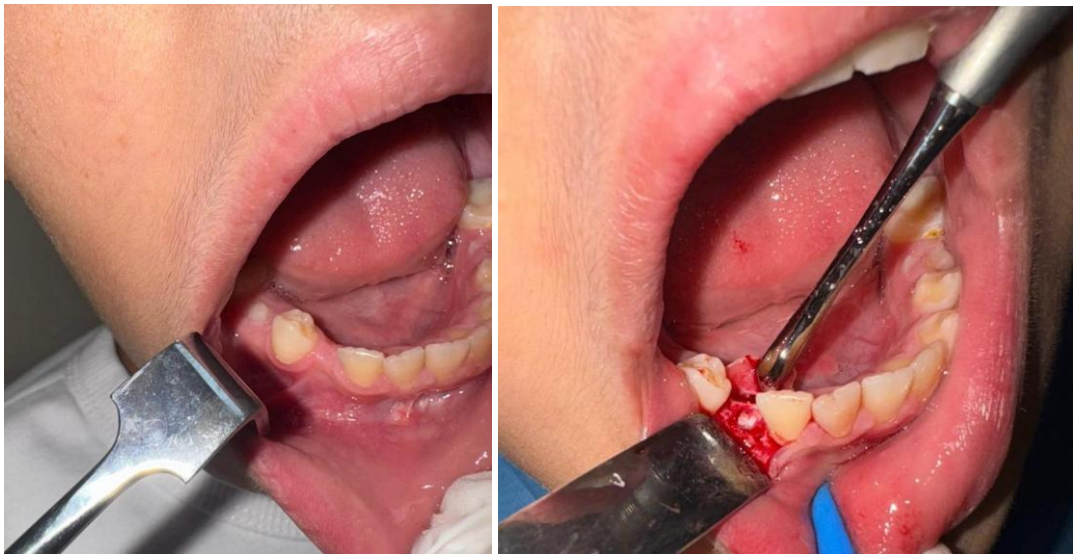
Resim 2: Hastanın rutin kontrol amacıyla alınan radyogradik görüntüsü

Radyografik değerlendirmede mandibular anterior bölgede, 43 numaralı diş ile yakın anatomik ilişki gösteren belirgin bir radyoopak oluşum saptanmıştır. Lezyonun çevresinde radyolüsent bir sınır bulunduğu gözlemlenmiştir. Lezyonun radyoopak karakteri, çevresindeki radyolüsent sınır ve 43 numaralı dişin henüz sürmemiş olması birlikte değerlendirildiğinde, odontoma yönünde ön tanı düşünülmüştür.

Klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda, 43 numaralı dişin sürmesini engellediği düşünülen lezyonun cerrahi olarak uzaklaştırılmasına karar verilmiştir. Lezyon cerrahi olarak eksize edilmiş ve histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Histopatolojik değerlendirme sonucunda lezyon odontoma ile uyumlu olarak raporlanmıştır.



Resim 3: 43 numaralı diş bölgesi periapikal görüntülemesi



Resim 4: Cerrahi operasyon öncesi ağız içi görüntüsü ve lezyon eksizyonu



Resim 5: Eksize edilen lezyon

Alınan Doku	: Diş
Alınma Şekli	: Biyopsi
KLİNİK BİLGİ	Mandebula sağ tarafta sürmekte olan dişin coronalinde radyografide radyopak görüldü lezyon eksizyonel çıkarıldı. Boyut 0,5x0,5 cm olup histopatolojik inceleme rica olunur odontoma?
MAKROSKOPİ	0,3 cm çapında 1 adet sert nitelikte doku parçasıdır. Tamamı 1P 1K takibe alındı.
TANI	ODONTOMA İLE UYUMLU, mandibula, eksizyon
Açıklama	

Numunenin Alındığı Doku: HİSTOLOJİ PRİMER (ANA DOKUDAN)
Numunenin Alınma Şekli: EKSİZYONEL BİOPSİ - AMELİYAT MATERYALİ
Tanı Kodu: C41.1 Mandibula
Morfoloji: 9280/0 Odontoma

Resim 6: Patoloji raporu

Cerrahi işlem sonrasında hasta klinik ve radyografik açıdan takip edilmiştir. Postoperatif 6. ay kontrolünde gerçekleştirilen değerlendirmede, ilgili bölgenin iyileşme durumu ve 43 numaralı dişin sürme süreci değerlendirilmiştir.



Resim 7: Hastanın post-op 6. Ay kontrolü

Tartışma

Odontomalar, çene kemiklerinde görülen odontojenik lezyonlar içerisinde önemli bir yere sahiptir[1]. Özellikle çocuk ve adölesan hasta gruplarında, diş sürmesi ile olan ilişkileri nedeniyle dikkat çekmektedir[4]. Güncel WHO sınıflamasında odontomalar, benign mikst epitelyal ve mezenkimal odontojenik tümörler içerisinde değerlendirilmektedir[1]. Bu sınıflandırma, lezyonların dental gelişim ile olan yakın ilişkisini ortaya koymaktadır[1].

Odontomaların klinik özelliklerini değerlendiren 242 olguluk güncel bir çalışmada, hastaların yaşlarının 3 ile 101 arasında değiştiği ve median yaşın 14 olduğu bildirilmiştir[2]. Raporlanan olguların %69,8'inin 18 yaş altında olması, odontomaların çocukluk ve adölesan dönemde sıklıkla karşılaşılan lezyonlar olduğunu göstermektedir[2]. Aynı çalışmada, olguların önemli bir bölümünün anterior çene bölgelerinde görüldüğü ve compound formun complex forma göre daha sık raporlandığı bildirilmiştir[2].

Pediatrik hasta grubunda gerçekleştirilen radyografik çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya konulmuştur. National Taiwan University Children's Hospital'da 1280 hasta üzerinde yapılan çalışmada, yaşları 6-17 arasında değişen hasta grubunda odontoma olgularının görüldüğü ve lezyonların %75'inin anterior çene bölgesinde bulunduğu bildirilmiştir[9]. Ayrıca, olguların %62,5'inde daimi dişin gömülü kalması ile odontomalar arasında yakın bir ilişki olduğu raporlanmıştır[9]. Bu sonuçlar, mevcut olgu sunumunda bildirilen 43 numaralı dişin sürmemiş olması ile birlikte değerlendirildiğinde, odontomalar ile diş sürme bozuklukları arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir.

Benzer şekilde, 90 odontoma olgusunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, compound tip odontomaların büyük çoğunluğunun dentisyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[3]. Ayrıca, lezyonların komşu diş germinde komplikasyon oluşturma eğiliminde olduğu raporlanmıştır[3]. Bu bulgular, karışık dentisyon döneminde bulunan pediatrik yaş grubu hastaların rutin kontrollerinin önemini ortaya koymaktadır.

Daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda da odontomaların çoğunlukla radyografik incelemeler sonucunda teşhis edildiği gösterilmiştir. Liu ve ark. tarafından 87.590 bireyin CBCT görüntülerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada, odontomaların epidemiyolojik ve radyolojik özellikleri kapsamlı şekilde incelenmiştir[10]. Bu tür geniş ölçekli çalışmalar, odontomaların tanısında rutin radyografik değerlendirmelerin önemini ortaya koymakta ve odontomaların radyografik özellikleri ile gelişmekte olan dişlerle olan ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır[10].

Odontomaların çoğunlukla asemptomatik olması, yalnızca klinik muayene ile teşhis edilmelerini güçleştirmektedir. Özellikle diş sürmesinde gecikme görülen çocuklarda radyografik inceleme, sürme bozukluklarının etiyolojisinin belirlenmesinde önemli bir tanı aracıdır[4,5]. Sunulan olguda da odontoma; herhangi bir ağrı, şişlik veya enfeksiyon şikâyeti nedeniyle değil, 43 numaralı dişin sürmemiş olduğunun fark edilmesi üzerine gerçekleştirilen radyografik değerlendirme sırasında belirlenmiştir.

Odontoma tedavisinde temel yaklaşım, lezyonun bulunduğu bölgeden cerrahi olarak uzaklaştırılmasıdır. Özellikle ilişkili olduğu dişte herhangi bir gelişimsel veya sürme anomalisi meydana gelmemesi açısından erken dönemde müdahale edilmesi önem taşımaktadır[5,8]. Yunan çocuklarda gerçekleştirilen ve 26 odontoma olgusunun değerlendirildiği çalışmada, odontomaların %80,7'sinin diş sürmesi ile ilişkili bozukluklara neden olduğu ve tüm odontomaların cerrahi olarak uzaklaştırıldığı bildirilmiştir[5]. Çalışmada, özellikle küçük yaş grubundaki hastalarda spontan erüpsiyonun daha sık görüldüğü raporlanmıştır[5].

Bununla birlikte, odontomanın uzaklaştırılması sonrasında her zaman spontan erüpsiyon görülmemektedir. Ashkenazi ve ark. tarafından 69 gömülü permanent dişin değerlendirildiği çalışmada, odontoma veya süpernümerer dişlerin uzaklaştırılması sonrasında spontan sürmenin çeşitli faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir[11]. Dişin kök gelişim düzeyi, gömülülük derecesi ve anatomik özellikler erüpsiyon sürecini etkileyebilmektedir[11].

Daha yakın tarihte yapılan bir çalışmada ise odontoma eksizyonu sonrasında, başlangıçta diş erüpsiyonu için ortodontik tedavi gerektiği düşünülen 2 vakada spontan erüpsiyon görülmüştür[7]. Bu nedenle, özellikle gelişmekte olan diş germlerinin odontomanın uzaklaştırılmasından sonra klinik ve radyografik olarak takip edilmesi, dişin doğal sürme potansiyelinin değerlendirilmesi açısından önemlidir[7,8,11].

Türkiye'den elde edilen güncel veriler de odontomaların özellikle çocuk ve adölesan hastalarda rutin radyografik incelemeler sırasında saptanmasının önemini desteklemektedir. 6-18 yaş arasında 19.212 hastanın panoramik radyografilerinin incelendiği 2025 tarihli çalışmada, odontoma prevalansı %0,1 olarak bulunmuş; olguların %76'sında odontomaların komşu permanent dişlerin sürmesini engellediği bildirilmiştir[12]. Bu veriler, sunulan olgunun bulunduğu hasta grubunun değerlendirilmesi açısından da dikkat çekicidir.

Pediatrik odontojenik tümörlerle ilgili 2025 yılında yapılan bir çalışmada, 20 yaş altı bireylerde görülen 1944 odontojenik tümör değerlendirilmiş ve odontomaların %28,8 oranıyla en sık görülen lezyon olduğu bildirilmiştir[6]. Bu sonuç, odontomaların pediatrik yaş gruplarında sıklıkla görüldüğünü ve bu yaş grubuyla çalışan klinisyenler tarafından ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Odontomaların tanısında klinik ve radyografik incelemeler önemli bir yer tutmaktadır[1]. Radyopak bir lezyonu çevreleyen radyolüsent sınır odontoma için tipik bir radyografik görünüm olmakla birlikte, farklı odontojenik lezyonlar da benzer radyografik özellikler gösterebilmektedir[13]. Bu nedenle kesin tanının histopatolojik inceleme sonucunda konulması önemlidir[3]. Nitekim pediatrik bir hastada görülen bir lezyonda ön tanı olarak farklı bir lezyon düşünülmesine rağmen, histopatolojik inceleme sonucunda hastaya complex odontoma tanısı konulmuştur[14].

Sonuç

Sonuç olarak odontomalar, çoğunlukla asemptomatik seyretmeleri nedeniyle rutin dental kontroller sırasında tesadüfen fark edilebilen, ancak gelişmekte olan permanent dişlerin sürmesini etkileyebilen odontojenik lezyonlardır. Sunulan olguda da 43 numaralı dişin sürmemiş olması üzerine gerçekleştirilen radyografik inceleme sonucunda odontomanın fark edilmesi, rutin dental kontrollerin yalnızca mevcut tedavilerin takibi açısından değil, aynı zamanda asemptomatik gelişimsel lezyonların erken tanısı açısından da önem taşıdığını göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):63-75. doi:10.1007/s12105-021-01404-7

2. DeColibus KA, Rasner DS, Okhuaihesuyi O, Owosho AA. Clinicoradiopathologic Analysis of Odontomas: A Retrospective Study of 242 Cases. *Dent J (Basel)*. 2023;11(11):253. doi:10.3390/dj11110253

3. Nguyen DK, Van Huynh D. Clinical and radiological characteristics of odontomas: A retrospective study of 90 cases. *Imaging Sci Dent*. 2023;53(2):117. doi:10.5624/isd.20220184

4. Liu Y, Smith MH, Patel PB, Bilodeau EA. Pediatric Odontogenic Tumors. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2023;26(6):583-595. doi:10.1177/10935266231200115

5. Iatrou I, Vardas E, Theologie-Lygidakis N, Leventis M. A retrospective analysis of the characteristics, treatment and follow-up of 26 odontomas in Greek children. *J Oral Sci*. 2010;52(3):439-447. doi:10.2334/josnusd.52.439

6. Schuch LF, Hunter KD, Magliocca K, et al. Odontogenic Tumors in Pediatric and Adolescent Populations: A Scoping Review. *Oral Dis*. 2025;31(11):2999-3007. doi:10.1111/odi.15321

7. Kunisada Y, Yoshioka N, Obata K, Umemori K, Ibaragi S. Spontaneous Eruption of Permanent Teeth That Had Eruption Disturbances After Extirpation of Odontomas: A Report of Two Cases. *Cureus*. Published online May 31, 2024. doi:10.7759/cureus.61460

8. Zidane FE, Azzouz Y, Fawzi R. Surgical management of compound odontoma associated with unerupted tooth: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2022;43. doi:10.11604/pamj.2022.43.108.34898

9. Cheng FC, Yu-Fong Chang J, Chen MH, et al. Radiographic characteristics of odontomas in patients in the National Taiwan University Children's Hospital. *J Dent Sci*. 2023;18(1):392-399. doi:10.1016/j.jds.2022.10.020

10. Liu S, Lin Z, Wen S, Teng Y, Xie K, Huang Y. Epidemiological and <scp>CBCT</scp> characterizations of odontomas: A retrospective study of 87,590 subjects. *Oral Dis*. 2024;30(7):4585-4597. doi:10.1111/odi.14845

11. Ashkenazi M, Greenberg BP, Chodik G, Rakocz M. Postoperative prognosis of unerupted teeth after removal of supernumerary teeth or odontomas. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2007;131(5):614-619. doi:10.1016/j.ajodo.2005.09.032

12. Topal O, Gucyetmez Topal B, Akçay E, Akgül EN. Evaluation of the prevalence, clinical and radiographic characteristics of odontomas in children and adolescents in Afyonkarahisar Province. *HEALTH SCIENCES QUARTERLY*. 2025;5(4):519-526. doi:10.26900/hsq.2842

13. Soluk-tekkesin M, Wright JM. The world health organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022 (5th) edition. *Turkish Journal of Pathology*. Published online 2022. doi:10.5146/tjpath.2022.01573

14. Imai H, Shintani S. Complex Odontoma Initially Suspected to be Eruption Sequestrum. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2025;66(1):2024-0027. doi:10.2209/tdcpublication.2024-0027

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0007-5506-9223

Multiple Myelomun Maksillofasiyal Bulguları: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Researcher Ayşen Gürsoy[1], Doçent Dr. Aslıhan Akbulut[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi
*Corresponding author: Ayşen Gürsoy

Özet

Multiple myelom, kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Hastalık sıklıkla iskelet sistemini etkilemekte ve çene kemiklerinde de çeşitli radyografik değişikliklere neden olabilmektedir. Bu olgu sunumunda, daha önce multiple myelom tanısı almış, bel ağrısı şikâyeti bulunan 53 yaşındaki erkek hastanın oral ve maksillofasiyal radyolojik bulguları sunulmaktadır. Hastanın dental radyografik değerlendirmesinde çene kemiklerinde multiple myelom ile ilişkili olabilecek osseöz değişiklikler izlenmiştir. Multiple myelomun çene tutulumu, iyi sınırlı osteolitik lezyonlardan yaygın kemik değişikliklerine kadar farklı radyografik görünümler sergileyebilmekte ve çeşitli odontojenik ve nonodontojenik patolojilerle benzerlik gösterebilmektedir. Bu nedenle multiple myelom tanılı hastalarda maksillofasiyal bölgenin dikkatli değerlendirilmesi, hastalığın çene kemiklerindeki tutulumunun belirlenmesi ve olası komplikasyonların saptanması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, sunulan olgu üzerinden multiple myelomun maksillofasiyal radyolojik özelliklerinin ortaya konulması ve çene tutulumu ile ilişkili klinik ve görüntüleme bulgularının güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myelom, Çene Tutulumu, Osteolitik Lezyonlar, Maksillofasiyal Görüntüleme, Olgu Sunumu.

Maxillofacial Manifestations of Multiple Myeloma: A Case Report and Literature Review

Abstract

Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by the clonal proliferation of plasma cells within the bone marrow. The disease frequently involves the skeletal system and may also cause various radiographic changes in the jawbones. This report presents the oral and maxillofacial radiographic findings of a 53-year-old male patient with a previous diagnosis of multiple myeloma who presented with a complaint of low back pain. Dental radiographic examination revealed osseous changes in the jaws that were considered potentially associated with multiple myeloma. Jaw involvement in multiple myeloma may exhibit a wide spectrum of radiographic appearances, ranging from well-defined osteolytic lesions to diffuse osseous changes, and may mimic various odontogenic and non-odontogenic pathologies. Therefore, careful evaluation of the maxillofacial region in patients with multiple myeloma

is important for identifying jaw involvement and detecting potential complications. This case report aims to highlight the maxillofacial radiographic features of multiple myeloma and to review the clinical and imaging characteristics of jaw involvement in light of the current literature.

Keywords: Multiple Myeloma, Jaw Involvement, Osteolytic Lesions, Maxillofacial Imaging, Case Report.

Giriş

Multiple myelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin proliferasyonu ve monoklonal immünoglobulin üretimi ile karakterize bir plazma hücre neoplazisidir [1,2]. Anemi, renal fonksiyon bozukluğu, hiperkalsemi ve osteolitik kemik lezyonları hastalığın klasik sistemik bulguları arasında yer almaktadır. Malign plazma hücrelerinin kemik iliği mikroçevresiyle etkileşimi sonucunda osteoklast aktivitesinin artması ve osteoblast fonksiyonunun baskılanması, hastalığa özgü osteolitik kemik değişikliklerinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır [2,3].

MM'de vertebralar, kostalar, pelvis ve kafatası sıklıkla etkilenmekle birlikte çene kemikleri de hastalık sürecine dahil olabilmektedir [4–7]. Maksillofasiyal tutulum; ağrı, şişlik, parestezi, diş mobilitesi ve patolojik kırık gibi klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Radyografik olarak çok sayıda iyi sınırlı "punched-out" osteolitik lezyon klasik görünüm olmakla birlikte, diffüz osteopeni, düzensiz osteolitik alanlar ve lokalize destrüktif lezyonlar da görülebilmektedir [4–9].

Oral bulguların bazı hastalarda MM'nin ilk belirtisi olabilmesi, diş hekimlerinin hastalığın tanınmasındaki rolünü önemli hale getirmektedir [5,8–10]. Bu olgu sunumunda, daha önce MM tanısı almış 53 yaşındaki erkek hastanın panoramik radyografisinde saptanan maksillofasiyal bulgular sunulmakta ve MM'nin çene kemiklerindeki radyografik özellikleri literatür ışığında değerlendirilmektedir.

Olgu Sunumu

Elli üç yaşındaki erkek hasta dental değerlendirme amacıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın tıbbi anamnezinde daha önce multiple myelom tanısı aldığı ve bel ağrısı şikâyetinin bulunduğu öğrenildi.

Panoramik radyografik incelemede çene kemiklerinde MM'nin osseöz tutulumu ile ilişkili olabilecek radyografik değişiklikler dikkati çekti.



Fig.1 53 yaşındaki erkek multiple myelom hastasına ait panoramik radyografi

Hastanın bilinen MM tanısı ile radyografik bulgular birlikte değerlendirildiğinde, çene kemiklerinde izlenen değişikliklerin hastalığın maksillofasiyal tutulumu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastanın MM tanısının konulmasına ilişkin başlangıç laboratuvar değerleri, kemik iliği biyopsisi ve sistemik görüntüleme sonuçlarına mevcut kayıtlardan ulaşılamadığından bu parametreler değerlendirmeye dahil edilmedi.

Tartışma

Multiple myelomun oral ve maksillofasiyal bulguları oldukça değişkendir. Literatürde çenelerde şişlik, kemik ağrısı, parestezi, diş mobilitesi ve patolojik kırık gibi bulgular bildirilmiştir [4,5,8,9]. Fregnani ve ark. [5], oral bulguları bulunan 81 MM olgusunu değerlendirdikleri literatür derlemesinde en sık klinik bulguları şişlik, kemik ağrısı ve parestezi olarak bildirmiş; olguların %90,1'inde görüntülemede osteolitik lezyon saptandığını belirtmiştir.

Çene tutulumu her zaman semptomatik değildir. Witt ve ark. [6], MM tanılı 77 hastanın radyografilerini retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %15,6'sında çene tutulumu saptamış ve temel radyografik bulgunun osteolitik lezyonlar olduğunu bildirmiştir. Furutani ve ark. [7] ise 38 MM hastasının beşinde mandibular tutulum belirlemiştir. Bu bulgular, MM tanılı hastalarda oral yakınma bulunmasa dahi çene kemiklerinin dikkatli değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Mandibula, özellikle posterior bölge ve ramus, MM'nin maksillofasiyal tutulumunda sık bildirilen lokalizasyonlar arasındadır [6–8]. Bununla birlikte maksilla ve mandibular kondil gibi farklı bölgelerde de tutulum görülebilmektedir. Radyografik olarak klasik görünüm çok sayıda osteolitik “punched-out” lezyon olmakla birlikte, diffüz osteopeni, düzensiz kemik destrüksiyonu veya tek odaklı radyolüsent lezyonlar da görülebilir [4–8]. Bu değişken görünüm nedeniyle metastatik maligniteler, Langerhans hücreli histiyositoz, lenfoma ve bazı odontojenik veya nonodontojenik lezyonlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Oral ve maksillofasiyal bulguların bazı hastalarda MM'nin ilk belirtisi veya hastalık progresyonunun göstergesi olabileceği bildirilmiştir [5,8–10,13]. Bu nedenle açıklanamayan çoklu osteolitik lezyonlar, diş mobilitesi, şişlik veya parestezi ile karşılaşıldığında hematolojik malignitelerin de ayırıcı tanıya dahil edilmesi önemlidir.

Görüntüleme, MM'de kemik tutulumunun değerlendirilmesinin temel bileşenlerinden biridir. Güncel yaklaşımlarda düşük doz tüm vücut BT, PET/BT ve MRG gibi kesitsel yöntemler konvansiyonel radyografiye göre daha yüksek duyarlılık sağlamaktadır [11,17]. Maksillofasiyal bölgede CBCT, lezyonların üç boyutlu yayılımının değerlendirilmesine yardımcı olabilmekle birlikte sistemik evreleme yöntemlerinin yerini tutmamaktadır [18]. Panoramik radyografi ise sistemik tarama yöntemi olmamasına rağmen dental değerlendirme sırasında şüpheli çene lezyonlarının tesadüfen saptanmasına katkı sağlayabilir.

Sunulan olguda daha önce konmuş MM tanısının bulunması, panoramik radyografide gözlenen osseöz değişikliklerin yorumlanmasında önemli bir klinik bağlam sağlamaktadır. Bununla birlikte hastanın başlangıç laboratuvar değerleri, kemik iliği biyopsisi, hastalık evresi ve sistemik görüntüleme sonuçlarının mevcut olmaması olgunun temel kısıtlılığını oluşturmaktadır. Ayrıca yalnızca panoramik radyografinin bulunması lezyonların üç boyutlu yayılımının değerlendirilmesini sınırlandırmaktadır.

Sonuç

Multiple myelom çene kemiklerinde farklı radyografik görünümler oluşturabilen sistemik bir hematolojik malignitedir. Osteolitik lezyonlar maksillofasiyal tutulumun en önemli radyografik özellikleri arasında olmakla birlikte atipik kemik değişiklikleri de görülebilir. Oral bulguların bazı hastalarda hastalığın ilk belirtisi veya progresyon göstergesi olabilmesi nedeniyle, özellikle MM öyküsü bulunan hastalarda panoramik radyografilerin tüm maksillofasiyal yapıları kapsayacak şekilde sistematik olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Bladé J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024.
3. Stanborough RO, Garner HW. Multiple myeloma: a review of atypical imaging features and other distinct plasma cell disorders that demonstrate similar imaging features. Skeletal Radiol. 2022;51(1):135-144.
4. Epstein JB, Voss NJ, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of multiple myeloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1984;57(3):267-271.
5. Fregnani ER, Leite AA, Parahyba CJ, Nesrallah ACFA, Oliveira JX, et al. Can dentists detect multiple myeloma through oral manifestations? Hematol Transfus Cell Ther. 2018;40:43-49.
6. Witt C, Borges AC, Klein K, Neumann HJ. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: a retrospective study of 77 patients. J Oral Maxillofac Surg. 1997;55(5):450-453.
7. Furutani M, Ohnishi M, Tanaka Y. Mandibular involvement in patients with multiple myeloma. J Oral Maxillofac Surg. 1994;52(1):23-25.
8. Multiple myeloma with oral manifestations: report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997.
9. Cardoso RC, Gerngross PJ, Hofstede TM, Weber DM, Chambers MS. The multiple oral presentations of multiple myeloma. Support Care Cancer. 2014;22(1):259-267.
10. Gingival mass as the primary manifestation of multiple myeloma: report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996.
11. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol. 2019.
12. Mandibular lesions in multiple myeloma. Radiol Med. 1992.
13. Jhamb T, Syed AZ, Baur D. Recognizing oral manifestations of multiple myeloma. J Mass Dent Soc. 2015;64(1):18-19.
14. Piscatelli N, Hinchy NV, Frustino J, et al. Oral soft tissue manifestation of multiple myeloma after kidney transplantation: a case report. Gen Dent. 2022;70(2):37-40.
15. Beyond the mouth: uncovering non-secretory multiple myeloma through oral symptoms. 2024.
16. Imaging aspects of maxillomandibular bone alterations in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: a systematic review. 2024.
17. Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders. Blood Cancer J. 2018.
18. Contribution of cone-beam computed tomography to the evaluation of lesions resulting from multiple myeloma and to the early diagnosis of the disease: a scoping review. 2026.

Presentation ID / Sunum No=179

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6268-7245

Fonksiyonel Süt Ürünlerinin Kardiyometabolik Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkileri: Güncel Yaklaşımlar ve Kanıtlar

Assoc. Prof. Dr. Binnur Kaptan[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü

Özet

Amaç Süt ve süt ürünleri; proteinler, lipitler, mineraller, vitaminler ve çeşitli biyoaktif bileşikler sağlayan karmaşık gıda matriksleridir. Fermantasyon ve diğer işleme teknolojileri, süt ürünlerinin bileşimini değiştirebilmekte ve potansiyel fizyolojik işlevlere sahip metabolitlerin oluşumunu artırabilmektedir. Bu derleme, fonksiyonel ve fermente süt ürünlerinin kardiyometabolik sağlığa katkısına ilişkin güncel kanıtları, özellikle gıda bileşimi, fermantasyona bağlı değişiklikler ve ürün özellikleri üzerine odaklanarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. Yöntem Ocak 2023 ile Haziran 2026 tarihleri arasında yayımlanan çalışmalar PubMed, Web of Science ve ScienceDirect veri tabanları kullanılarak incelenmiştir. Fermente süt ürünleri, yoğurt, kefir, kardiyometabolik sağlık, glukoz metabolizması, lipid profili, kan basıncı, insülin direnci ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili sistematik derlemeler, meta-analizler ve insan müdahale çalışmaları değerlendirilmiştir. Özellikle fermantasyonun, süt matriksi özelliklerinin ve ürün formülasyonunun etkilerine dikkat edilmiştir. Bulgular Mevcut kanıtlar, özellikle yoğurt ve kefir gibi fermente süt ürünlerinin kardiyometabolik sağlık üzerinde yararlı etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Fermantasyon, proteolitik ve mikrobiyal aktiviteler yoluyla biyoaktif peptitlerin, organik asitlerin ve mikrobiyal metabolitlerin oluşumunu ve biyoyararlanımını artırabilmektedir. Bu bileşikler glukoz regülasyonuna, inflamasyonun modülasyonuna ve bağırsak mikrobiyotası kompozisyonuna katkıda bulunabilmektedir. Son dönemde gerçekleştirilen insan çalışmaları ve meta-analizler, kefir tüketiminin açlık kan glukozu düzeylerini ve HOMA-IR değerlerini iyileştirebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, kan lipidleri ve kan basıncı ile ilgili bulgular tutarsızlığını sürdürmektedir. Ürün bileşimi de önem taşımaktadır; çünkü ilave şekerler, yüksek sodyum düzeyleri ve yüksek doymuş yağ içeriği potansiyel sağlık yararlarını azaltabilmektedir. Sonuç Fonksiyonel süt ürünlerinin kardiyometabolik etkileri; gıda yapısı, işleme koşulları ve ürün bileşimi bağlamında değerlendirilmelidir. Fermantasyon, fizyolojik olarak aktif bileşiklerin oluşumunu teşvik ederek fonksiyonel özellikleri artırabilse de bu etkilerin büyüklüğü ürün tipi, formülasyon, tüketim düzeyi ve bireysel metabolik özelliklere göre değişmektedir. Belirli fonksiyonel süt ürünlerinin uzun dönem kardiyometabolik önemini açıklığa kavuşturmak için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel Süt Ürünleri, Fermente Süt Ürünleri, Süt Matriksi, Fermantasyon, Kardiyometabolik Sağlık, Kefir, Yoğurt.

Potential Effects of Functional Dairy Products On Cardiometabolic Health: Current Approaches and Evidence

Abstract

Objective Milk and dairy products are complex food matrices that provide proteins, lipids, minerals, vitamins, and various bioactive compounds. Fermentation and other processing technologies can modify dairy composition and enhance the formation of metabolites with potential physiological functions. This review aimed to evaluate recent evidence regarding the contribution of functional and fermented dairy products to cardiometabolic health, with emphasis on food composition, fermentation-related changes, and product characteristics. Methods Studies published between January 2023 and June 2026 were reviewed using PubMed, Web of Science, and ScienceDirect. Systematic reviews, meta-analyses, and human intervention studies related to fermented dairy products, yogurt, kefir, cardiometabolic health, glucose metabolism, lipid profile, blood pressure, insulin resistance, and gut microbiota were evaluated. Particular attention was given to the effects of fermentation, dairy matrix characteristics, and product formulation. Results Current evidence suggests that fermented dairy products, particularly yogurt and kefir, may have beneficial effects on cardiometabolic health. Fermentation can enhance the formation and bioavailability of bioactive peptides, organic acids, and microbial metabolites through proteolytic and microbial activities. These compounds may contribute to glucose regulation, inflammation modulation, and gut microbiota composition. Recent human studies and meta-analyses indicate that kefir consumption may improve fasting blood glucose and HOMA-IR values. However, findings regarding blood lipids and blood pressure remain inconsistent. Product composition is also important, as added sugars, high sodium levels, and elevated saturated fat content may reduce potential health benefits. Conclusion The cardiometabolic effects of functional dairy products should be evaluated within the context of food structure, processing conditions, and product composition. Although fermentation may enhance functional properties through the formation of physiologically active compounds, the magnitude of these effects varies according to product type, formulation, consumption level, and individual metabolic characteristics. Further well-designed clinical studies are needed to clarify their long-term cardiometabolic significance.

Keywords: Functional Dairy Products, Fermented Dairy Products, Dairy Matrix, Fermentation, Cardiometabolic Health, Kefir, Yogurt.

1. Introduction

1.1. Global Burden of Cardiometabolic Diseases

Cardiometabolic diseases constitute a major public health concern encompassing cardiovascular diseases, type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome, and related metabolic disorders. In recent years, changes in lifestyle, reduced levels of physical activity, and the widespread consumption of energy-dense diets have increased the prevalence of cardiometabolic risk factors. In particular, the coexistence of obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension substantially increases the risk of cardiovascular events and premature mortality.[1,2] Fermented dairy products and other functional foods have attracted increasing attention as complementary nutritional strategies for the management of these risk factors.[3,4] The global prevalence of metabolic syndrome has been estimated at approximately 20% to 25%, significantly increasing the risk of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes.[1] Recent studies have demonstrated that cardiometabolic health should be evaluated not only in terms of individual nutrients but also with consideration of food matrix characteristics and biological effects.[4,5]

1.2. Relationship Between Nutrition and Cardiometabolic Health

Nutrition is one of the most important modifiable environmental factors in the prevention and management of cardiometabolic diseases. Contemporary approaches focus not only on energy

and macronutrient intake but also on food matrix effects, bioavailability, and interactions with the gut microbiota.[4,5] Foods transformed through fermentation have been reported to exert beneficial effects on inflammation, glucose homeostasis, and lipid metabolism.[5,6] Healthy dietary patterns such as the Mediterranean diet are thought to benefit from the inclusion of fermented dairy products, contributing to reductions in the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome.[4,7] Yogurt, kefir, and various fermented cheeses not only provide essential nutrients but may also offer additional health benefits through probiotic microorganisms, bioactive peptides, and fermentation-derived metabolites.[4,7] Furthermore, a better understanding of the relationship between gut microbiota and cardiometabolic health has provided a new perspective in nutrition research. Fermented dairy products have been reported to increase microbial diversity, support short-chain fatty acid production, and reduce systemic inflammation.[5,6]

1.3. Functional Food Concept and Functional Dairy Products

Functional foods are defined as foods that provide beneficial physiological effects beyond their basic nutritional properties or possess the potential to reduce disease risk. Dairy products occupy a central role in functional food development because of their complex composition, including proteins, lipids, vitamins, minerals, and various bioactive compounds.[4,8] Functional dairy products include probiotic, prebiotic, synbiotic, and postbiotic-containing products, as well as dairy products enriched with bioactive peptides. Fermented products such as yogurt and kefir are of particular interest in terms of cardiometabolic health because they contain organic acids, exopolysaccharides, and bioactive peptides generated during fermentation.[3,9] Current evidence suggests that functional dairy products can modulate the gut microbiota, support epithelial barrier integrity, regulate inflammatory responses, and improve certain cardiometabolic risk markers.[5,6] However, the magnitude of these effects may vary according to product type, microbial strains, processing conditions, and consumption level.[8,9]

1.4. Aim and Scope of the Review

Although interest in functional and fermented dairy products has increased considerably, evidence regarding their effects on cardiometabolic health continues to evolve. Human intervention studies, systematic reviews, and meta-analyses published in recent years suggest that yogurt, kefir, and probiotic dairy products may exert beneficial effects on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and gut microbiota composition.[1,6,7] The aim of this review is to evaluate the potential effects of functional dairy products on cardiometabolic health in light of current scientific evidence published between 2023 and 2026. Particular emphasis is placed on the dairy matrix concept, biochemical changes induced by fermentation, probiotic and postbiotic components, gut microbiota-associated mechanisms, and findings from recent clinical studies. In addition, the strengths and limitations of the current evidence are discussed, and future research needs are highlighted.

2. Functional Dairy Products and the Dairy Matrix Approach

2.1. Functional Dairy Product Concept

Traditional dairy products have been an important component of human nutrition for centuries. Yogurt, kefir, ayran, various cheeses, and fermented milk beverages are consumed worldwide across diverse cultures. In addition to providing high-quality protein, calcium, phosphorus, potassium, and B-complex vitamins, these products also contain beneficial microorganisms generated during fermentation.[4,10] Functional dairy products go beyond traditional products by being specifically designed to provide targeted health benefits. Approaches such as probiotic supplementation, prebiotic enrichment, incorporation of postbiotic components, or enhancement of specific bioactive compounds may be applied. As a result, these products become not only nutritious foods but also foods capable of exerting distinct physiological effects.[9,12] For example, conventional yogurt is produced using *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, whereas functional yogurts are frequently enriched with *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lacticaseibacillus casei*, and various *Bifidobacterium* species. These modifications aim to improve microbial viability and enhance potential health benefits.[9,11] Kefir, owing to its

complex microbial ecosystem consisting of both bacteria and yeasts, is considered one of the most functionally valuable fermented dairy products. Findings from systematic reviews and meta-analyses indicate that kefir consumption may improve insulin resistance and favorably affect certain cardiometabolic risk markers.[16] The primary distinction between traditional and functional dairy products lies in the intentional enhancement of health benefits and the scientific validation of these effects. Nevertheless, many traditional fermented dairy products naturally exhibit functional properties because of their indigenous microbiota, fermentation-derived metabolites, and bioactive compounds.[4,9]

2.2. Biological Importance of the Dairy Matrix

In recent years, the concept of the "food matrix" has gained considerable attention in nutrition science. The food matrix refers to the physical, chemical, and structural organization of nutrients and bioactive compounds within a food. This concept emphasizes that the health effects of foods cannot be explained solely by their individual components but should also take into account the interactions among these components.[4,10] Milk possesses a complex matrix composed of proteins, fat globules, phospholipids, minerals, vitamins, and numerous bioactive molecules. This structure plays a crucial role in determining nutrient digestion, absorption, and metabolic responses. In particular, phospholipids, sphingolipids, and glycoproteins present in the Milk Fat Globule Membrane (MFGM) have been reported to influence intestinal functions, inflammation, and lipid metabolism.[5,13] The dairy matrix approach has demonstrated that the effects of saturated fatty acids in dairy products should not be evaluated solely on the basis of total fat content. In fermented dairy products such as yogurt and cheese, protein-mineral interactions, calcium content, fermentation-derived metabolites, and live microorganisms may influence cardiometabolic outcomes. Therefore, the matrix-based approach is increasingly recognized in the evaluation of the health effects of dairy products.[4,5] Furthermore, fermentation processes reshape the dairy matrix by promoting protein hydrolysis, the formation of novel peptides, and the generation of various biologically active metabolites. These transformations may result in the production of compounds exhibiting antihypertensive, antioxidant, immunomodulatory, and antidiabetic properties, which are considered important contributors to the biological effects of functional dairy products.[14,15]

2.3. Traditional and Functional Dairy Products

Traditional dairy products have been an important component of human nutrition for centuries. Yogurt, kefir, ayran, various cheeses, and fermented milk beverages are widely consumed across different cultures. In addition to providing high-quality protein, calcium, phosphorus, potassium, and B-complex vitamins, these products also contain beneficial microorganisms generated during fermentation.[4,10] Functional dairy products, however, are developed with the aim of providing specific health benefits beyond those of conventional dairy products. These products may be enriched with probiotic cultures, prebiotic fibers, postbiotic components, or selected bioactive compounds. Consequently, they serve not only as nutritious foods but also as products capable of exerting specific physiological effects.[9,12] For example, traditional yogurt is produced primarily using *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* cultures, whereas functional yogurts are frequently enriched with *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lacticaseibacillus casei*, and various *Bifidobacterium* species. These approaches are intended to enhance microbial viability and improve potential health benefits.[9,11] Kefir is regarded as one of the most functionally valuable fermented dairy products because of its complex microbial ecosystem consisting of bacteria and yeasts. Evidence from systematic reviews and meta-analyses indicates that kefir consumption may improve insulin resistance and positively influence several cardiometabolic risk markers.[16] The primary difference between traditional and functional dairy products lies in the intentional enhancement of specific health benefits in functional products and the scientific evidence supporting these effects. Nevertheless, many traditional fermented dairy products may also exhibit natural functional properties owing to their indigenous microbiota, fermentation-derived metabolites, and bioactive compounds.[4,9]

2.4. Classification of Functional Dairy Products

Functional dairy products can be classified according to their active components and intended biological effects. These products may promote health through mechanisms including modulation of the gut microbiota, enhancement of immune function, reduction of inflammation, and improvement of cardiometabolic risk factors.

2.4.1. Probiotic Dairy Products

Probiotic dairy products contain live microorganisms that confer health benefits when consumed in adequate amounts. Probiotic yogurts, kefir, and fermented milk beverages represent the most common examples in this category. These products have been reported to regulate gut microbiota composition, support immune function, and improve certain metabolic risk factors.[9,10] In addition, kefir consumption has been associated with improvements in insulin resistance and selected cardiometabolic indicators.[16]

2.4.2. Prebiotic Dairy Products

Prebiotic dairy products contain non-digestible carbohydrates that support the growth and metabolic activity of beneficial gut bacteria. Inulin, fructooligosaccharides (FOS), and galactooligosaccharides (GOS) are among the most commonly used prebiotic ingredients in dairy products. These compounds support probiotic viability and contribute to the maintenance of microbial balance within the gastrointestinal tract.[10,11]

2.4.3. Synbiotic Dairy Products

Synbiotic products combine probiotics and prebiotics within the same formulation. This strategy aims to improve the survival and colonization success of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract. Recent studies indicate that synbiotic dairy products may positively affect metabolic syndrome, glucose metabolism, and lipid profiles.[1,17]

2.4.4. Postbiotic-Containing Dairy Products

Postbiotics consist of non-viable microbial cells, cellular components, or biologically active metabolites generated during fermentation. In recent years, they have emerged as an important area of research for the development of next-generation functional dairy products because of their advantages in stability, safety, and standardization. Postbiotics have been reported to support intestinal barrier integrity, exert immunomodulatory effects, and enhance the functional value of fermented dairy products.[12,18]

2.4.5. Dairy Products Containing Bioactive Peptides

Bioactive peptides generated through fermentation or enzymatic hydrolysis of milk proteins may exhibit antihypertensive, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. In particular, milk-derived peptides possessing angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory activity have attracted considerable interest because of their potential role in cardiovascular health. Recent comprehensive reviews have highlighted the important potential of dairy peptides in functional food and nutraceutical development.[7,14,15] These different categories of functional dairy products target a wide range of biological mechanisms that may influence cardiometabolic health. The following sections discuss these mechanisms and the current clinical evidence in greater detail.

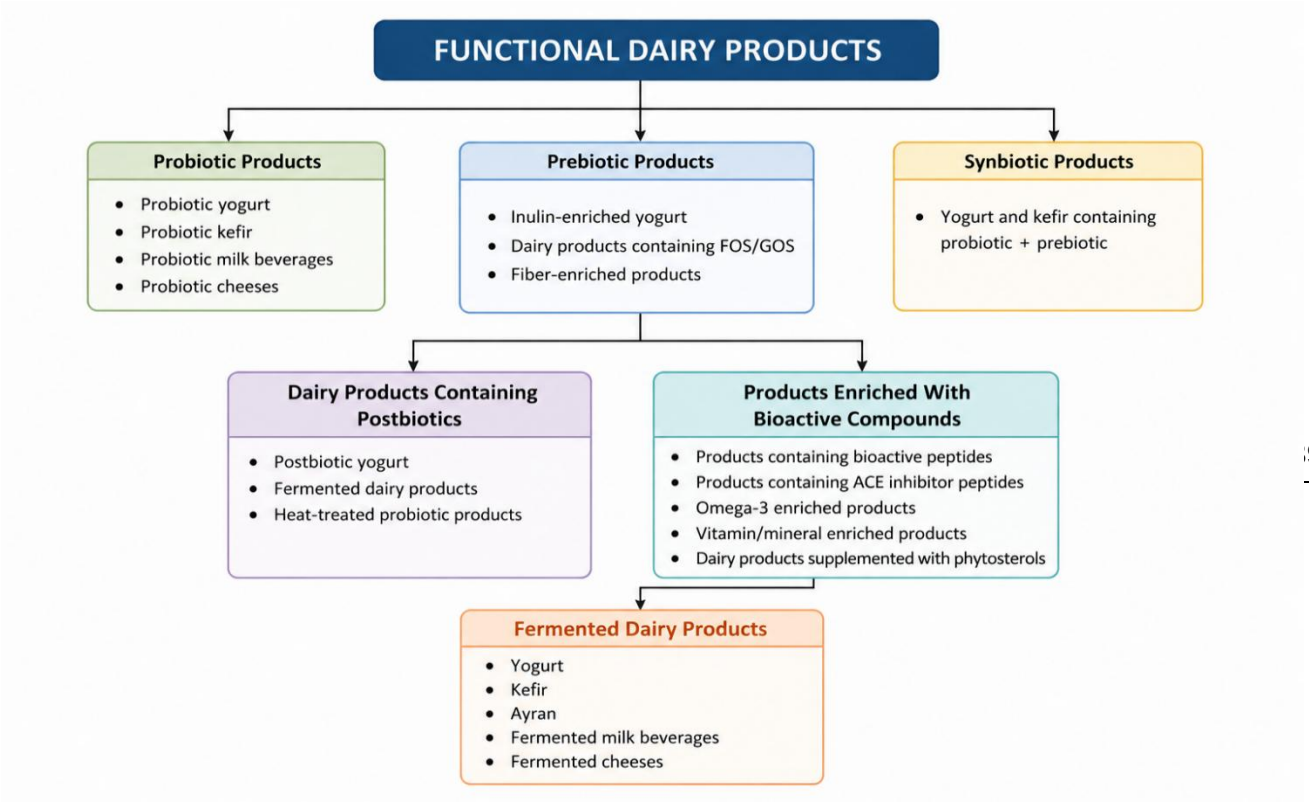


Figure 1. Classification of Functional Dairy Products Related to Cardiometabolic Health

Functional dairy products include probiotic, prebiotic, synbiotic, and postbiotic-containing products, as well as fermented dairy products enriched with bioactive compounds. These products may exert beneficial effects through various biological mechanisms, including modulation of the gut microbiota, improvement of glucose and lipid metabolism, reduction of inflammation, and management of cardiometabolic risk factors.[1,3,5,8,9,12]

3. Effects of Fermentation on the Functional Properties of Dairy Products

3.1. Lactic Acid Bacteria and Fermentation

Fermentation is one of the most important biotechnological processes for improving the nutritional, technological, and functional properties of dairy products. During this process, various lactic acid bacteria (LAB), including *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, and *Bifidobacterium* species, metabolize milk components and alter the sensory characteristics, shelf life, and biological activity of dairy products. LAB not only convert lactose into lactic acid but also produce short-chain fatty acids, exopolysaccharides (EPS), bacteriocins, vitamins, and a variety of bioactive metabolites.[8,11] Recent studies have demonstrated that lactic acid bacteria function not only as starter cultures but also as key microorganisms involved in the production of functional metabolites. Certain *Lactobacillus* species and probiotic strains with high proteolytic activity contribute to the formation of bioactive peptides through enhanced hydrolysis of milk proteins. Furthermore, strain-specific metabolic differences may substantially influence the profile of functional compounds and the resulting health effects of fermented dairy products.[8]

3.2. Formation of Bioactive Peptides

The hydrolysis of milk proteins by microbial proteases during fermentation leads to the production of numerous bioactive peptides. Caseins and whey proteins are among the principal sources of functional peptides associated with cardiometabolic health.[13,14] Milk-derived bioactive peptides have been reported to exhibit antihypertensive, antioxidant, antimicrobial, immunomodulatory, and antidiabetic properties. Among these, peptides possessing angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory activity have received particular attention because of their potential role in blood pressure regulation.[14,15] The profile of peptides generated during

fermentation is influenced by factors such as fermentation conditions, starter culture composition, milk source, and processing technology. Advances in proteomics, peptidomics, and bioinformatic approaches have enabled the identification of numerous novel milk-derived peptides and the characterization of their potential biological activities.[13]

3.3. Organic Acids and Microbial Metabolites

The functional compounds generated during fermentation are not limited to bioactive peptides. Lactic acid, acetic acid, short-chain fatty acids, exopolysaccharides, bacteriocins, and various vitamins represent important metabolic products of fermentation.[11,19] Lactic acid and other organic acids lower product pH, suppress the growth of pathogenic microorganisms, and enhance food safety. In addition, fermentation-derived metabolites have been reported to support intestinal barrier integrity, modulate inflammatory responses, and influence gut microbiota composition.[7,8] Exopolysaccharides (EPS) constitute another class of metabolites receiving growing attention in functional dairy products. In addition to improving texture and stability, EPS may exhibit prebiotic activity, enhance antioxidant capacity, and contribute to immune regulation.[8,11]

3.4. Changes in Bioavailability

Fermentation influences not only the chemical composition of dairy products but also the bioavailability of nutrients. Enzymatic transformations occurring during fermentation improve protein digestibility, facilitate amino acid release, and enhance nutritional availability.[8,19] Proteolysis results in the breakdown of proteins into smaller peptides, facilitating gastrointestinal digestion. Moreover, certain fermentation microorganisms can degrade mineral-binding compounds, thereby improving the absorption of minerals such as calcium, magnesium, and phosphorus.[19] Partial degradation of lactose during fermentation represents another important advantage. This process may improve digestive tolerance in individuals with lactose intolerance and facilitate the consumption of fermented dairy products.[6,8]

3.5. Interaction with the Gut Microbiota

One of the primary reasons for the growing interest in functional dairy products is their potential influence on the gut microbiota. Live microorganisms and fermentation-derived metabolites present in fermented dairy products may shape the intestinal ecosystem and affect host metabolism.[3,6] Studies have shown that regular consumption of fermented dairy products may increase microbial diversity, strengthen intestinal barrier integrity, and favorably influence biomarkers associated with inflammation. Short-chain fatty acids, bioactive peptides, and exopolysaccharides are believed to contribute substantially to these effects.[5,8] Nevertheless, the effects of fermented dairy products may vary among individuals. Baseline microbiota composition, genetic factors, dietary patterns, dairy matrix characteristics, and microbial strains are among the major determinants of these interindividual differences.[6,7]

Table 1. Bioactive Components Generated During Fermentation

Component	Source / Formation	Functional Effect	Reference No.
Lactic acid	Lactose conversion to lactic acid	Suppresses pathogens through pH reduction; supports intestinal barrier function	11,19
Acetic acid	LAB and yeast metabolism	Antimicrobial activity; supports gut health	11,19
Short-chain fatty acids (SCFAs)	Fermentation products of probiotic bacteria	Glucose homeostasis, insulin sensitivity, anti-inflammatory effects	3,5,6
Exopolysaccharides (EPS)	Synthesized by lactic acid bacteria	Prebiotic activity, antioxidant capacity, immune regulation	8,11
Bioactive peptides	Hydrolysis of casein and whey proteins	ACE inhibitory activity, antioxidant and immunomodulatory effects	13-15
Bacteriocins	Produced by LAB	Antimicrobial activity and food safety	11
Vitamins (B-group, K, etc.)	Microbial synthesis	Nutritional support and metabolic functions	11,19
Postbiotic metabolites	Cellular components generated during fermentation	Immunomodulatory effects and intestinal barrier support	12,18

Abbreviations: LAB, lactic acid bacteria; SCFA, short-chain fatty acids; EPS, exopolysaccharides; ACE, angiotensin-converting enzyme.

Table Note: The quantity and biological activity of fermentation-derived metabolites may vary according to starter culture composition, fermentation duration, milk source, and manufacturing conditions.[8,11,13]

4. Effects and Mechanisms of Functional Dairy Products on Cardiometabolic Health

4.1. Obesity and Adipose Tissue Dysfunction

Obesity is a chronic metabolic disease characterized not only by excessive fat accumulation but also by structural and functional alterations in adipose tissue. Expansion of adipose tissue is associated with increased inflammatory cytokine production, development of insulin resistance, and disruption of energy homeostasis.[2] Functional dairy products containing probiotic microorganisms, bioactive peptides, and fermentation-derived metabolites may contribute to the modulation of these processes. Recent experimental studies have shown that yogurt and other fermented dairy products may reduce body weight gain, adipose tissue accumulation, and hepatic steatosis.[20] In diet-induced obese mice, consumption of milk and yogurt was reported to improve

insulin resistance and reduce liver fat accumulation.[20] In addition, a randomized controlled trial demonstrated that fermented dairy consumption significantly reduced waist circumference, although effects on other cardiometabolic biomarkers were more limited.[21]

4.2. Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity

Insulin resistance is a central pathophysiological component of type 2 diabetes and metabolic syndrome. The effects of functional dairy products on glucose metabolism have therefore attracted considerable scientific attention. Fermented dairy products contain probiotic microorganisms and fermentation-derived metabolites that may support intestinal barrier function, reduce systemic inflammation, and improve insulin signaling pathways.[3,22] Experimental studies have shown that yogurt and milk consumption can reduce HOMA-IR values, enhance hepatic insulin signaling, and decrease the expression of enzymes involved in gluconeogenesis.[20] Furthermore, recent meta-analyses evaluating probiotic and synbiotic interventions have reported significant improvements in fasting blood glucose and markers of insulin resistance.[23,24]

Table 2. Human Intervention Studies and Meta-Analyses on Functional Dairy Products (2023-2026)

Product / Intervention	**Study Type / Population**	**Main Findings**	**Conclusion**	**Reference No.**
Kefir	Adults	Improvement in insulin resistance; positive effects on certain cardiometabolic markers, although results were heterogeneous	Kefir appears promising for glycemic control	16
Synbiotic dairy products	Individuals with metabolic syndrome	Significant reductions in fasting glucose and HOMA-IR; partial improvements in lipid profile	Synbiotics support glucose metabolism	1
Yogurt (fermented dairy)	Adults at cardiometabolic risk	Increased microbial diversity; reduced inflammatory markers	Yogurt may benefit gut health and inflammation control	7
Probiotic dairy products	Individuals with metabolic syndrome	Reductions in LDL cholesterol and triglycerides; increased insulin sensitivity	Probiotics may improve lipid and glucose control	23
Probiotic/synbiotic interventions	Individuals with type 2 diabetes	Improvements in fasting glucose and insulin resistance; limited effects on inflammatory markers	Supportive strategy in diabetes management	24
Yogurt and milk (animal model + human pilot study)	Obesity model	Reduced HOMA-IR and hepatic steatosis	Yogurt and milk may improve insulin sensitivity in obesity models	20
Fermented dairy products	Randomized controlled trial, adults	Significant reduction in waist circumference; limited effects on other biomarkers	Beneficial effects on anthropometric outcomes	21

Kefir (meta-analysis)	24 intervention studies	Improvements in fasting glucose and insulin resistance; inconsistent effects on inflammation, body weight, and blood lipids	Effective for glycemic control; additional evidence needed for other outcomes	25

4.3. Lipid Profile and Cholesterol Metabolism

Dyslipidemia is an important risk factor for cardiometabolic diseases. Fermented dairy products have been reported to influence lipid metabolism through multiple biological mechanisms. Probiotic microorganisms may reduce cholesterol absorption by deconjugating bile salts, increase short-chain fatty acid production, and regulate hepatic lipid metabolism.[9,27] Meta-analyses conducted in individuals with metabolic syndrome have shown that probiotic and synbiotic supplementation may significantly reduce LDL cholesterol, total cholesterol, and triglyceride concentrations.[1,23] Additionally, yogurt consumption has been reported to reduce pro-inflammatory ceramides in the liver and exert favorable effects on lipid metabolism.[20]

4.4. Blood Pressure and Cardiovascular Functions

Hypertension is one of the most important determinants of cardiovascular disease. The beneficial effects of fermented dairy products on blood pressure are primarily attributed to bioactive peptides and gut microbiota-related mechanisms. Certain peptides formed during fermentation may exhibit angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory activity and suppress the renin-angiotensin system.[26,35] Regular consumption of yogurt and other fermented dairy products has been reported to support endothelial function, reduce inflammation, and improve cardiovascular risk factors.[7,27] However, the effects on blood pressure may vary among individuals, and additional long-term clinical studies are required.[1]

4.5. Chronic Inflammation and Oxidative Stress

Chronic low-grade inflammation and oxidative stress are among the common biological mechanisms underlying cardiometabolic diseases. Probiotic microorganisms, exopolysaccharides, and bioactive peptides present in fermented dairy products may contribute to the regulation of inflammatory responses. Current evidence suggests that probiotics may suppress pro-inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6 while promoting anti-inflammatory responses.[28,29] In addition, probiotic and synbiotic interventions have been associated with improvements in several cardiometabolic risk indicators among individuals with metabolic syndrome.[23,24] Certain milk-derived peptides have also been shown to possess free radical scavenging activity and support endogenous antioxidant defense systems.[14]

Table 3. Potential Effects of Bioactive Components Present in Fermented Dairy Products on Cardiometabolic Outcomes, Relevant Biomarkers, and Clinical Effects

Cardiometabolic Outcome	Associated Bioactive Components	Main Mechanisms	Affected Biomarkers	Clinical Outcome	References No
Hypertension	ACE-inhibitory peptides (IPP, VPP), GABA, probiotics	ACE inhibition, RAS modulation, improved endothelial function	SBP ↓, DBP ↓, ACE activity ↓, Endothelin-1 ↓	Improved blood pressure control and reduced hypertension risk	7,15,26,30,35
Dyslipidemia	Probiotics, SCFAs, CLA, EPS, bioactive peptides	Regulation of cholesterol metabolism, bile acid deconjugation, suppression of lipid synthesis	LDL-C ↓, TG ↓, TC ↓, HDL-C ↑, ApoB ↓	Healthier lipid profile and reduced atherosclerotic risk	4,23,31
Insulin Resistance	Probiotics, synbiotics, SCFAs, postbiotics	Reduced gut permeability, suppression of inflammation, improved insulin signaling	HOMA-IR ↓, fasting insulin ↓, HbA1c ↓, QUICKI ↑	Improved insulin sensitivity and glycemic control	23,24
Impaired Glucose Homeostasis and Hyperglycemia	SCFAs, probiotics, synbiotics, bioactive peptides	Increased GLP-1 secretion, regulation of glucose metabolism	Fasting glucose ↓, HbA1c ↓, GLP-1 ↑	Improved glycemic parameters	23,24,32
Obesity	CLA, probiotics, synbiotics, SCFAs	Regulation of energy homeostasis, modulation of adipose tissue metabolism, appetite control	BMI ↓, body fat percentage ↓, waist circumference ↓, leptin ↓	Reduced body weight and abdominal adiposity	2,20,23
Chronic Low-Grade Inflammation	Probiotics, postbiotics, EPS, bioactive peptides	Immunomodulation and suppression of pro-inflammatory cytokines	TNF-α ↓, IL-6 ↓, CRP ↓, NF-κB activity ↓	Reduced systemic inflammation	25,27,28,29
Oxidative Stress	Antioxidant peptides, postbiotics, CLA	Free radical scavenging and enhancement of antioxidant defense systems	ROS ↓, MDA ↓, TAC ↑, SOD ↑, GPx ↑	Reduced oxidative damage	14,28,29,32
Metabolic Syndrome	Probiotics, synbiotics, SCFAs,	Simultaneous improvement of glucose, lipid, and	Waist circumference ↓, TG ↓,	Reduced metabolic syndrome risk	1,23,24,34

	ACE-inhibitory peptides	blood pressure metabolism	fasting glucose ↓, HDL-C ↑, SBP ↓		
Cardiovascular Disease Risk	ACE-inhibitory peptides, probiotics, CLA, antioxidant metabolites	Simultaneous improvement of blood pressure, lipid profile, inflammation, and oxidative stress	LDL-C ↓, CRP ↓, SBP ↓, endothelial function ↑	Reduced risk of cardiovascular events	7,21,33

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ACE, angiotensin-converting enzyme; SCFA, short-chain fatty acid; CLA, conjugated linoleic acid; EPS, exopolysaccharide; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; ROS, reactive oxygen species; MDA, malondialdehyde; TAC, total antioxidant capacity.

4.6. Gut Microbiota and Cardiometabolic Risk

The gut microbiota plays a critical role in regulating energy metabolism, inflammation, and glucose homeostasis. Fermented dairy products have been reported to increase microbial diversity, support epithelial barrier integrity, and reduce metabolic endotoxemia.[3,5] These microbiota-related alterations may increase short-chain fatty acid production and consequently exert favorable effects on insulin sensitivity, lipid metabolism, and inflammatory processes.[7,22]

4.7. Role of Probiotics

Probiotics are live microorganisms that confer health benefits when consumed in adequate amounts. They have been reported to regulate gut microbial composition, reduce intestinal permeability, and contribute to suppression of inflammation.[9,27] Meta-analyses conducted in individuals with prediabetes and metabolic syndrome indicate that probiotic supplementation may improve fasting glucose concentrations, cholesterol levels, and several cardiovascular risk markers.[23,24]

4.8. Role of Prebiotics

Prebiotics are non-digestible compounds that selectively stimulate the growth and activity of beneficial gut microorganisms. Prebiotics such as inulin, fructooligosaccharides (FOS), and galactooligosaccharides (GOS) may influence glucose metabolism, lipid metabolism, and inflammatory processes by increasing short-chain fatty acid production.[19] Because prebiotics support the viability and colonization of probiotic bacteria, they are frequently incorporated into fermented dairy products.[9,11] Dairy products enriched with prebiotics may promote cardiometabolic health indirectly by enhancing the metabolic activity of the gut microbiota.[11,19]

4.9. Role of Synbiotics

Synbiotics are products that combine probiotic and prebiotic components. This approach aims to enhance the survival and functional efficacy of probiotic microorganisms within the gastrointestinal tract. Synbiotics have been reported to improve probiotic viability and strengthen cardiometabolic effects. Randomized controlled trials and meta-analyses conducted in individuals with metabolic syndrome indicate that synbiotic interventions may improve fasting glucose, LDL-cholesterol, triglyceride concentrations, and body weight.[1,23] In addition, consumption of synbiotic yogurt has been reported to produce favorable effects on components of metabolic syndrome.[34]

4.10. Role of Postbiotics

Postbiotics are biologically active preparations consisting of non-viable microbial cells, microbial cell components, and microbial metabolites. In recent years, postbiotics have attracted considerable attention because they offer greater stability and safety advantages compared with

live probiotics.[12,18] Postbiotics present in dairy products include exopolysaccharides, organic acids, short-chain fatty acids, bacteriocins, and bioactive peptides.[12,18] These compounds may strengthen intestinal barrier integrity, reduce inflammation, and support metabolic health.[18] Owing to their ease of standardization and extended shelf-life advantages, postbiotics are considered promising components for the development of next-generation functional dairy products.[12,18]

4.11. Role of ACE-Inhibitory and Other Bioactive Peptides

ACE-inhibitory peptides released from milk proteins during fermentation are among the most important functional compounds affecting cardiometabolic health. These peptides contribute to blood pressure regulation by suppressing the renin-angiotensin system and promoting vasodilation.[26,35] Recent systematic reviews have demonstrated that milk-derived bioactive peptides possess not only antihypertensive properties but also antioxidant, antidiabetic, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities.[14,15,32] In particular, low-molecular-weight peptides generated through fermentation have been reported to exhibit strong biological activities related to ACE inhibition and glucose metabolism regulation.[30] Therefore, milk-derived bioactive peptides are regarded as promising functional ingredients for the prevention and management of cardiometabolic diseases.[14,15,35]

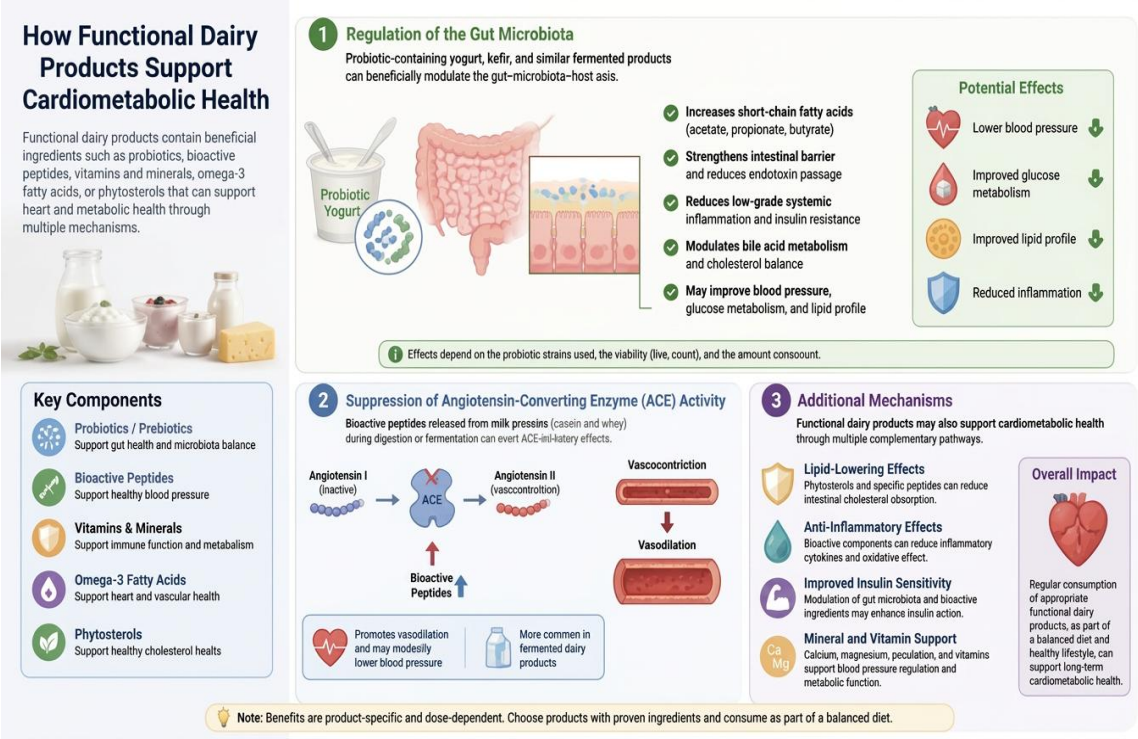


Figure 2. Major Mechanisms Linking Functional Dairy Products to Cardiometabolic Health

Figure Legend: Functional dairy products exert their effects through probiotics, postbiotics, bioactive peptides, organic acids, exopolysaccharides, and other fermentation-derived metabolites. These compounds may modulate the gut microbiota, support intestinal barrier integrity, reduce inflammation and oxidative stress, and regulate glucose and lipid metabolism. Through these interconnected mechanisms, functional dairy products may improve insulin sensitivity, optimize blood lipid profiles, contribute to blood pressure regulation, and reduce cardiometabolic risk factors.[3,5,7,8,14,23,24,26,35]

5. Evidence from Recent Clinical Studies and Meta-Analyses (2023-2026)

5.1. Yogurt and Fermented Dairy Products

Clinical studies and systematic reviews published between 2023 and 2026 support the potential benefits of fermented dairy products on cardiometabolic health, although the magnitude of these

effects appears to depend on product type, fermentation conditions, and individual characteristics. Fermented dairy products, including yogurt, kefir, fermented milk beverages, and certain cheeses, may influence the gut microbiota, glucose metabolism, inflammation, and lipid metabolism.[3,8] A randomized controlled trial reported that consumption of two servings of fermented dairy products per day significantly reduced waist circumference in overweight and obese individuals, although effects on insulin sensitivity and other cardiometabolic biomarkers were relatively limited.[21] A systematic review examining the relationship between fermented dairy product consumption and blood lipid concentrations in healthy adults found that, although some studies reported improvements in total cholesterol and LDL-cholesterol levels, the overall strength of evidence remains limited.[31]

5.2. Studies on Kefir

Kefir has become one of the most extensively investigated functional dairy products because of its complex microbial composition comprising lactic acid bacteria, acetic acid bacteria, and yeasts. Systematic review and meta-analysis findings indicate that kefir consumption significantly reduces fasting insulin concentrations and HOMA-IR values, although its effects on lipid profiles and body weight appear less pronounced.[16] A more recent meta-analysis demonstrated that kefir consumption positively influences fasting glucose and insulin resistance, whereas its effects on inflammatory biomarkers, body weight, and serum lipid concentrations remain inconsistent.[25] A comprehensive review of human clinical studies concluded that kefir may modulate the gut microbiota, reduce certain inflammatory markers, and improve metabolic parameters. However, methodological heterogeneity among studies currently limits firm conclusions.[36]

5.3. Probiotic and Synbiotic Intervention Studies

Probiotic and synbiotic interventions represent one of the fields with the strongest clinical evidence regarding cardiometabolic health. A systematic review and meta-analysis involving individuals with metabolic syndrome reported that probiotic and synbiotic supplementation significantly reduced body mass index, LDL-cholesterol concentrations, and fasting blood glucose levels.[1] Similarly, a comprehensive meta-analysis including numerous randomized controlled trials demonstrated improvements in body weight, waist circumference, triglycerides, total cholesterol, fasting glucose, and insulin concentrations following probiotic and synbiotic interventions.[23] Recent meta-analyses conducted in individuals with prediabetes have also suggested that probiotic and synbiotic supplementation may contribute to reducing cardiovascular risk factors.[24]

5.4. Bioactive Peptide Studies

Bioactive peptides are compounds generated through the fermentation or enzymatic hydrolysis of milk proteins and play a significant role in the health-promoting effects of functional dairy products. Findings from systematic reviews have revealed that more than 3,200 bioactive peptides have been identified from milk and dairy products, many of which exhibit antihypertensive, antioxidant, antidiabetic, and immunomodulatory properties. Among these, ACE-inhibitory peptides represent the most extensively investigated group.[14] Milk-derived ACE-inhibitory peptides have been reported to exert regulatory effects on the renin-angiotensin system and possess important potential for functional food applications.[26,35] Recent studies have demonstrated that milk-derived peptides not only exhibit antihypertensive activity but may also modulate glucose metabolism, oxidative stress, and inflammation.[14,32] In particular, low-molecular-weight peptides generated during fermentation have been reported to possess substantial biological activity related to ACE inhibition, antioxidant effects, and regulation of glucose metabolism.[30]

5.5. Overall Evaluation of the Level of Evidence

When clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses published between 2023 and 2026 are evaluated collectively, the evidence supporting beneficial effects of functional dairy products on cardiometabolic health appears to be steadily strengthening. Research on probiotic and synbiotic products has consistently demonstrated favorable effects on glucose homeostasis,

insulin resistance, lipid metabolism, and inflammatory biomarkers. Consequently, the level of evidence supporting these products is considered stronger than that available for many other categories of functional dairy products.[1,23,24] Although findings regarding kefir and other fermented dairy products are promising, substantial heterogeneity exists among studies. Differences in microbial culture composition, product formulations, consumption levels, intervention duration, and participant characteristics make direct comparisons difficult. Therefore, despite positive findings for several cardiometabolic outcomes, consensus regarding effect size and clinical significance has not yet been achieved.[25,31,36] Overall, the available evidence suggests that functional dairy products may serve as valuable adjunct nutritional strategies for the management of cardiometabolic risk factors. However, a substantial proportion of the existing literature is based on short-term interventions, and limitations remain regarding product standardization and consistency of biological effects. Similarly, evidence supporting the cardiovascular benefits of fermented foods and beverages continues to accumulate, although several aspects remain controversial and require confirmation through well-designed long-term randomized controlled trials.[33] In conclusion, current evidence supports a potential role for functional dairy products in the maintenance and improvement of cardiometabolic health. Nevertheless, additional multicenter, long-term, and methodologically robust human intervention studies involving diverse age groups and populations are required to establish stronger clinical recommendations.[7,8,33]

6. Research Gaps and Future Perspectives

Scientific evidence regarding the effects of functional and fermented dairy products on cardiometabolic health has increased substantially in recent years. Nevertheless, the current literature highlights several methodological and biological limitations that hinder the translation of findings into clinical practice. Recent reviews and systematic evaluations emphasize the need for future research to focus on standardization, long-term follow-up, personalized nutrition, and artificial intelligence-supported product development.[3,8]

6.1. Heterogeneity Among Studies

One of the most important research gaps in the field of functional dairy products is the considerable heterogeneity among studies. Clinical investigations differ substantially in terms of dairy product type, microbial strains used, fermentation conditions, dosage, intervention duration, and assessment methods. These differences complicate comparisons among studies and limit the strength of conclusions drawn from meta-analyses.[3,31] Furthermore, many studies do not provide sufficiently detailed microbiological and biochemical characterization of the products tested. In particular, failure to identify probiotic strains at the strain level may limit reproducibility and interpretation of results.[7,8] Therefore, future research should promote the development of internationally standardized protocols, comprehensive reporting of product composition, and the use of common cardiometabolic outcome measures.[31]

6.2. Need for Long-Term Clinical Studies

Most available clinical studies are based on relatively short intervention periods. Many investigations evaluate interventions lasting only 4 to 12 weeks, resulting in limited evidence regarding the long-term cardiometabolic effects of functional dairy products.[3,21] To accurately evaluate clinical efficacy in chronic conditions such as type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease, large multicenter randomized controlled trials with follow-up periods of at least 6 to 12 months are needed.[3,8]

6.3. Personalized Nutrition and the Microbiome

One of the most promising contemporary research areas is personalized nutrition. Emerging evidence demonstrates that the same functional dairy product may produce markedly different metabolic responses among individuals. These variations are believed to arise from differences in gut microbiota composition, genetic background, lifestyle, and metabolic status.[3,37] Large-scale human studies have shown that diet-microbiome interactions vary considerably among individuals and may be used to design personalized interventions aimed at improving

cardiometabolic health.[37] In the future, the development of functional dairy products is expected to incorporate individual enterotypes, gut microbiota profiles, genetic variations, and metabolomic characteristics. Such approaches may facilitate a transition from a "one-product-for-all" strategy toward personalized functional dairy products.[37,38]

6.4. Artificial Intelligence-Supported Functional Product Development

Artificial intelligence (AI) and machine learning applications are contributing to the emergence of a new era in functional food research. In recent years, AI systems have been increasingly utilized for microbial strain selection, fermentation optimization, metabolite prediction, and modeling potential health outcomes.[39] AI-based approaches applied to metabolomic and proteomic datasets provide new opportunities for predicting the functional properties of fermented dairy products. Deep learning models can reveal relationships within complex biological datasets and enable highly accurate prediction of the health-related effects of bioactive compounds.[40] Furthermore, AI-assisted precision fermentation and data-driven product development approaches are expected to accelerate the production of next-generation functional dairy products containing targeted bioactive peptides, postbiotic metabolites, and optimized microbial communities.[39,41]

6.5. Next-Generation Functional and Fermented Dairy Products

Future developments in functional dairy product research are expected to focus on postbiotics, targeted probiotic combinations, biologically enriched products, and precision fermentation technologies. In particular, postbiotics have emerged as a major area of interest because they provide greater stability and safety than live probiotics, making them attractive components for next-generation functional dairy products.[18,42] These next-generation products are expected to focus not only on live probiotic microorganisms but also on well-characterized functional compounds such as short-chain fatty acids, exopolysaccharides, bacteriocins, and bioactive peptides. This strategy may improve product standardization, reliability, and predictability of health outcomes.[8,18] Multi-omics approaches integrating metagenomic, metabolomic, transcriptomic, and proteomic datasets offer valuable opportunities to better understand the interactions between functional dairy products and the gut microbiota. AI-assisted analytical methods and microbiome-based precision nutrition models are expected to improve the prediction of individual metabolic responses.[38] In this context, yogurt, kefir, and other fermented dairy products may evolve beyond their traditional role as foods and become personalized nutritional tools designed according to an individual's gut microbiota profile, metabolic requirements, and health objectives.[8,38]

7. Conclusion

Functional and fermented dairy products represent promising food groups for supporting cardiometabolic health. Human intervention studies, systematic reviews, and meta-analyses published in recent years indicate that these products may exert beneficial effects on glucose metabolism, lipid profiles, inflammatory pathways, and gut microbiota composition.[1,3,5,23] Current evidence suggests that the strongest scientific support exists for yogurt, kefir, and probiotic-containing fermented dairy products. In particular, these products may improve insulin resistance, glycemic control, selected lipid parameters, and markers associated with gut health.[16,23,24,25] The health effects of functional dairy products cannot be attributed solely to their nutrient composition but are also closely related to the dairy matrix, biochemical transformations occurring during fermentation, and the formation of bioactive compounds. Bioactive peptides, organic acids, short-chain fatty acids, postbiotics, and other fermentation-derived metabolites appear to play important roles in mediating these effects.[5,13,14,15,18] Bioactive peptides generated during fermentation have been reported to exhibit ACE-inhibitory, antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic properties. Likewise, probiotic and postbiotic components may promote metabolic health through modulation of the gut microbiota. Collectively, these mechanisms suggest that functional dairy products may exert multifaceted biological effects that contribute to the reduction of cardiometabolic risk factors.[6,14,26,35] Recent clinical studies investigating kefir and other fermented dairy products have reported favorable effects on fasting

blood glucose, HOMA-IR, and selected inflammatory biomarkers. However, findings regarding blood lipids, body weight, and blood pressure remain heterogeneous and inconclusive.[16,25,36] Considerable variation exists among available studies with respect to product composition, microbial strains, fermentation conditions, dosage, intervention duration, and study design. Consequently, there remains a need for long-term, well-designed randomized controlled clinical trials of high methodological quality to better clarify the cardiometabolic effects of functional dairy products.[8,21,33] Future advances in microbiome-based approaches, personalized nutrition strategies, multi-omics technologies, and artificial intelligence-assisted product development are expected to improve our understanding of the role of functional dairy products in the prevention and management of cardiometabolic diseases. Such advances may facilitate the development of next-generation functional dairy products tailored to individual microbiota profiles and metabolic requirements.[37–41] In conclusion, functional dairy products represent promising nutritional tools for the maintenance and improvement of cardiometabolic health. Current evidence particularly supports the beneficial effects of yogurt, kefir, and probiotic fermented dairy products. Nevertheless, additional long-term, multicenter, high-quality human intervention studies are required to establish their effectiveness across different populations and product categories.[1,7,8,23,25]

References

1. Chen T, Wang J, Liu Z, Gao F. Effect of supplementation with probiotics or synbiotics on cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;14:1282699. doi:https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1282699

2. Jalili M, Nazari M, Magkos F. Fermented foods in the management of obesity: mechanisms of action and future challenges. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2665. doi:https://doi.org/10.3390/ijms24032665

3. Gao Y, Liu Y, Ma T, et al. Fermented dairy products as precision modulators of gut microbiota and host health: mechanistic insights, clinical evidence, and future directions. Foods. 2025;14(11):1946. https://doi.org/10.3390/foods14111946

4. Rizzoli R, Biver E. Role of fermented dairy products in the health benefits of a Mediterranean diet. Aging Clin Exp Res. 2024;36(1):75. doi:https://doi.org/10.1007/s40520-024-02721-x

5. Modrego J, Pantoja-Arévalo L, Gómez-Garre D, Gesteiro E, González-Gross M. Dairy-gut microbiome interactions: implications for immunity, adverse reactions to food, physical performance and cardiometabolic health. Nutrients. 2025;17(20):3312. doi:https://doi.org/10.3390/nu17203312

6. Bui G, Marco ML. Impact of fermented dairy on gastrointestinal health and associated biomarkers. Nutr Rev. 2026;84(6):1252-1274. doi:https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaf114

7. Nestel PJ, Mori TA. Dairy foods: beneficial effects of fermented products on cardiometabolic health. Curr Nutr Rep. 2023;12(3):478-485. doi:https://doi.org/10.1007/s13668-023-00476-x

8. Arslan BN, Döndaş NY, Koçhan S, et al. Functional fermented dairy products: a review of mechanisms, health potential, and technological challenges. Front Nutr. 2026;13:1779688. doi:https://doi.org/10.3389/fnut.2026.1779688

9. Karssa TH, Kussaga JB, Semedo-Lemsaddek T, Mugula JK. Probiotics in fermented milk products and associated health benefits: a review. Int J Food Sci Technol. 2025;60(2):vvaf227. doi:

https://doi.org/10.1093/ijfood/vvaf22710. Jang HJ, Lee NK, Paik HD. Overview of dairy-based products with probiotics: fermented or non-fermented milk drink. Food Sci Anim Resour. 2024;44(2):255-268. doi:https://doi.org/10.5851/kosfa.2023.e83

11. Loo JS, Oslan SNH, Mokshin NAS, et al. Comprehensive review of strategies for lactic acid bacteria production and metabolite enhancement in probiotic cultures: multifunctional applications in functional foods. Fermentation. 2025;11(5):241. doi:https://doi.org/10.3390/fermentation11050241

12. Mockute E, Aksomaitiene J, Novoslavskij A, Kondrotiene K. Lactic acid bacteria-derived postbiotics in dairy foods: definitions, functions and regulatory challenges. Microorganisms. 2026;14(7):1520. doi:https://doi.org/10.3390/microorganisms14071520

13. Nielsen SDH, Liang N, Rathish H, et al. Bioactive milk peptides: an updated comprehensive overview and database. Crit Rev Food Sci Nutr. 2024;64(31):11510-11529. doi:https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2240396

14. Meleti E, Koureas M, Manouras A, Giannouli P, Malissiova E. Bioactive peptides from dairy products: a systematic review of advances, mechanisms, benefits, and functional potential. Dairy. 2025;6(6):65. doi:https://doi.org/10.3390/dairy6060065

15. Kashung P, Karuthapandian D. Milk-derived bioactive peptides. Food Prod Process Nutr. 2025;7:76. doi:https://doi.org/10.1186/s43014-024-00280-2

16. Yahyapoor F, Haghighat N, Sohrabi Z, et al. Effects of kefir consumption on cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Drug Targets. 2023;24(7):599-612. doi:https://doi.org/10.2174/1389450124666230427095742

17. Sarita B, Dahikar S, Hassan MZ, Kovaleva EG. A comprehensive review of probiotics and human health-current prospective and applications. Front Microbiol. 2025;15:1487641. doi:https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1487641

18. Kaya Y, Aktaş H, Meral-Aktaş H, et al. Postbiotics in dairy: a comprehensive review of applications and health impacts. Curr Nutr Rep. 2026;15(1):42. doi:https://doi.org/10.1007/s13668-026-00767-z

19. Alhodieb FS. Microbial biofortification of fermented foods: a review of probiotic-mediated nutrient enhancement. Front Nutr. 2026;13:1754233. doi:https://doi.org/10.3389/fnut.2026.1754233

20. Yuzbashian E, Fernando DN, Jacobs RL, et al. A comparison of the effects of milk, yogurt, and cheese on insulin sensitivity, hepatic steatosis, and gut microbiota in diet-induced obese male mice. Int J Mol Sci. 2025;26(11):5026. doi:https://doi.org/10.3390/ijms26115026

21. Maki KC, Gletsu-Miller N, Edirisinghe I, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effects of full-fat and low-fat fermented dairy foods on markers of cardiometabolic health in adults with overweight or obesity and elevated fasting triglycerides. Curr Dev Nutr. Published online ahead of print. 2026

22. Flores SV, Roco-Videla Á. Relationship between fermented dairy consumption, gut microbiota and type 2 diabetes. Nutr Hosp. 2024;41(6):1321. doi:https://doi.org/10.20960/nh.05435

23. Liu X, Tong Y, Qin J, Zhao Y. Efficacy and safety of probiotic and synbiotic supplementation in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2025;35(9):104100. doi:https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.104100

24. Setayesh A, Karimi M, Haghshenas H, et al. Effects of probiotics and synbiotics supplementation on cardiovascular risk factors in adults with prediabetes: a GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Metab Disord. 2025;24(2):189. doi:https://doi.org/10.1007/s40200-025-01700-x

25. Hamsho M, Hawari R, Yeşil Z, et al. Effect of different kefir dosages on inflammation status, metabolic profile, and anthropometric measurements in adults: a systematic review and

meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2026;36(5):104364. doi:https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.104364

26. Yao X, Cao X, Chen L, Liao W. Research progress of food-derived antihypertensive peptides in regulating the key factors of the renin-angiotensin system. Nutrients. 2025;17(1):97. doi:https://doi.org/10.3390/nu17010097

27. Vergara Nieto ÁA, Halabi Diaz A, Hernández Millán M, et al. Molecular pathways and clinical applications of probiotics as effective supporters of intestinal, neurologic, and cardiovascular health: a narrative review. J Nutr Biochem. 2026;157:110424. doi:https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2026.110424

28. Caliman-Sturdza OA, Vaz JA, Lupaescu AV, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of probiotic strains. Int J Mol Sci. 2026;27(2):1079. doi:https://doi.org/10.3390/ijms27021079

29. Virk MS, Virk MA, He Y, et al. The anti-inflammatory and curative exponent of probiotics: a comprehensive and authentic ingredient for the sustained functioning of major human organs. Nutrients. 2024;16(4):546. doi:https://doi.org/10.3390/nu16040546

30. Pipaliya R, Basaiawmoit B, Sakure AA, et al. Peptidomics-based identification of antihypertensive and antidiabetic peptides from sheep milk fermented using Limosilactobacillus fermentum KGL4 MTCC 25515 with anti-inflammatory activity: in silico, in vitro, and molecular docking studies. Front Chem. 2024;12:1389846. doi:https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1389846

31. Yilmaz B, Alvanoudi P, Kalogeropoulou A, et al. Fermented dairy product consumption and blood lipid levels in healthy adults: a systematic review. Front Nutr. 2025;12:1651134. doi:https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1651134

32. Bellaver EH, Kempka AP. Potential of milk-derived bioactive peptides as antidiabetic, antihypertensive, and xanthine oxidase inhibitors: a comprehensive bibliometric analysis and updated review. Amino Acids. 2023;55(12):1829-1855. doi:https://doi.org/10.1007/s00726-023-03351-9

33. Estruch R, Lamuela-Raventós RM. Cardiovascular benefits of fermented foods and beverages: still up for debate. Nat Rev Cardiol. 2023;20(12):789-790. doi:https://doi.org/10.1038/s41569-023-00938-3

34. Zolghadrpour MA, Jowshan MR, Heidari Seyedmahalleh M, et al. The effect of a new developed synbiotic yogurt consumption on metabolic syndrome components in adults with metabolic syndrome: a randomized controlled clinical trial. Nutr Diabetes. 2024;14(1):97. doi:https://doi.org/10.1038/s41387-024-00354-7

35. Ordóñez LC, Pineda NMG, Lizcano BIE, et al. Food-derived antihypertensive peptides: mechanisms, multi-methodological approaches, bioavailability, and functional food applications. Molecules. 2026;31(10):1648. doi:https://doi.org/10.3390/molecules31101648

36. Fijan S, Povalej Bržan P, Šikić Pogačar M, Klanjšek P. Kefir consumption and health effects based on human clinical trials: an overview of literature. Healthcare (Basel). 2026;14(5):652. doi:https://doi.org/10.3390/healthcare14050652

37. Martinsen T, Brennan L. Key evidence for personalised nutrition: a review of randomised controlled trials. Food Funct. 2026;17(2):646-658. doi:https://doi.org/10.1039/D5FO02969D

38. Barrera-Suarez MA, Zhao CY, Karnatovskaia LV, Sung J. Precision nutrition through diet-gut microbiome interactions: emerging insights driven by artificial intelligence, microbiome health metrics, and mechanistic modeling. Gut Microbes Rep. 2026;3(1):2650247. doi:https://doi.org/10.1080/29933935.2026.2650247

39. Pérez Núñez I, Quiñones J, Sepúlveda Truan G, et al. Strategies for advanced production: a review of the use of AI in the dairy industry. Animals (Basel). 2026;16(9):1363. doi:https://doi.org/10.3390/ani16091363

40. Awwad F, Al-Sumaidaee G, Eltayeb A, et al. Predicting functional bioactivities in fermented milk using deep learning on liquid chromatography-mass spectrometry metabolomics. J Dairy Sci. 2026;109(4):3175-3194. doi:https://doi.org/10.3168/jds.2025-27048

41. Datta B, Buehler MJ, Chow Y, et al. Artificial intelligence for food innovation. Nat Food. 2026. doi:https://doi.org/10.1038/s43016-026-01380-7

42. Ali-Haneef N, Mohite AR, Muruganantham P, et al. Postbiotics in functional foods: production, delivery, preservation, and regulation. Foods. 2026;15(14):2434. doi:https://doi.org/10.3390/foods15142434

Presentation ID / Sunum No=3

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4472-5172

Autoimmune Pancreatitis Associated with IG G4: A Rare Case Report

Exp. Dr. Berkay Subasi[1], Exp. Dr. Bugra Kaan Asilioglu[1]

[1]Eskisehir City Hospital
*Corresponding author: Berkay Subaşı

Abstract
Autoimmune pancreatitis is known as an inflammatory form of chronic pancreatitis. Diagnosis is made by imaging, the presence of IG G4 and/or autoantibodies, dramatic response to steroid treatment, and histopathological analysis. Our case is a 73-year-old woman who applied with complaints of nausea, vomiting and jaundice. Blood results showed elevated AST, ALT, ALP and GGT, as well as an increase in values that support inflammatory processes such as ESR and CRP. Abdominal CT with IV contrast was performed. CT examination revealed that the pancreas was edematous and diffusely enlarged. There was a halo sign in the peripancreatic area. Mild dilatation findings were also observed in the common bile duct and intraheaptic bile ducts, but there was no dilatation in the Wirsung duct. Then MRI was performed. Similar findings were detected in MRI and CT scans, and no obvious mass was seen in the head of the pancreas. Diffusion MRI showed significant diffuse restriction of the pancreas. Values were measured to be very low on ADC images. Steroid treatment was started considering autoimmune pancreatitis. IG G4 values measured in blood were also above normal. After steroid treatment, MRI examination showed that the findings in the pancreas had completely regressed.

Keywords: Autoimmune Pancreatitis, IG G4, MRCP

INTRODUCTION

Autoimmune pancreatitis is a type of chronic pancreatitis, also known as lymphoplasmocytic sclerosing pancreatitis, chronic sclerosing pancreatitis, pseudotumoral pancreatitis, and non-alcoholic destructive pancreatitis. It is responsible for 1.8-11% of chronic pancreatitis cases.(1). Patients are usually over 50 years old. This disease is seen twice as often in women. Patients may present with symptoms such as jaundice, abdominal pain, weight loss or diabetes mellitus. Autoimmune pancreatitis should be considered in the absence of classic acute pancreatitis attack, increased immune marker (IG G4), and significant response to steroid therapy. It is difficult to differentiate from pancreatic cancers. Clinically, pancreatic cancer may be mistakenly diagnosed due to weight loss, elevated CEA and CA 19-9(1, 2). The purpose of imaging in autoimmune pancreatitis is to confirm clinical suspicion, to distinguish it from pancreatic cancer and to initiate steroid therapy without delay(3).

Autoimmune pancreatitis is divided into two forms. Type I involves both genders but is more prevalent among males and associated with hyperimmunoglobulin G4, anti-nuclear antibody, anti-carbonic anhydrase antibodantiy and lactoferrin antibody. Extra-pancreatic manifestations and association with other autoimmune diseases is also common in type I autoimmune pacreatitis(4).

Autoimmune pancreatitis may be accompanied by other autoimmune diseases such as ulcerative colitis or autoimmune hepatitis. CT scan images may show various conditions including local or diffused enlargement of the pancreas, a pancreatic mass or a normal pancreas(5) Local mild lymphadenopathy is also a common finding. Focal involvement mostly occurs in the head of the pancreas.

Autoimmune pancreatitis should be differentiated from pancreatic carcinoma by the absence of diffuse pancreatic duct stenosis in cases of pancreatic carcinoma. Cholangiopancreatography demonstrates the presence of local or diffused pancreatic duct stenosis that may be associated with biliary duct stenosis(6).

The diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis are a combination of radiologic, laboratory, and histopathologic findings.

CASE REPORT

A 73-year-old female patient applied with complaints of weight loss, jaundice and nausea.. Biochemical laboratory values of the case were as follows; AST 45 U /l, ALT 74 U /l, ALP 180U /l, GGT 196 U /l, total bilrubin 1.62 mg / dl, direct bilrubin 1.11 mg / dl , CA-19-9 33.5 U/ml were measured. In the case, due to both laboratory and clinical findings, a pancreatic head mass was considered in the pre-diagnosis and abdominal CT was performed with iv contrast material(Figure 1).

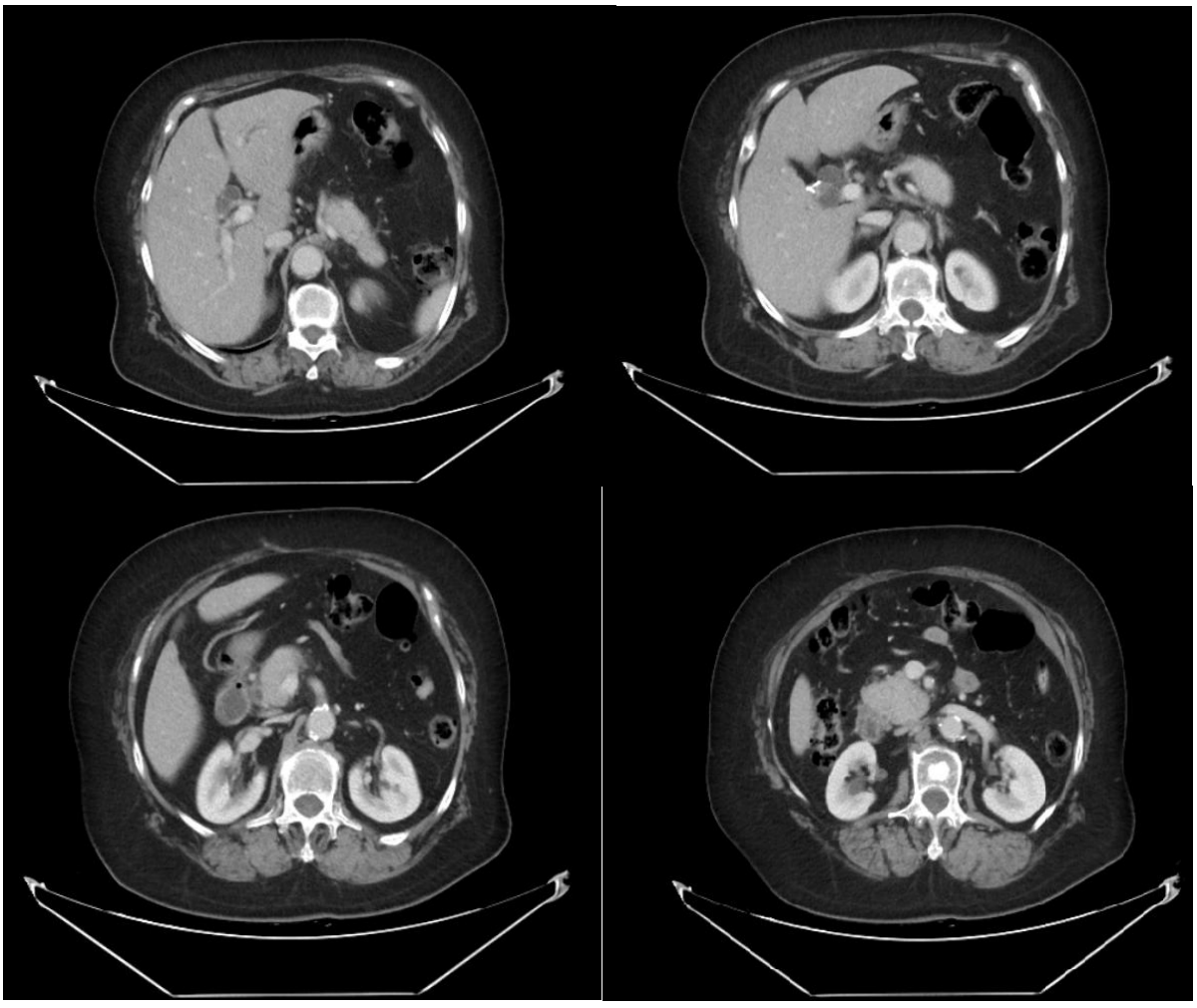


Figure 1. There is a diffuse increase in the size of the pancreas. Note that there is no dilatation in the Wirsung duct and no double duct finding, which is an important finding of pancreatic head malignancies. There is no mass lesion on the head of the pancreas. The patient's gall bladder is not monitored and hyperdense operation materials are available in this area.

MR imaging examination is performed on the patient who does not have a significant mass lesion on CT findings.(Figure 2)

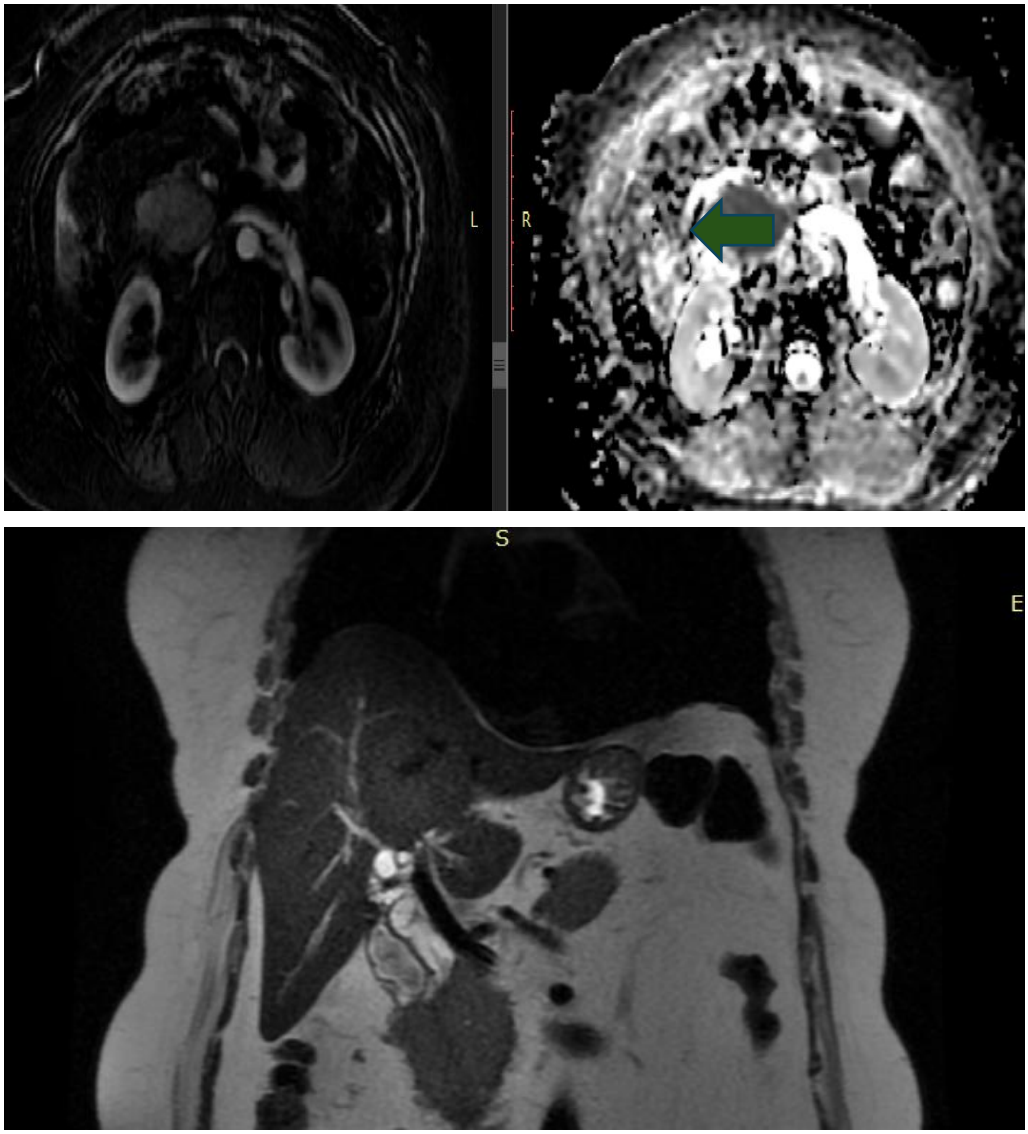


Figure 2. Diffuse enlargement of the pancreas and significant low signal on ADC images are observed. The green arrow shows a distinct low signal area in the ADC images.

Autoimmune pancreatitis was considered in the patient due to diffuse growth in the pancreas, a significantly low ADC signal, and the absence of any findings suggestive of a significant mass. The patient was treated with steroids. In the MRI taken 2 months after the treatment, the diffuse growth in the pancreas decreased almost completely and the ADC signal almost returned to normal.(Figure 3)

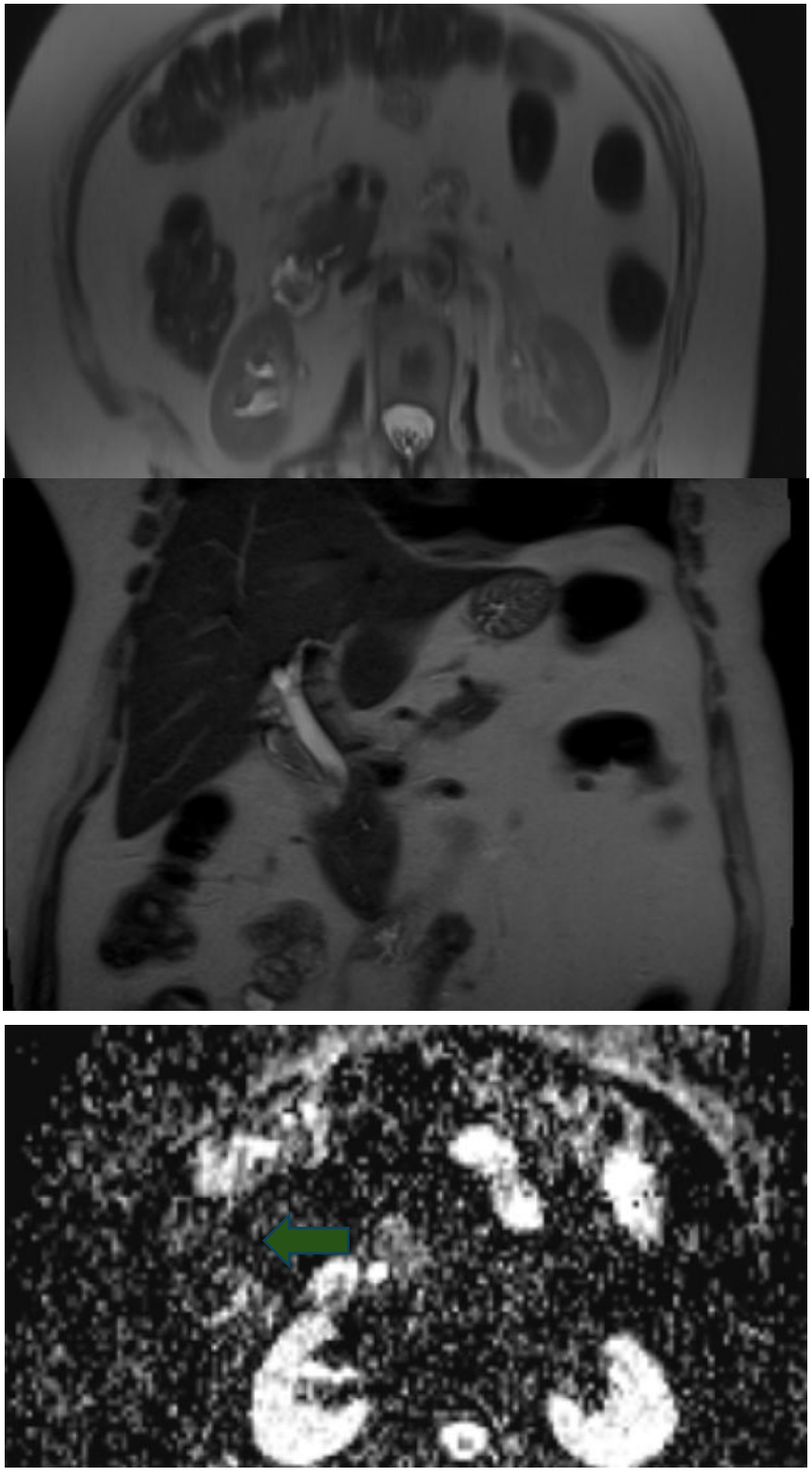


Figure 3. MRI performed 2 months after the treatment, the diffuse growth in the pancreas decreased almost completely and the ADC signal almost returned to normal. In the area shown with the green arrow, the dimensional reduction in the pancreatic head and the increase in the ADC signal are observed.

DISCUSSION

In this case, we can see that the patient had complaints that could be confused with a pancreatic head mass with abdominal pain, jaundice, anorexia and weight loss similar to pancreatic malignancy. After CT imaging, due to the limitations of the CT diagnosis between the two diseases and the possibility of

confusion with pancreatic cancer in imaging, our patient was recommended to perform an advanced MRCP examination. MRCP examination was performed after the case. Similar findings were detected with CT in this examination, and no significant mass lesion was observed in the head part of the pancreas. Diffusion-weighted MRI showed a significant diffuse restriction of the pancreas. The value was measured very low on the ADC map. The case was initially considered to be autoimmune pancreatitis and steroid treatment was initiated. Meanwhile, IgG4 values measured in the blood were also higher than normal. In the MRCP examination performed after steroid treatment, it was observed that the findings in the pancreas completely regressed.

Meanwhile, it has been reported that serum CA19-9 level, which has always been considered an important marker of pancreatic adenocarcinoma, may increase in patients with autoimmune pancreatitis(7). In our case, considering concomitant symptoms such as moderate elevation of serum CA19-9 level, jaundice and weight loss, the possibility of pancreatic malignancy was also considered in the differential diagnosis. In most cases, imaging findings, in the differential diagnosis between AIP and pancreatic cancer, findings such as a diffuse enlarged pancreas, a halo finding usually observed diffuse, no enlargement in the pancreatic duct are more suggestive of autoimmune pancreatitis and can be differentiated from pancreatic cancer with these features. may be. Additionally, the imaging appearance of Type I AIP can sometimes be similar to that of a pancreatic malignant cystic tumor(8).

Autoimmune pancreatitis can be confused with malignancy clinically and radiologically. Diagnosis is made by radiological, histopathological, laboratory-based IgG4 increase and association with other autoimmune diseases. The most important finding here is the radiological findings, which are manifested by diffuse pancreatic enlargement and segmental or diffuse irregularity in the main pancreatic duct. Dramatic response to treoid therapy is also an important marker used in diagnosis.

In some cases that are difficult to identify, clinicians have been best to save the patient from a comprehensive surgical procedure.

Informed Consent: No descriptive information about the patient was included in the written explanations and radiological images. The patient allowed the case report to be presented in the literature.

Authorship Contributions: Idea/Concept: BS,EG, Design: BS, Supervision: BS,EG Data Collection or Processing: BS, Analysis or Interpretation: BS, Literature Search: BS Writing: BS, Critical Review: BS, References And Fundings: -, Materials: -.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial.

REFERENCES

1. Shanbhogue AKP, Fasih N, Surabhi VR, Doherty GP, Shanbhogue DKP, Sethi SK. A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis. Radiographics. 2009;29(4):1003-26.

2. Kwak SW, Kim S, Lee JW, Lee NK, Kim CW, Yi MS, et al. Evaluation of unusual causes of pancreatitis: role of cross-sectional imaging. European journal of radiology. 2009;71(2):296-312.

3. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology. 2004;233(2):345-52.

4. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gut. 2005;54(5):703-9.

5. Özden I, Dizdaroğlu F, Poyanlı A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. Pancreatology. 2005;5(2-3):300-3.

6. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal endoscopy. 2004;60(6):937-44.

7. Yan T, Ke Y, Chen Y, Xu C, Yu C, Li Y. Serological characteristics of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis from pancreatic cancer by using a combination of carbohydrate antigen 19-9, globulin, eosinophils and hemoglobin. PloS one. 2017;12(4):e0174735.

8. Ezaki T, Masuda A, Shiomi H, Nakagawa T, Sofue K, Toyama H, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis with imaging appearance similar to that of malignant cystic tumor. Case reports in gastroenterology. 2019;13(2):265-70.

Presentation ID / Sunum No=12

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9545-8820

Prematurity Outweighs Vitamin D Status in Predicting Early-Onset Sepsis Risk in Preterm Infants

[1]Dilek Kurnaz

[1]SBÜ, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi

Abstract

Background: Vitamin D deficiency is common in preterm infants and has been suggested to influence susceptibility to infections. This study aimed to evaluate the association between serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and early-onset sepsis (EOS) within the first 7 days of life in preterm infants, and to assess the predictive value of early hematological and inflammatory markers. Methods: This single-center retrospective cohort study included 184 preterm infants born at <34 weeks of gestation and admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). Serum 25(OH)D levels were categorized as deficiency (<12 ng/mL), insufficiency (12–20 ng/mL), and sufficiency (20–100 ng/mL), and also analyzed as <20 vs ≥20 ng/mL. Infants with and without EOS were compared in terms of demographic, clinical, and laboratory parameters. Results: The mean gestational age was 30.78±2.80 weeks and mean birth weight was 1594.57±530.82 g. The median 25(OH)D level was 12.30 ng/mL (8.00–20.00), with 73.4% of infants having levels <20 ng/mL. EOS developed in 29 infants (15.8%), with blood culture positivity in 4.3%. Serum 25(OH)D levels and vitamin D status categories were not significantly associated with EOS (p=0.129 and p=0.574, respectively). Infants who developed EOS had significantly lower gestational age and birth weight, as well as lower neutrophil count and monocyte count on the first day of life, while C-reactive protein (CRP) levels were higher. ROC analysis identified <30 weeks of gestation and <1500 g birth weight as strong risk thresholds. A combined model demonstrated good predictive performance for EOS (AUC=0.848; 95% CI 0.758–0.920). Conclusions: Although vitamin D deficiency is highly prevalent in preterm infants, serum 25(OH)D levels were not associated with early-onset sepsis. In contrast, prematurity and low birth weight were major determinants of EOS risk. Early hematological changes and CRP levels on the first day of life may contribute to the early identification of infants at risk for EOS.

Keywords: Preterm infants; Vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; Early-onset sepsis; Neonatal intensive care; Risk factors

1.Introduction

EOS remains a major cause of morbidity and mortality in the neonatal period, with the risk being particularly pronounced in preterm infants [1,2]. In clinical practice, EOS is typically defined as an infection occurring within the first 72 hours or up to 7 days of life and is associated with pathogens acquired during the intrauterine, intrapartum, or early postnatal period [1,2]. Preterm infants are especially vulnerable to infections due to the immaturity of their immune system, underdeveloped skin and mucosal barriers, the need for invasive procedures, and prolonged intensive care exposure [1,2].

Therefore, identifying biological and clinical factors that may influence the risk of EOS in preterm neonates is essential for risk stratification and clinical management [2].

Vitamin D, traditionally associated with calcium–phosphorus metabolism and bone health, has recently gained attention for its immunomodulatory properties and potential role in infectious diseases [3]. It has been suggested that vitamin D may influence monocyte, macrophage, neutrophil, and T-lymphocyte function, and may modulate infection susceptibility through mechanisms such as antimicrobial peptide production, regulation of inflammatory responses, and activation of innate immunity [3,4]. In the neonatal period, vitamin D status largely depends on maternal vitamin D levels and placental transfer. Preterm birth may interrupt this transfer process, thereby increasing the risk of vitamin D deficiency in preterm infants [4]. This biological rationale makes the investigation of the relationship between vitamin D status and neonatal sepsis particularly relevant in this population.

Previous studies examining the association between vitamin D levels and EOS have predominantly been conducted in term or mixed neonatal populations [5–7]. Some studies have reported that low maternal, neonatal, or cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with an increased risk of EOS, with lower vitamin D levels observed in infants with sepsis [5–7]. However, systematic reviews and meta-analyses, while suggesting an overall association between low maternal or cord blood vitamin D levels and neonatal sepsis, have highlighted significant heterogeneity among studies in terms of population characteristics, sepsis definitions, sample types, and vitamin D cut-off values [4]. Evidence focusing specifically on preterm infants remains limited, and some data suggest that low cord blood vitamin D levels may not be an independent risk factor for neonatal sepsis in this group [8]. Therefore, it is crucial to evaluate this relationship while accounting for strong confounding factors related to prematurity, such as gestational age and birth weight [8].

The primary aim of this study was to evaluate the association between serum vitamin D levels and the development of early-onset sepsis within the first 7 days of life in preterm infants born at <34 weeks of gestation and admitted to a NICU. Vitamin D levels were analyzed both as a continuous variable and across deficiency, insufficiency, and sufficiency categories to assess their relationship with EOS. Additionally, clinical and laboratory factors potentially associated with EOS -including gestational age, birth weight, maternal characteristics, seasonal variation, and early laboratory parameters- were evaluated. We hypothesized that low vitamin D levels may be associated with an increased risk of EOS; however, this relationship may be attenuated when key neonatal factors such as degree of prematurity and birth weight are taken into account.

2.Materials and Methods

Study design and population

This single-center retrospective cohort study was conducted in a tertiary-level NICU. Preterm infants born at <34 weeks of gestation and admitted during the study period were eligible for inclusion. Gestational age was determined based on obstetric records, last menstrual period, and/or antenatal ultrasonography findings. Infants with major congenital anomalies, chromosomal abnormalities, metabolic disorders, or incomplete clinical and laboratory data were excluded.

The study protocol was approved by the institutional ethics committee (approval number: 147-2026), and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Due to the retrospective nature of the study, the requirement for informed consent was waived.

Vitamin D measurement and classification

Serum 25(OH)D levels were measured from venous blood samples obtained during NICU hospitalization as part of routine clinical care using a chemiluminescent immunoassay (CLIA) method (Atellica Solution IM 1600, Siemens Healthineers, Germany). The first available measurement obtained during hospitalization was used for analysis.

Vitamin D status was classified as deficiency (<12 ng/mL), insufficiency (12–<20 ng/mL), and sufficiency (20–100 ng/mL). In additional analyses, vitamin D levels were also evaluated dichotomously as <20 ng/mL and ≥20 ng/mL.

Definition of early-onset sepsis

The primary outcome was EOS, defined as infection occurring within the first 7 days of life. EOS was diagnosed according to the presence of compatible clinical signs together with laboratory evidence of inflammation and/or microbiological findings during the first postnatal week. Laboratory abnormalities were identified either during routine surveillance or following the onset of clinical symptoms. Infants with positive blood cultures were classified as having culture-proven EOS, whereas those with negative cultures but compatible clinical and laboratory findings requiring antibiotic treatment were classified as having clinical EOS.

Clinical and laboratory variables

Demographic and clinical data, including gestational age, birth weight, sex, mode of delivery, multiple pregnancy, maternal characteristics, and season of birth, were extracted from medical records. Serum 25(OH)D levels measured within the first postnatal week were recorded. To evaluate their predictive value for subsequent EOS, hematological and inflammatory parameters obtained routinely on the first day of life-including total leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, and platelet counts, as well as CRP were analyzed. Blood culture and tracheal aspirate culture results obtained during the first postnatal week were also recorded.

CRP levels were analyzed using an immunoturbidimetric assay (Atellica Solution CH 930, Siemens Healthineers, Germany). Complete blood count parameters were measured using electrical impedance and flow cytometry methods (Mindray BC-6800, Mindray, China).

Study groups

Infants were categorized according to vitamin D status and according to the development of EOS during the first postnatal week. Comparisons between infants with and without EOS were performed to assess whether first-day hematological and inflammatory parameters, together with vitamin D status, were associated with the subsequent diagnosis of EOS.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro–Wilk test, Kolmogorov–Smirnov test, and visual inspection of histograms and Q–Q plots. Normally distributed variables were presented as mean ± standard deviation (SD), while non-normally distributed variables were expressed as median (interquartile range, IQR). Categorical variables were summarized as counts and percentages.

Comparisons between vitamin D groups were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) for normally distributed variables and the Kruskal–Wallis test for non-normally distributed variables. Categorical variables were compared using the Pearson chi-square test, with Fisher's exact test or Monte Carlo correction applied when appropriate.

For comparisons between infants with and without EOS, independent samples t-test or Welch's t-test was used for normally distributed variables, depending on variance homogeneity. The Mann–Whitney U test was applied for non-normally distributed variables. Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test. Associations between continuous or ordinal variables and EOS were assessed using Spearman correlation analysis.

To identify factors associated with EOS, logistic regression analyses were performed. In univariable models, gestational age, birth weight, maternal age, vitamin D level, CRP, neutrophil count, platelet count, multiple pregnancy, season of birth, small-for-gestational-age (SGA) status, maternal comorbidities, mode of delivery, and antenatal steroid exposure were evaluated separately. Birth weight was modeled per 100 g increase, platelet count per 100,000/μL increase, and vitamin D level per 5 ng/mL increase. Vitamin D was also analyzed as a categorical variable (<20 vs ≥20 ng/mL).

In multivariable logistic regression analysis, variables considered clinically relevant and/or those with p<0.10 in univariable analysis were included. Gestational age and birth weight were retained in the model as key indicators of prematurity. Additional variables, including CRP, multiple pregnancy, platelet count, and season of birth, were evaluated. Results were reported as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Given the limited number of events, multivariable analyses were interpreted as exploratory.

All tests were two-tailed, and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

3.Results

Study cohort and baseline characteristics

A total of 184 preterm neonates were included in the study, of whom 106 (57.6%) were male. The mean birth weight was 1594.5 ± 530.8 g, and the mean gestational age was 30.7 ± 2.8 weeks. Demographic, perinatal, maternal, vitamin D, laboratory, and EOS characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Baseline demographic, perinatal, maternal, laboratory, and sepsis-related characteristics of the study population

Variable	Value
Demographic and perinatal characteristics	
Gestational age group <28 weeks	26 (14.1%)
Gestational age group 28–31 weeks	65 (35.3%)
Gestational age group 32–34 weeks	93 (50.5%)
Multiple pregnancy, yes/no	55 (29.9%) / 129 (70.1%)
Mode of delivery, cesarean/vaginal	158 (85.9%) / 26 (14.1%)
Fetal growth, SGA/AGA/LGA	41 (22.3%) / 141 (76.6%) / 2 (1.1%)
Maternal characteristics	
Maternal age, mean ± SD (years)	29.0 ± 6.2
Maternal disease, no/yes	107 (58.2%) / 77 (41.8%)
Gestational diabetes mellitus	16 (8.7%)
Gestational hypertension	23 (12.5%)
Premature rupture of membranes	21 (11.4%)
Hypothyroidism	5 (2.7%)
Urinary tract infection	5 (2.7%)
Chorioamnionitis	3 (1.6%)
Preeclampsia	11 (6.0%)
Cholestasis	2 (1.1%)
Antenatal betamethasone (Celestone) doses 0/1/2	59 (32.1%) / 46 (25.0%) / 79 (42.9%)
Vitamin D and seasonal distribution	
Vitamin D, median (IQR)	12.3 (8.0–20.0) ng/mL
Vitamin D deficiency <12 ng/mL	83 (45.1%)
Vitamin D insufficiency 12–20 ng/mL	52 (28.3%)

Vitamin D sufficiency 20–100 ng/mL	49 (26.6%)
Season of birth spring/summer/autumn/winter	48 (26.1%) / 45 (24.5%) / 49 (26.6%) / 42 (22.8%)
Laboratory and sepsis-related variables	
Leukocyte count, mean ± SD	10,416.2 ± 4,800.3 /mm³
Neutrophil count, median (IQR)	4,220.0 (2,617.5–7,247.5) /mm³
Lymphocyte count, mean ± SD	4,193.5 ± 1,808.1 /mm³
Monocyte count, median (IQR)	700.0 (410.0–972.5) /mm³
Platelet count, mean ± SD	253,336 ± 83,314 /mm³
CRP, median (IQR)	0.50 (0.30–0.60) mg/L
Early-onset sepsis, no/yes	155 (84.2%) / 29 (15.8%)
Positive blood culture	8 (4.3%)
Positive tracheal aspirate culture	2 (1.1%)

Data are presented as mean ± standard deviation (SD), median (interquartile range [IQR]), or n (%).

AGA, appropriate for gestational age; CRP, C-reactive protein; IQR, interquartile range; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age.

Comparisons according to vitamin D status

Vitamin D levels were categorized into deficiency, insufficiency, and sufficiency groups. Comparisons across these groups are presented in Table 2. Differences were observed in sex distribution and season of birth among vitamin D groups; however, no significant differences were found in major clinical outcomes, including the incidence of EOS or culture positivity.

Table 2. Comparison of clinical, laboratory, and sepsis-related characteristics according to vitamin D status

Variable	Deficiency <12 ng/mL (n=83)	Insufficiency 12–20 ng/mL (n=52)	Sufficiency ≥20 ng/mL (n=49)	p
Gestational age, weeks	30.8 ± 2.9	30.2 ± 2.9	31.2 ± 2.3	0.184*
Birth weight, g	1631.0 ± 577.3	1497.2 ± 522.5	1636.0 ± 447.6	0.297*
Maternal age, years	28.3 ± 5.9	28.9 ± 6.9	30.4 ± 5.9	0.173*
Vitamin D, ng/mL	8.0 (6.3–9.6)	15.0 (12.9–16.4)	24.1 (21.0–31.0)	<0.001**
Leukocyte count (×10³/μL)	10.73 ± 4.98	10.69 ± 4.50	9.60 ± 4.80	0.381*
Neutrophil count (×10³/μL)	4.29 (2.64–7.95)	4.13 (2.85–6.21)	3.96 (2.51–5.62)	0.527**
Lymphocyte count (×10³/μL)	4.04 ± 1.79	4.62 ± 2.05	3.99 ± 1.50	0.126*
Monocyte count (×10³/μL)	0.71 (0.46–0.93)	0.70 (0.41–1.01)	0.69 (0.41–1.15)	0.989**
Platelet count (×10³/μL)	251.9 ± 80.3	249.8 ± 87.5	259.5 ± 85.3	0.827*
CRP, mg/L	0.5 (0.3–0.5)	0.5 (0.4–0.6)	0.5 (0.3–0.6)	0.967**

Female sex	29 (34.9%)	30 (57.7%)	19 (38.8%)	0.028†
Multiple pregnancy	23 (27.7%)	12 (23.1%)	20 (40.8%)	0.127†
Early-onset sepsis	12 (14.5%)	7 (13.5%)	10 (20.4%)	0.574†
Positive blood culture	2 (2.4%)	2 (3.8%)	4 (8.2%)	0.336‡
Positive tracheal aspirate culture	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0.742‡
Season of birth				0.006†
└ Spring	20 (24.1%)	13 (25.0%)	15 (30.6%)	
└ Summer	16 (19.3%)	17 (32.7%)	12 (24.5%)	
└ Autumn	34 (41.0%)	7 (13.5%)	8 (16.3%)	
└ Winter	13 (15.7%)	15 (28.8%)	14 (28.6%)	

Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range), or n (%).

* One-way ANOVA, ** Kruskal–Wallis test, † Chi-square test, ‡ Fisher's exact test

AGA, appropriate for gestational age; CRP, C-reactive protein; SGA, small for gestational age.

Comparisons according to early-onset sepsis

Clinical and laboratory characteristics of infants with and without EOS are presented in Table 3. Infants who developed EOS had significantly lower gestational age and birth weight, reflecting a higher degree of prematurity.

Importantly, hematological and inflammatory parameters obtained on the first day of life differed between groups. Infants who developed EOS had significantly lower neutrophil counts, and monocyte counts. Although CRP levels were significantly higher in the EOS group, median values remained below the conventional diagnostic threshold, suggesting subtle early inflammatory activation rather than clinically overt CRP elevation.

Vitamin D levels, evaluated both as continuous and categorical variables, were not significantly associated with EOS. As expected, blood culture and tracheal aspirate culture positivity were more frequent in the EOS group.

Table 3. Comparison of clinical, laboratory, and microbiological characteristics according to early-onset sepsis status

Variable	No EOS (n=155)	EOS (n=29)	p	Effect size
Gestational age, weeks	31.2 ± 2.6	28.4 ± 2.5	<0.001*	ρ = −0.354
Birth weight, g	1682.1 ± 509.1	1126.4 ± 382.9	<0.001*	ρ = −0.383
Maternal age, years	28.8 ± 6.3	30.0 ± 6.0	0.329*	ρ = 0.060
Vitamin D, ng/mL	12.0 (7.9–19.7)	14.0 (9.9–22.0)	0.129**	ρ = 0.112
Leukocyte count (×10³/μL)	10.45 ± 4.52	10.22 ± 6.18	0.847*	ρ = −0.079
Neutrophil count (×10³/μL)	4.53 (3.00–7.34)	2.65 (1.24–4.26)	0.010**	ρ = −0.191
Lymphocyte count (×10³/μL)	4.18 ± 1.79	4.25 ± 1.94	0.874*	ρ = 0.012
Monocyte count (×10³/μL)	0.73 (0.46–0.98)	0.42 (0.21–0.77)	0.005**	ρ = −0.209

Platelet count (×10³/μL)	259.1 ± 80.4	222.3 ± 93.1	0.054*	ρ = −0.160
CRP, mg/L	0.5 (0.3–0.5)	0.5 (0.4–1.4)	0.006**	ρ = 0.203
Vitamin D deficiency (<12 ng/mL)	71 (45.8%)	12 (41.4%)	0.574†	V = 0.078
Vitamin D insufficiency (12–20 ng/mL)	45 (29.0%)	7 (24.1%)		
Vitamin D sufficiency (≥20 ng/mL)	39 (25.2%)	10 (34.5%)		
Female sex	66 (42.6%)	12 (41.4%)	0.904†	V = 0.009
Multiple pregnancy	52 (33.5%)	3 (10.3%)	0.012†	V = 0.185
Positive blood culture	0 (0.0%)	8 (27.6%)	<0.001‡	—
Positive tracheal aspirate culture	0 (0.0%)	2 (6.9%)	0.024‡	—

Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range), or n (%).
**Welch's t-test; **Mann–Whitney U test; †Chi-square test; ‡Fisher's exact test.*
Effect sizes are presented as Spearman's correlation coefficient (ρ) for continuous variables and Cramer's V (V) for categorical variables.

CRP, C-reactive protein; EOS, early-onset sepsis

Factors associated with early-onset sepsis

In logistic regression analyses, vitamin D levels -whether analyzed as a continuous variable or using a <20 ng/mL threshold- were not associated with an increased risk of EOS. Results of univariable logistic regression analyses for all candidate variables are presented in Table 4.

Table 4. Vitamin D models and univariable logistic regression analyses for factors associated with early-onset sepsis

Variable	Comparison / Unit	OR (95% CI)	p	AUC
Vitamin D models				
Vitamin D	Per 5 ng/mL increase (crude)	1.13 (0.92–1.37)	0.126	
Vitamin D	Per 5 ng/mL increase, adjusted for gestational age	1.22 (0.98–1.52)	0.101	
Vitamin D	Per 5 ng/mL increase, adjusted for birth weight	1.25 (0.98–1.59)	0.107	
Vitamin D <20 ng/mL	<20 vs ≥20 ng/mL (crude)	0.64 (0.27–1.49)	0.078	
Vitamin D <20 ng/mL	<20 vs ≥20 ng/mL, adjusted for gestational age	0.39 (0.15–1.02)	0.055	
Univariable logistic regression				
Birth weight	Per 100 g increase	0.78 (0.70–0.87)	<0.001	0.804

Gestational age	Per 1-week increase	0.70 (0.60–0.82)	<0.001	0.778
CRP	Per 1 mg/L increase	1.39 (1.08–1.79)	0.012	0.642
Neutrophil count	Per 1 ×10³/μL increase	0.95 (0.84–1.06)	0.355	0.651
Multiple pregnancy	Yes vs No	0.23 (0.07–0.79)	0.020	0.616
Platelet count	Per 100 ×10³/μL increase	0.56 (0.34–0.95)	0.030	0.627
Winter birth	Winter vs other seasons	2.44 (1.05–5.70)	0.039	0.590
SGA	SGA vs AGA/LGA	0.51 (0.17–1.56)	0.238	0.550
Maternal disease	Yes vs No	1.61 (0.73–3.56)	0.243	0.559
Maternal age	Per 1-year increase	1.03 (0.97–1.10)	0.340	0.547
Multiparity	Yes vs No	0.70 (0.31–1.54)	0.371	0.545
Cesarean delivery	Cesarean vs vaginal	1.51 (0.42–5.40)	0.526	0.522
Antenatal betamethasone	Per additional dose	0.89 (0.56–1.41)	0.613	0.528

Analyses were performed in all 184 infants, including 29 with early-onset sepsis. Odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (CIs), and p values were obtained using univariable binary logistic regression. Area under the receiver operating characteristic curve (AUC) values were calculated by ROC analysis. Birth weight, platelet count, gestational age, and maternal age were analyzed per 100 g, 100 × 10³/μL, 1-week, and 1-year increase, respectively

OR, odds ratio; CI, confidence interval; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age; CRP, C-reactive protein.

Multivariable model, ROC analysis, and clinical thresholds

A multivariable model including gestational age, birth weight, CRP, multiple pregnancy, platelet count, and season of birth demonstrated good discriminative performance for predicting EOS (AUC = 0.848; 95% CI, 0.758–0.920). Gestational age and birth weight showed the highest individual predictive performance, and clinically relevant thresholds were identified for both variables. Infants born at <30 weeks of gestation or with a birth weight <1500 g had substantially higher risks of EOS than those born at later gestational ages or with higher birth weights.

The model showed good calibration and effectively stratified infants according to their predicted risk of EOS. Detailed results of the multivariable model, including regression coefficients, ROC-based thresholds, model performance, calibration metrics, and risk stratification, are presented in Table 5. ROC curves for the multivariable model and individual predictors are shown in Figure 1.

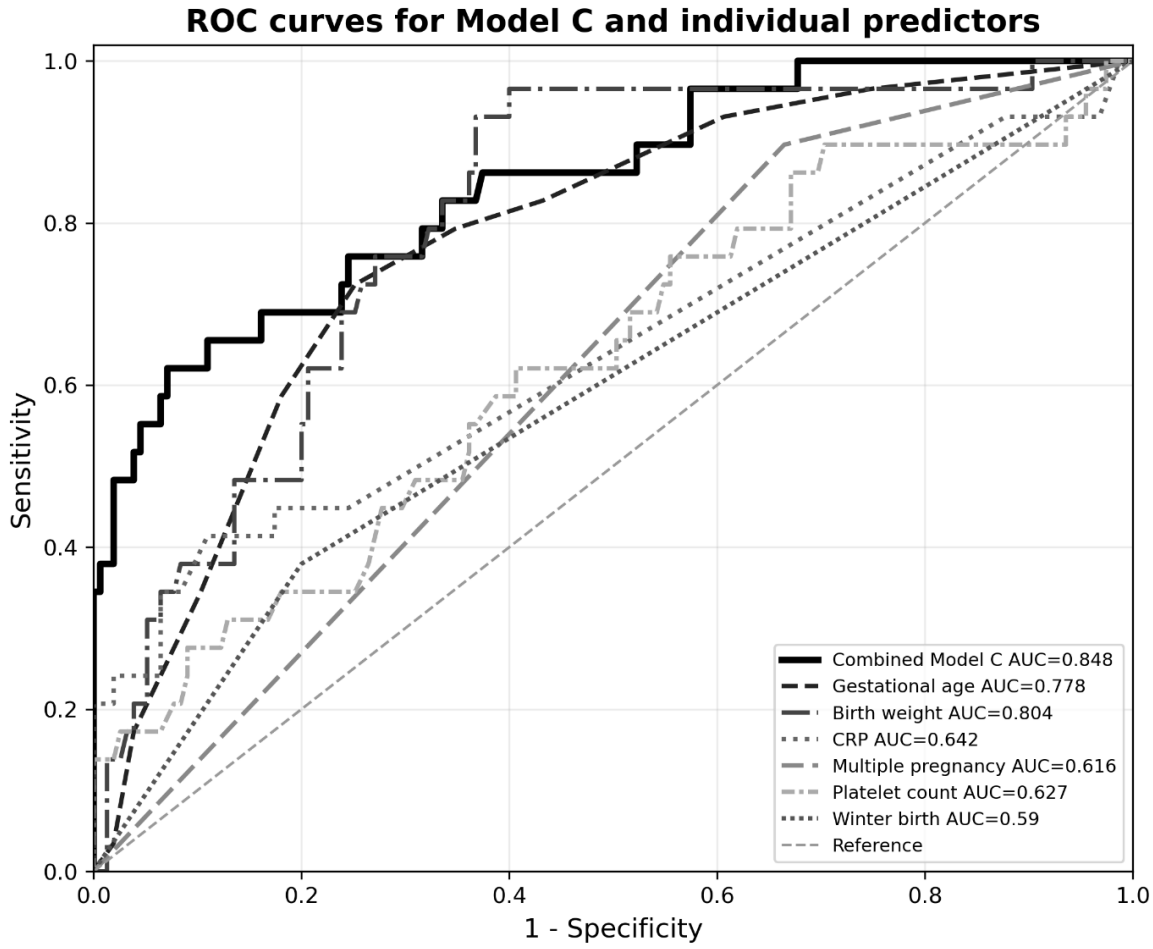
Tablo 5. Multivariable prediction model, discriminative performance, clinically relevant thresholds, and calibration for early-onset sepsis

Parameter	Estimate	95% CI	p
Multivariable logistic regression model			
Gestational age (per 1-week increase)	OR = 0.96	0.71–1.30	0.793
Birth weight (per 100 g increase)	OR = 0.79	0.64–0.97	0.026
CRP (per 1 mg/L increase)	OR = 1.26	0.95–1.66	0.108
Multiple pregnancy (yes vs no)	OR = 0.36	0.09–1.44	0.150
Platelet count (per 100 ×10³/μL increase)	OR = 1.24	0.66–2.35	0.501
Winter birth (winter vs other seasons)	OR = 5.09	1.66–15.65	0.004
Model discrimination (ROC analysis)			
Multivariable model	AUC = 0.848	0.758–0.920	—
Birth weight	AUC = 0.804	0.718–0.875	—
Gestational age	AUC = 0.778	0.689–0.860	—
CRP	AUC = 0.642	0.527–0.758	—
Platelet count	AUC = 0.627	0.507–0.737	—
Multiple pregnancy	AUC = 0.616	0.548–0.678	—
Winter birth	AUC = 0.590	0.499–0.684	—
Clinically relevant thresholds			
Gestational age <30 weeks	RR = 5.42; OR = 7.81	—	<0.001
Birth weight <1500 g	RR = 10.55; OR = 14.90	—	<0.001
Model performance			
AUC	0.848	0.758–0.920	—
Optimal cut-off	0.312	—	—
Sensitivity	62.1%	—	—
Specificity	92.9%	—	—
Positive predictive value	62.1%	—	—
Negative predictive value	92.9%	—	—
Hosmer–Lemeshow test	p = 0.163	—	—
Brier score	0.086	—	—

Adjusted odds ratios were obtained from the multivariable logistic regression model including gestational age, birth weight, CRP, multiple pregnancy, platelet count, and winter birth. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to assess discriminative performance.

AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; OR, odds ratio; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; RR, relative risk; ROC, receiver operating characteristic.

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves of the multivariable prediction model and individual predictors for early-onset sepsis.



Receiver operating characteristic (ROC) curves demonstrating the discriminative performance of the multivariable prediction model (Model C) and its individual predictors, including gestational age, birth weight, CRP, multiple pregnancy, platelet count, and winter birth, for predicting early-onset sepsis.

AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CRP, C-reactive protein; ROC, receiver operating characteristic.

4.Discussion

In this study, we evaluated the association between vitamin D levels and EOS in preterm infants born at <34 weeks of gestation and admitted to a neonatal intensive care unit. The primary finding was that serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were not significantly associated with the occurrence of EOS. This lack of association was consistent when vitamin D was analyzed both as a continuous variable and across deficiency, insufficiency, and sufficiency categories. Nevertheless, vitamin D deficiency and insufficiency were highly prevalent, with approximately three-quarters of the cohort having 25(OH)D levels <20 ng/mL.

Vitamin D deficiency is expected in preterm infants and is clinically relevant. Fetal vitamin D stores depend largely on maternal levels and placental transfer, which becomes particularly important during the third trimester. Therefore, infants born at earlier gestational ages are at increased risk of deficiency due to both interrupted transplacental transfer and physiological immaturity [3,9]. The high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency observed in our cohort is consistent with previous reports in preterm populations [8,10]. However, despite this high prevalence, no significant association was

identified between vitamin D levels and EOS, suggesting that vitamin D alone may not be a sufficient determinant of infection risk in this population.

The thresholds used to define vitamin D status are also an important consideration. Current consensus guidelines classify 25(OH)D levels as deficiency (<12 ng/mL), insufficiency (12–<20 ng/mL), and sufficiency (≥20 ng/mL) [9]. These thresholds are primarily based on bone health outcomes, and their applicability to infection-related outcomes remains uncertain. In our study, both categorical and dichotomous analyses (<20 vs ≥20 ng/mL) yielded similar results, reinforcing the lack of association between vitamin D status and EOS.

Previous studies examining the relationship between vitamin D and neonatal sepsis have yielded heterogeneous results. Some studies in term or mixed neonatal populations have reported lower vitamin D levels in infants with sepsis and suggested a potential association [5–7]. A systematic review and meta-analysis also reported an overall association between low maternal or cord blood vitamin D levels and neonatal sepsis [4]. However, studies focusing specifically on preterm infants have shown less consistent findings, and some have suggested that vitamin D may not be an independent risk factor in this population [8]. Our findings are more consistent with these preterm-focused studies and support the hypothesis that the impact of vitamin D may be overshadowed by stronger determinants such as prematurity and low birth weight.

In our cohort, gestational age and birth weight were the most prominent factors associated with EOS. Infants who developed sepsis were significantly more premature and had markedly lower birth weights. These findings are in line with previous large cohort studies demonstrating that the incidence of neonatal sepsis increases as gestational age decreases and is particularly high in very low birth weight infants [11,12]. Prematurity is associated with both antenatal inflammatory exposure and increased postnatal vulnerability due to the need for intensive care and invasive procedures [1,2,11].

Importantly, our study demonstrated that hematological and inflammatory parameters obtained on the first day of life differed between infants who subsequently developed EOS. Neutrophil and monocyte counts, which are central to innate immune responses, have long been recognized as early indicators of neonatal infection, and abnormalities in these cell lines may reflect impaired immune function (13,14). In preterm infants, limited neutrophil reserves and reduced bone marrow responsiveness may lead to lower neutrophil counts during early infection (15).

CRP remains one of the most widely used biomarkers in neonatal sepsis, although its diagnostic performance depends on the timing of measurement [16]. CRP may remain low during the very early phase of infection and typically increases over time; therefore, it should be interpreted together with clinical findings and other laboratory parameters [16]. In our study, CRP levels were significantly higher in infants who developed EOS; however, median CRP values in both groups remained within the laboratory reference range. This finding suggests that even mild early increases in CRP may reflect subtle inflammatory activation or subclinical infection before overt clinical manifestations develop. Consistent with previous literature, no single biomarker appears sufficient for the early diagnosis of neonatal sepsis, particularly in preterm infants [1,17,18].

Clinically, one of the most meaningful findings was that thresholds of <30 weeks of gestation and <1500 g birth weight were strongly associated with increased EOS risk. Infants born at <30 weeks had a substantially higher risk of EOS compared with those born at ≥30 weeks. Similarly, infants with birth weight <1500 g had a markedly increased risk compared with those weighing ≥1500 g. These findings highlight the importance of early clinical risk stratification and further reinforce the central role of prematurity and very low birth weight in the development of EOS.

Furthermore, the multivariable model incorporating gestational age, birth weight, CRP, multiple pregnancy, platelet count, and season of birth demonstrated good discriminative performance, with an

AUC of 0.848. The model was able to effectively distinguish between low- and high-risk infants and showed acceptable calibration. Predictive models should be interpreted not only according to discrimination metrics such as AUC, but also calibration and clinical applicability [19]. In addition, transparent reporting and external validation are essential before clinical implementation of prediction models [20]. Therefore, this model should be considered exploratory, and its findings require validation in larger, prospective, multicenter cohorts before clinical application.

Previous EOS risk stratification approaches have mainly focused on infants ≥34 weeks of gestation and maternal risk factors [21,22]. In contrast, our study specifically evaluated a preterm population born at <34 weeks of gestation and incorporated neonatal clinical and laboratory parameters, including first-day hematological parameters and CRP levels. Although exploratory, our findings suggest that combining prematurity-related factors with early inflammatory markers may improve early risk identification in this vulnerable population.

The associations observed with multiple pregnancy and winter birth should be interpreted cautiously. These findings may reflect cohort-specific characteristics or unmeasured confounding factors rather than true biological effects. Similarly, the lack of association between small-for-gestational-age status and EOS may be related to the limited sample size and distribution of cases.

This study has several limitations. First, its retrospective, single-center design limits causal inference and may reduce the generalizability of the findings. Second, the inclusion of clinically diagnosed sepsis cases in addition to culture-proven sepsis reflects real-world neonatal intensive care practice but may have introduced classification bias. Third, potentially important confounding factors, including maternal vitamin D status, antenatal infection markers, maternal antibiotic exposure, and blood culture volume, could not be fully evaluated. In addition, vitamin D levels were assessed using a single measurement, which may not reflect dynamic changes over time. Finally, the relatively small number of EOS events may have increased the risk of overfitting in multivariable analyses. Therefore, the predictive model should be considered exploratory and requires validation in larger prospective multicenter cohorts before clinical application.

5.Conclusion

Vitamin D deficiency and insufficiency were highly prevalent among preterm infants born at <34 weeks of gestation; however, serum 25(OH)D levels were not significantly associated with EOS. In contrast, lower gestational age and birth weight were the strongest determinants of EOS risk, emphasizing the dominant role of prematurity in the development of neonatal sepsis.

Early alterations in hematological and inflammatory parameters, including lower neutrophil, monocyte values and relatively higher CRP levels on the first day of life, may provide additional clues for early risk identification. A combined clinical-laboratory model demonstrated good discriminative performance for EOS; however, these findings require validation in larger prospective multicenter studies before clinical implementation.

References

1. Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis. NeoReviews. 2022;23(11):e756-e770. doi:10.1542/neo.23-10-e756
2. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770-1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4
3. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):365-379. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.010
4. Bitew ZW, Worku T, Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Food Sci Nutr. 2021;9(1):375-388. doi:10.1002/fsn3.2003
5. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. J Perinatol. 2015;35(1):39-45. doi:10.1038/jp.2014.146
6. Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, Ayyildiz A, Kutukoglu I, Malli DD, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey. Eur J Pediatr. 2015;174(6):809-815. doi:10.1007/s00431-014-2469-1

7. Gamal TS, Madiha AAS, Hanan MK, Abdel-Azeem MEM, Marian GS. Neonatal and maternal 25-OH vitamin D serum levels in neonates with early-onset sepsis. Children (Basel). 2017;4(5):37. doi:10.3390/children4050037
8. Say B, Uras N, Sahin S, Degirmencioglu H, Oguz SS, Canpolat FE. Effects of cord blood vitamin D levels on the risk of neonatal sepsis in premature infants. Korean J Pediatr. 2017;60(8):248-253. doi:10.3345/kjp.2017.60.8.248
9. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394-415. doi:10.1210/jc.2015-2175
10. Kurnaz D, Cebeci B, Cakir H, Okay B, Büyükkayhan D. Impact of different vitamin D supplementation doses on vitamin D status and bone metabolism in preterm infants. BMC Pediatr. 2026. doi:10.1186/s12887-026-06785-8
11. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 2011;127(5):817-826. doi:10.1542/peds.2010-2217
12. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(3 Suppl):S45-S49. doi:10.1097/01.PCC.0000161946.73305.0A
13. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr. 1979;95(1):89-98. doi:10.1016/S0022-3476(79)80096-7.
14. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(3):F229-F235. doi:10.1136/adc.2002.023838.
15. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early Hum Dev. 2012;88(Suppl 2):S69-S74. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
16. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology. 2012;102(1):25-36. doi:10.1159/000336629
17. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2016;28(2):135-140. doi:10.1097/MOP.0000000000000315
18. Wynn JL, Polin RA. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. Pediatr Res. 2018;83(1-1):13-15. doi:10.1038/pr.2017.224
19. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. Epidemiology. 2010;21(1):128-138. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
20. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis: the TRIPOD statement. Ann Intern Med. 2015;162(1):55-63. doi:10.7326/M14-0697
21. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics. 2011;128(5):e1155-e1163. doi:10.1542/peds.2010-3464
22. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ,≥34 weeks' gestation. Pediatrics. 2014;133(1):30-36. doi:10.1542/peds.2013-1689

Presentation ID / Sunum No=14

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7741-9067 / 0000-0001-5799-1173

Seftriaksona Bağlı Tekrarlayan Aplastik Anemi: Olgu Sunumu

Dr. Murat Ay[1], Dr. Mustafa Tayyar Yerli[1]

[1] Kütahya Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kütahya, Türkiye

Özet

Giriş: Aplastik anemi (AA), pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği ile karakterize hematolojik bir hastalıktır. İlaçlar AA'nın en nadir nedenleri arasındadır. Sefalosporinler yaygın olarak kullanılmasına rağmen, seftriaksona bağlı AA literatürde çok nadir bildirilmiştir. Daha önce benzene bağlı AA öyküsü olan bir hastada, seftriakson tedavisi sonrası gelişen tekrarlayan AA olgusunu sunmayı amaçladık. Olgu: Elli iki yaşında erkek boya badana ustası (35 yıllık mesleki maruziyet), Kasım 2016'da yüksek ateşle (39,3°C) başvurdu. Laboratuvarda pansitopeni saptandı (WBC 0,6×10³/µL, nötrofil 0,2×10³/µL, Hgb 9,4 g/dL, trombosit 37×10³/µL). Enfeksiyöz, viral ve diğer sekonder nedenler dışlandı. Kemik iliği biyopsisinde hiposelüler ilik (%10 selülarite), ağır hipoplazi ve Evre I retiküler fibrozis izlendi; benzene bağlı AA tanısı kondu. GM-CSF, ertapenem, steroid, siklosporin ve antitimosit globulin sonrası düzelen hasta işini bıraktı ve Ocak 2018'e kadar normal seyretti. Bu tarihte pnömoni ile başvurunca seftriakson (2×1 g İV) başlandı. İki gün sonra febril nötropeni ve pansitopeni gelişti (WBC 1,2×10³/µL, nötrofil 0,7×10³/µL, trombosit 37×10³/µL). Seftriakson kesilip meropeneme geçildi. Sekonder nedenler dışlandı; kemik iliği biyopsisinde belirgin hiposelüler ilik, yağ hücreleri ve fibrotik stroma izlendi. İlaca bağlı AA tanısı kondu. Antibiyotik değişiminin 8. gününde hemogram değerleri normale döndü. Sonuç: Seftriaksona bağlı AA nadir ancak ölümcül olabilen (mortalite ~%50) bir tablodur. Olgumuzdaki hızlı düzelmenin gösterdiği gibi, erken tanı ve sorumlu ajanın hızla kesilmesi esastır. Klinisyenler, özellikle daha önce kemik iliği hasarı öyküsü olan hastalarda bu nadir fakat ciddi yan etkinin farkında olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aplastik Anemi, Seftriakson, Hiposelüler Kemik İliği

Recurrent Aplastic Anemia Due to Ceftriaxone: A Case Report

Abstract

Introduction: Aplastic anemia (AA) is a hematological disease characterized by pancytopenia and hypocellular bone marrow. Drugs are among the rarest causes of AA. Although cephalosporins are widely used, ceftriaxone-induced AA is very rarely reported in the literature. We aimed to present a case of recurrent AA following ceftriaxone treatment in a patient with a prior history of benzene-induced AA. Case: A 52-year-old male house painter (35 years of occupational exposure) was admitted in November 2016 with high fever (39.3°C). Laboratory tests revealed pancytopenia (WBC 0.6×10³/µL, neutrophils 0.2×10³/µL, Hgb 9.4 g/dL, platelets 37×10³/µL). Infectious, viral, and other secondary

causes were excluded. Bone marrow biopsy showed a hypocellular marrow (10% cellularity) with severe hypoplasia and Stage I reticular fibrosis; benzene-induced AA was diagnosed. Following GM-CSF, ertapenem, steroids, cyclosporine, and antithymocyte globulin, he recovered, left his job, and remained normal until January 2018. He then presented with pneumonia and was started on ceftriaxone (2×1 g IV). After two days, he developed febrile neutropenia and pancytopenia (WBC $1.2\times10^3/\mu L$, neutrophils $0.7\times10^3/\mu L$, platelets $37\times10^3/\mu L$). Ceftriaxone was discontinued and switched to meropenem. Secondary causes were excluded; bone marrow biopsy again revealed a markedly hypocellular marrow with fatty cells and fibrotic stroma. Drug-induced AA was diagnosed. Hemogram values normalized on the 8th day after the antibiotic change. Conclusion: Ceftriaxone-induced AA is rare but potentially fatal (mortality ~50%). As demonstrated by the rapid recovery in our patient, early recognition and prompt withdrawal of the causative agent are essential. Clinicians should be aware of this rare but serious adverse effect, particularly in patients with a prior history of bone marrow injury.

Keywords: Aplastic Anemia, Ceftriaxone, Hypocellular Bone Marrow

1. GİRİŞ

Aplastik anemi (AA), hematopoetik kök hücrelerin sayısında azalma ile seyreden, periferik kanda pansitopeni ve kemik iliğinde hiposellülarite ile karakterize bir hematolojik hastalıktır (1,2). Tanı; en az iki seride sitopeni bulunması, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde hiposellülaritenin gösterilmesi ve pansitopeni yapabilecek diğer nedenlerin (miyelodisplastik sendrom, akut lösemi, miyelofibrozis, megaloblastik anemi, paroksismal noktürnal hemoglobinüri, hipersplenizm, viral enfeksiyonlar ve kemik iliği infiltrasyonu yapan hastalıklar) dışlanması ile konulur. Hastalığın ağırlığı Camitta ölçütleri temel alınarak sınıflandırılır: kemik iliği sellülaritesinin %25'in altında olması ve nötrofil sayısının $0,5x10^9$/L'den, trombosit sayısının $20x10^9$/L'den, mutlak retikülosit sayısının ise $20x10^9$/L'den düşük olması ölçütlerinden en az ikisinin bulunması ağır AA olarak tanımlanır; mutlak nötrofil sayısının $0,2x10^9$/L'nin altında olduğu olgular ise çok ağır AA olarak kabul edilir (14).

Edinsel AA'nın patogenezinde günümüzde en çok kabul gören mekanizma, otoreaktif sitotoksik T lenfositlerin hematopoetik kök ve öncül hücrelere karşı geliştirdiği immün aracılı hasardır; interferon-γ ve tümör nekroz faktörü-α gibi inhibitör sitokinlerin salınımı kök hücre havuzunun apoptoza gitmesine ve kemik iliğinin yağ dokusu ile yer değiştirmesine yol açar. Bununla birlikte etiyolojide ilaçlar, kimyasal ajanlar, iyonizan radyasyon, viral enfeksiyonlar, gebelik ve kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları da yer almaktadır (15).

İlaçlar, AA'nın en nadir nedenlerinden biridir. İlaca bağlı AA insidansı Avrupa'da milyonda 2 iken, Asya'da bu oran üç kat daha yüksektir. AA, ilaç tedavisinin en çok korkulan komplikasyonlarından biridir (3-5). Nitekim Barselona metropolitan bölgesinde yürütülen prospektif çok merkezli çalışmada AA insidansı yılda milyonda yaklaşık 2 olgu olarak bildirilmiş, olgu ölüm hızının ise yüksek olduğu vurgulanmıştır (16). Tayland'da yürütülen geniş epidemiyolojik çalışmada ise insidansın Batı ülkelerine kıyasla belirgin biçimde yüksek olduğu; bu farkın kısmen çevresel ve mesleki maruziyetlerle açıklanabileceği gösterilmiştir (17).

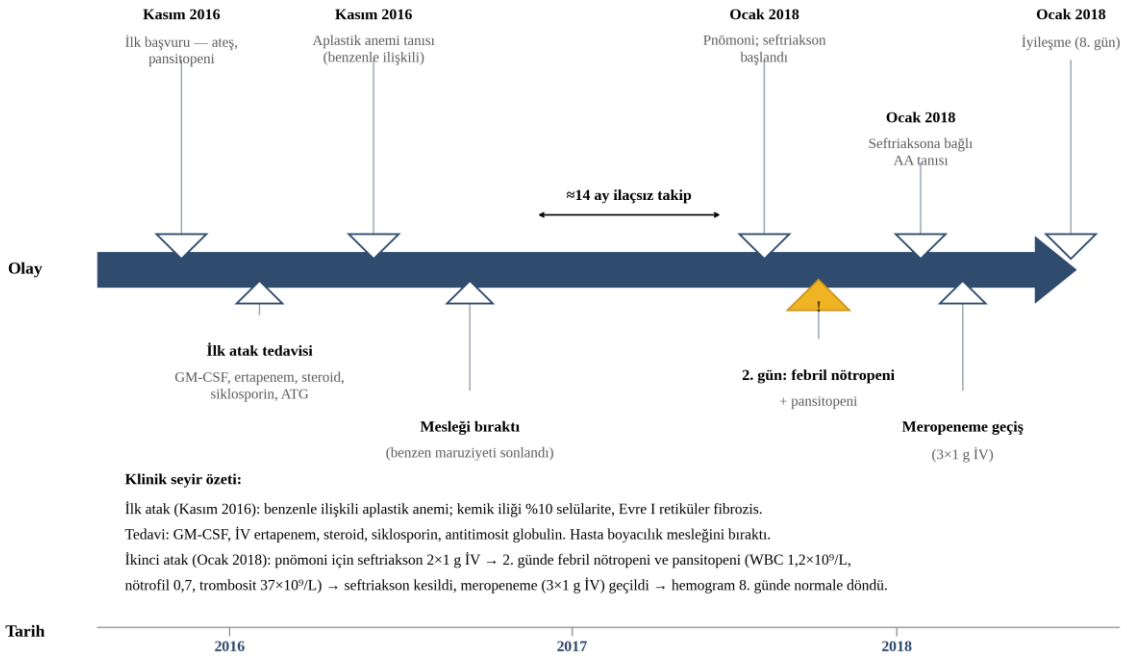
Antiromatizmal ajanlar, antitiroid ilaçlar, sülfonamidler, antitüberküloz ilaçlar, analjezikler ve antikonvülzanlar AA ile en sık ilişkilendirilen ilaç gruplarıdır (6). İlaçların yanı sıra kimyasal maruziyetler de önemli bir etiyolojik başlık oluşturur. Boya, vernik, tiner ve yapıştırıcı gibi ürünlerde bulunan benzen, bir asrı aşkın süredir kemik iliği hasarı ile ilişkilendirilen prototip miyelotoksik ajandır; benzenin karaciğerde ve kemik iliğinde oluşan reaktif metabolitleri hematopoetik hücrelerde doğrudan hasar oluşturarak pansitopeniye, aplastik anemiye ve uzun dönemde miyelodisplastik sendrom ile akut lösemiye yol açabilmektedir (18). Bu nedenle boyacılık, matbaacılık ve petrokimya gibi meslek grupları risk altındadır.

Sefalosporinler; deri, yumuşak doku, solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sefalosporinlerin bu denli yaygın kullanımına karşın, bu gruba ve özellikle seftriaksona bağlı AA literatürde oldukça nadir bildirilmiştir (7,8).

Bu çalışmada, benzene bağlı aplastik anemi öyküsü bulunan bir hastada seftriakson tedavisi sonrasında gelişen tekrarlayan aplastik anemi olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

2. OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında erkek hasta, Kasım 2016 tarihinde yüksek ateş yakınması ile Acil Servise başvurdu. Vücut sıcaklığı 39,3 °C ölçüldü. Fizik muayenesinde lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali saptanmadı. Özgeçmişinde toplam 35 yıl boyunca boyacılık mesleğini sürdürdüğü öğrenildi. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre (WBC): 0,6x10³/µL, nötrofil: 0,2x10³/µL, hemoglobin (Hgb): 9,4 gr/dL, hematokrit (Htc): %28,3, eritrosit (RBC): 3,49x10⁶/µL (N: 3,8–6), trombosit (Plt): 37x10³/µL, laktat dehidrogenaz (LDH): 255 U/L, CRP: 76,09 mg/L (N: 0–5) olarak saptandı. Hasta nötropenik ateş ve pansitopeni etiyolojisi açısından hastaneye yatırıldı. Olgunun ilk ataktan iyileşmeye uzanan klinik seyri Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Olgunun klinik seyir zaman çizelgesi: benzen maruziyetine bağlı ilk aplastik anemi atağı, mesleğin bırakılması, yaklaşık 14 aylık ilaçsız izlem dönemi ve seftriakson tedavisi sonrasında gelişen ikinci atak ile iyileşme süreci. GM-CSF: granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, ATG: antitimosit globulin, AA: aplastik anemi, WBC: lökosit.

Balgam kültürü, idrar kültürü ve kan kültürleri negatif sonuçlandı. Ultrasonografide hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati izlenmedi. Viral belirteçler (Hepatit B, Hepatit C, HIV, CMV, EBV), bruselloz tüp aglütinasyon testi ve tüberküloz tetkikleri negatif bulundu. Retikülosit sayısı %0,35 (N: 0,5–2,5) olarak ölçüldü. Kemik iliği aspirasyonunda ileri derecede hipoplazi ile uyumlu hiposellüler ilik izlendi. Kemik iliği biyopsisinde sellülarite %10 olarak raporlandı; kemik iliği mesafesinde her üç seriye ait hücresel elemanlarda azalma saptandı. Gümüşleme yöntemi ile Evre I retiküler fibrozis tespit edildi. Hastaya aplastik anemi tanısı konuldu. Retrospektif olarak değerlendirildiğinde bu tablo, kemik iliği sellülaritesinin %25'in altında olması, mutlak nötrofil sayısının 0,5x10⁹/L'nin ve mutlak retikülosit sayısının 20x10⁹/L'nin altında bulunması nedeniyle Camitta ölçütlerine göre ağır aplastik anemi ile uyumludur (11,14). Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), intravenöz (İ.V.) ertapenem, steroid, siklosporin ve antitimosit globulin tedavilerinin ardından hastanın laboratuvar değerleri düzeldi. Tedavi sonrasında mesleğini (boyacılık) bırakan hastanın laboratuvar değerleri Ocak 2018'e kadar süren izlemde normal sınırlarda seyretti.

Hasta Ocak 2018'de ateş ve öksürük yakınmaları ile Acil Servise başvurdu. Fizik muayenesinde sağ akciğer bazal segmentte raller mevcuttu. Laboratuvar değerleri WBC: 14,6x10³/µL, nötrofil: 10,5x10³/µL, Hgb: 13,5 gr/dL, Htc: %41, Plt: 210x10³/µL, CRP: 51 mg/L (N: 0–5) olarak saptandı. Hastaya pnömoni tanısı konularak seftriakson tedavisi (2x1 gr İ.V.) başlandı. Seftriakson tedavisinin 2.

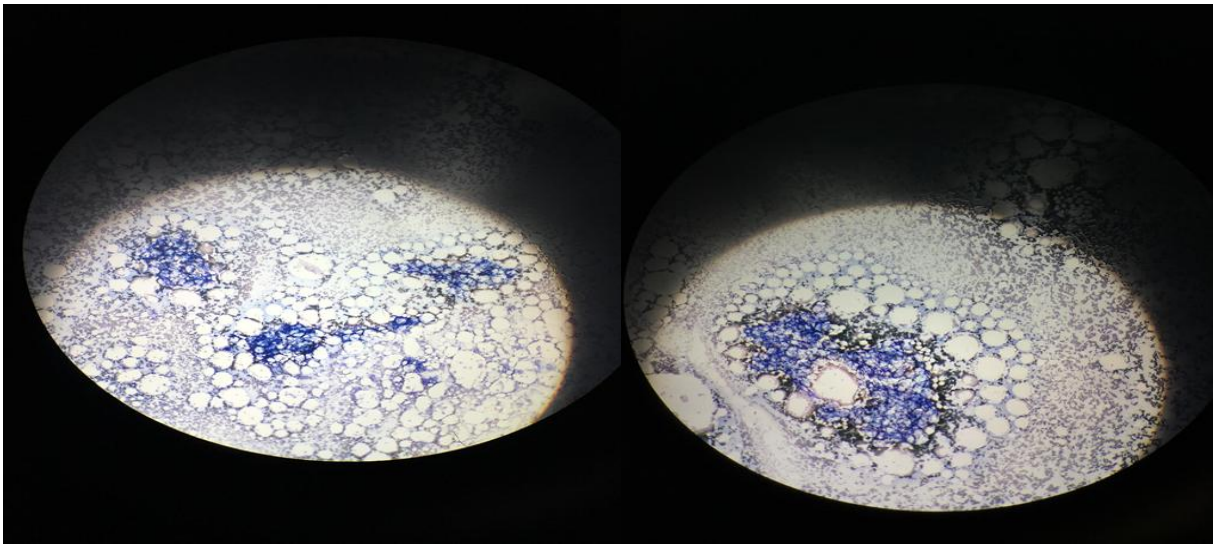
gününde hastanın ateşi düşmedi. Fizik muayenede akciğerdeki rallerin orta zona ilerlediği görüldü ve kriptik tonsillit saptandı. Laboratuvar incelemesinde WBC: 1,2x10³/µL, nötrofil: 0,7x10³/µL, Hgb: 10,3 gr/dL, Htc: %31, RBC: 3,1x10⁶/µL, Plt: 37x10³/µL, CRP: 93,11 mg/L olarak ölçüldü. Seftriakson tedavisi öncesindeki ve sonrasındaki laboratuvar parametreleri Tablo 1'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 1. Seftriakson tedavisi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar parametreleri

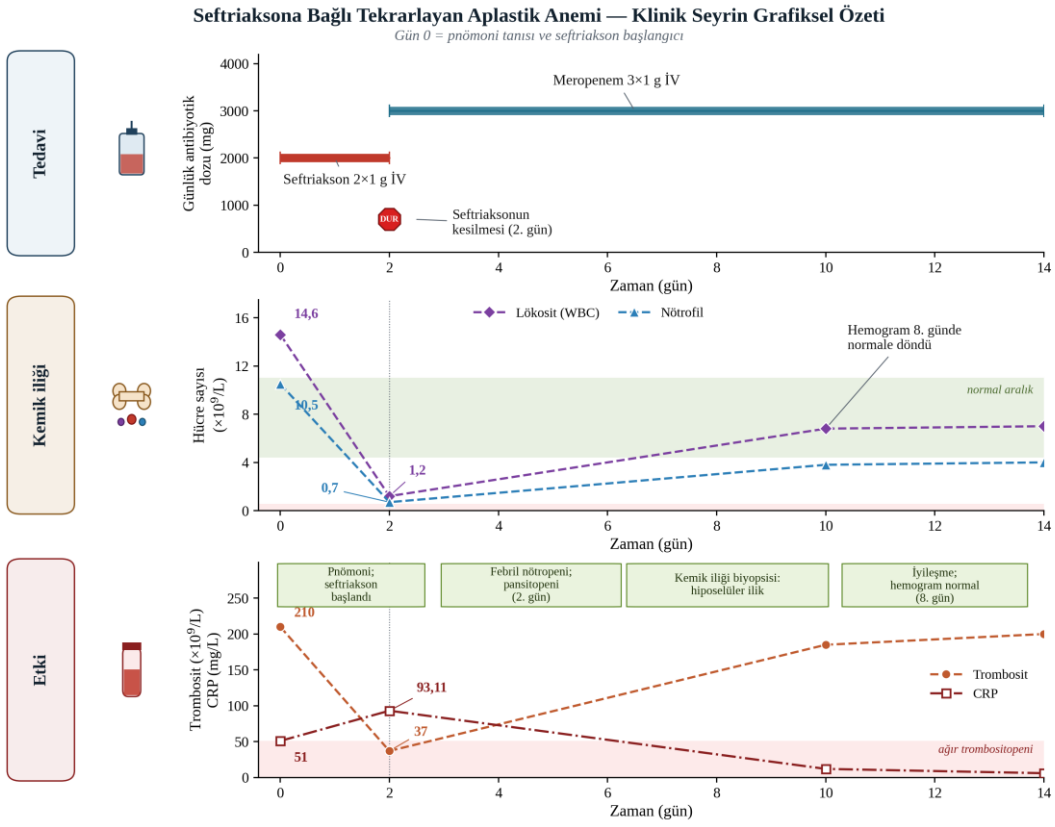
Laboratuvar parametreleri	Seftriakson öncesi	Seftriakson sonrası	Normal aralık
Lökosit (WBC)	14,6	1,2	4,45–10,95 ×10⁹/L
Nötrofil	10,5	0,7	1,8–7,7 ×10⁹/L
Hemoglobin	13,5	10,3	13,3–17,5 g/dL
Hematokrit	%41	%31	%40–52
Eritrosit (RBC)	3,8	3,1	3,8–6,0 ×10¹²/L
Trombosit (PLT)	210	37	162–367 ×10⁹/L
CRP	51	93,11	<5 mg/L

Seftriakson sonrası değerler, iki günlük tedavinin ardından gelişen pansitopeni dönemine aittir. WBC: beyaz kan hücresi (lökosit), RBC: kırmızı kan hücresi (eritrosit), PLT: trombosit, CRP: C-reaktif protein.

Bunun üzerine seftriakson kesildi ve hastanın antibiyotik tedavisi meropenem (3x1 gr İ.V.) ile değiştirildi. Aplastik anemiye yönelik tetkikler istendi. Tüm sonuçların negatif bulunması üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği belirgin şekilde hiposellülerdi; her üç seriye ait hücresel elemanlarda azalma izlendi ve normal kemik iliği dokusunun yağ hücreleri ile fibrotik stroma tarafından yer değiştirdiği görüldü (Şekil 2). Hastaya ilaca bağlı aplastik anemi tanısı konuldu. Antibiyotik değişimi sonrası 8. günde hemogram değerleri normale döndü. Seftriaksonun başlanması, kesilmesi ve meropeneme geçiş ile birlikte hematolojik parametrelerde ve enfeksiyon belirteçlerinde izlenen değişim Şekil 3'te grafiksel olarak özetlenmiştir.



Şekil 2. Hastanın kemik iliği biyopsisi: Hiposellüler kemik iliği, yağ hücreleri ve stromal hücreler.



Gün 0, 2 ve 10 değerleri vaka kayıtlarından alınmıştır; aradaki eğriler şematiktir. WBC: lökosit, CRP: C-reaktif protein. Meropenem ve iyileşme süresi metinde bildirilen seyre göre gösterilmiştir.

Şekil 3. Klinik seyrin grafiksel özeti. Üst panel uygulanan antibiyotik tedavisini (seftriakson 2x1 g İV ve kesilmesinin ardından meropenem 3x1 g İV), orta panel lökosit ve nötrofil sayılarındaki değişimi, alt panel ise trombosit sayısı ile CRP düzeyindeki değişimi ve eş zamanlı klinik olayları göstermektedir. Gün 0 pnömoni tanısı ve seftriaksonun başlangıcını ifade etmektedir; olgu kayıtlarından elde edilen değerler dışındaki eğriler şematiktir. CRP: C-reaktif protein, WBC: lökosit.

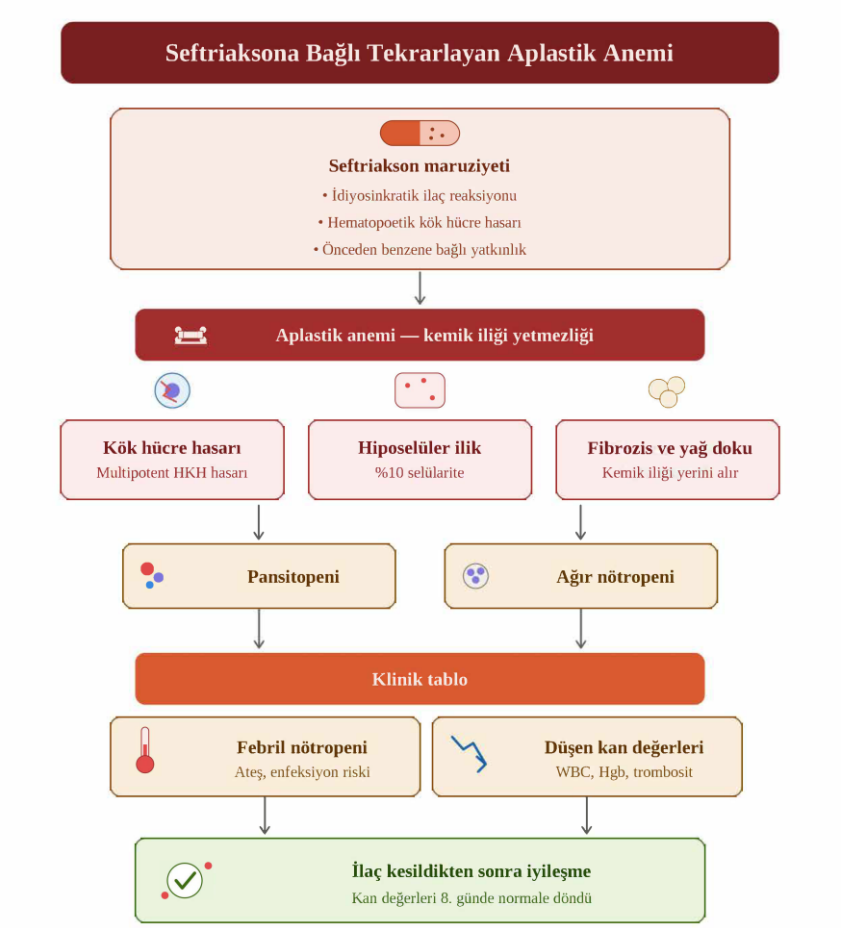
3. TARTIŞMA

Sefalosporin grubu antibiyotikler; deri, yumuşak doku, solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Sefalosporinlerin kullanım alanı çok geniş olmasına rağmen, bu ilaçlara bağlı AA çok nadir bildirilmiştir. Literatürde seftriaksona bağlı AA gelişen iki olgu bulunmaktadır. Bunlardan biri 1985-2000 yılları arasında yürütülen prospektif kohort çalışmasıdır. Bu çalışmaya ilaca bağlı agranülositoz gelişen 102 hasta dâhil edilmiştir. Sefalosporin grubu antibiyotikler arasında 2 hastada sefotaksime, 1 hastada seftazidime ve 1 hastada seftriaksona bağlı agranülositoz saptanmıştır. Diğer olgu ise Han ve ark. tarafından bildirilen seftriaksona bağlı AA olgusudur (7,8). Han ve ark.'nın bildirdiği olgunun da yineleyici nitelikte olması, bizim olgumuzla benzerlik göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Agranülositoz veya AA riski ile ilişkili ilaçların belirlenmesi amacıyla Uluslararası Agranülositoz ve Aplastik Anemi Çalışması (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study) yürütülmüştür (9). Geçmişte pek çok ilaç AA ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin sitotoksik kemoterapi veya radyoterapi sonrasında geçici kemik iliği yetmezliği gözlenebilmektedir. Belirli kimyasal veya fiziksel ajanlar, hem prolifere olan hem de sessiz (quiescent) hematopoetik hücrelere doğrudan hasar vererek AA'ya yol açabilir. Yeterli dozda düzenli olarak ilik aplazisine neden olan antikanser ajanlar ve benzenin aksine, diğer ilaçların büyük çoğunluğu idiyosenkratik reaksiyonlara yol açarak nadiren kemik iliği yetmezliğine neden olur. Bu nedenle ilaca bağlı hematopoetik yetmezliğin araştırılması güçtür (9,10).

İlaca bağlı aplastik anemide multipotent hematopoetik kök hücreler, öncül (committed) kök hücrelere farklılaşmadan önce hasar görür. Bu nedenle dolaşımdaki nötrofil, trombosit ve eritrosit sayıları azalır (10). İdiyosenkratik ilaç reaksiyonlarının patogenezinde başlıca iki mekanizma öne sürülmektedir. Bunlardan ilki, ilacın ya da onun reaktif metabolitinin hematopoetik hücreler üzerinde

doğrudan dozdan bağımsız toksik etki göstermesidir. İkincisi ise ilacın veya metabolitinin hapten görevi görerek hücre yüzey proteinlerine kovalan bağlanması, oluşan yeni antijenik yapıya karşı T hücre aktivasyonu ve ilaca bağımlı antikorların gelişmesi ile immün aracılı hücre yıkımının ortaya çıkmasıdır. Bu yanıtın ortaya çıkışında ilaç metabolize eden enzim polimorfizmleri ve belirli HLA allelleri gibi bireysel genetik yatkınlık belirleyici rol oynar; bu durum aynı ilacın milyonlarca hastada güvenle kullanılırken nadir bireylerde ağır sitopeniye yol açmasını açıklamaktadır (19). Olgumuzda varsayılan patofizyolojik basamaklar ve bunların klinik yansımaları Şekil 4'te şematik olarak özetlenmiştir.



Şekil 4. Seftriaksona bağlı tekrarlayan aplastik aneminin varsayılan patofizyolojik basamakları ve klinik yansımaları. Önceki benzen maruziyetinin oluşturduğu zeminde seftriaksona karşı gelişen idiyosenkratik reaksiyon, multipotent hematopoetik kök hücre hasarı ile hiposellüler kemik iliğine; bu da pansitopeni, ağır nötropeni ve febril nötropeni tablosuna yol açmaktadır. İlacın kesilmesinin ardından 8. günde hematolojik düzelme sağlanmıştır. HKH: hematopoetik kök hücre, WBC: lökosit, Hgb: hemoglobin.

İlaca bağlı aplastik anemi, ortalama %50 civarında seyreden yüksek mortalitesi nedeniyle edinsel kan diskrazileri içinde en ciddi olanıdır (11,12). Bu nedenle nedensellik ilişkisinin sistematik biçimde değerlendirilmesi önem taşır. Advers ilaç reaksiyonlarında nedenselliğin standart değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan araç Naranjo advers ilaç reaksiyonu olasılık ölçeğidir (20). Olgumuzda ilaç ile olay arasındaki zamansal ilişkinin belirgin olması, ilacın kesilmesiyle tablonun gerilemesi (pozitif dechallenge), sitopeni yapabilecek alternatif nedenlerin sistematik olarak dışlanmış olması ve literatürde benzer bildirimlerin bulunması, seftriakson ile aplastik anemi arasında olası-muhtemel düzeyde bir nedensellik ilişkisini desteklemektedir. Hastanın yeniden ilaca maruz bırakılması (rechallenge) etik nedenlerle uygulanmamıştır. Latent sürenin yalnızca iki gün olması, hastanın daha önce sefalosporin grubu bir antibiyotiğe maruz kalarak duyarlılaşmış olabileceğini ya da benzen maruziyeti nedeniyle hematopoetik rezervi azalmış bir kemik iliğinin ikinci bir miyelotoksik uyarana karşı beklenenden hızlı ve şiddetli yanıt vermiş olabileceğini düşündürmektedir (18).

AA tedavisinde ilk basamak, nedensel ajanın ortamdan uzaklaştırılması veya kesilmesidir. İlacın erken dönemde kesilmesi AA tablosunun geri dönüşüne olanak tanıyabilir. AA'lı hastalarda mortalitenin başlıca nedenleri enfeksiyonlar (bakteriyel ve fungal) ve kanamalar olduğundan, uygun destek tedavisi de büyük önem taşımaktadır (13). Sitopeninin derinleştiği ve kalıcı olduğu ağır olgularda ise tedavi seçenekleri HLA uyumlu kardeş vericiden allojeneik hematopoetik kök hücre nakli ya da antitimosit globulin ve siklosporin temelli yoğun immünsupresif tedavidir; hasta yaşı, hastalık ağırlığı ve uygun verici varlığı tedavi seçiminde belirleyicidir (14,21). Olgumuzun ilk atağında da bu yaklaşımla uyumlu şekilde GM-CSF, geniş spektrumlu antibiyoterapi, steroid, siklosporin ve antitimosit globulin tedavileri uygulanmış ve hematolojik yanıt elde edilmiştir.

Olgumuzun daha önce benzene bağlı gelişmiş AA öyküsü mevcuttu. Hasta ilk tanısının ardından mesleğini bırakmış ve tekrar benzene maruz kalmamıştı. On dört ay boyunca ilaçsız olarak izlenmişti. Seftriakson kullanımının 2. gününde pansitopeni gelişti. Pansitopeni ve AA'ya neden olabilecek etkenler dışlandıktan sonra kemik iliği biyopsisi yapıldı ve seftriaksona bağlı AA tanısı konuldu. Tedavide öncelikle seftriakson tedavisi kesildi; antibiyotik değişiminin ardından 8. günde hastanın kan tablosu normale döndü. Hematolojik düzelmenin bu denli hızlı olması, tablonun klasik immün aracılı edinsel aplastik anemiden çok, ilaca bağlı geri dönüşümlü kemik iliği baskılanması zemininde geliştiğini düşündürmektedir; nitekim idiyosenkratik ilaca bağlı agranülositoz tanımlarında da nötrofil sayısının ilacın kesilmesinden sonraki bir ay içinde normale dönmesi beklenen bir seyir olarak kabul edilmektedir (19).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Etik gerekçelerle yeniden maruziyet testi yapılamamıştır; ilaca bağımlı antikorların gösterilmesine yönelik immünolojik testler, HLA tiplendirmesi, sitogenetik inceleme ve paroksismal noktürnal hemoglobinüri klon analizi uygulanamamıştır. Ayrıca tek bir olguya dayanan gözlem, nedensellik ilişkisi açısından kesin kanıt düzeyi sunmamaktadır. Buna karşın olgunun; belgelenmiş kemik iliği biyopsisi, açık zamansal ilişki, ilacın kesilmesiyle tam düzelme ve alternatif nedenlerin ayrıntılı dışlanması gibi güçlü yönleri bulunmaktadır.

4. SONUÇ

Seftriakson günlük klinik pratikte çok sık kullanılan, güvenlik profili geniş kabul edilen bir antibiyotiktir; ancak nadir de olsa ciddi kemik iliği baskılanmasına ve aplastik anemiye yol açabilmektedir. Antibiyotik tedavisi sırasında ateşin gerilememesi ve beklenmedik sitopeni gelişmesi durumunda, tablonun enfeksiyona bağlı olduğu varsayılmadan önce ilaca bağlı hematolojik yan etki ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Özellikle benzen gibi miyelotoksik ajanlara maruziyet öyküsü bulunan ya da daha önce aplastik anemi geçirmiş hastalarda hematopoetik rezerv azalmış olabileceğinden, antibiyotik tedavisi öncesinde ve sırasında hemogram takibi yapılması, şüphe durumunda etken ilacın erken kesilmesi hayat kurtarıcı olabilir.

DECLARATIONS

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: Both authors contributed to the concept and design of the study, data collection and/or processing, analysis and/or interpretation, literature review, drafting of the manuscript and critical revision; both authors read and approved the final version of the manuscript.

KAYNAKLAR

1. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, et al. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. Br J Haematol 1988; 69:413–8.

2. Dolberg OJ, & Levy Y. (2014). Idiopathic aplastic anemia: Diagnosis and classification. Autoimmunity Reviews, 13(4-5), 569–573. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.014.

3. Al Qahtani. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. Int J Clin Exp Med. 2018;11:5501–5512.

4. Man Fung F, Thornton A, Mybeck K, et al. Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets-1960 to 1999. Drug Info J 2001; 35:293–317.

5. Young NS. Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med 2002;136:534–46.

6. Malkin D, Koren G, Saunders EF. Drug-induced aplastic anemia: pathogenesis and clinical aspects. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1990;12(4): 402–410.

7. Han J, Lee H, Lee YS, et al. Cephalosporin-induced recurrent aplastic anemia. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Mar;67(3):317–318.

8. Andres E, Maloisel F (2001) Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases. Arch Intern Med 161(21):2619.

9. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm B-E, Young NS, Leaverton P, Levy M, Shapiro S. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol 1996: 57 (suppl): 23-30.

10. Young, Neal S, Maciejewski J (1997). The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia. New England Journal of Medicine, 336(19), 1365–1372. doi:10.1056/NEJM199705083361906.

11. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Gale RP, Kopecky KJ, Rappeport JM, Santos G, GordonSmith EC and Storb R. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 1979; 53: 504-514.

12. Shadduck R. Aplastic anemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, editors. Williams Hematology. 8. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 375-390.

13. Greene EM, Hagemann TM. Drug-Induced Hematologic Disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e. McGraw-Hill; Accessed November 25, 2020. https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861&sectionid=146079796.

14. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172(2):187–207. doi:10.1111/bjh.13853.

15. Young NS. Aplastic anemia. N Engl J Med. 2018;379(17):1643–1656. doi:10.1056/NEJMra1413485.

16. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, Laporte JR; Catalan Group for Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008;93(4):518–523. doi:10.3324/haematol.12020.

17. Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Leaverton PE, Shapiro S, Young NS. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. Blood. 2006;107(4):1299–1307. doi:10.1182/blood-2005-01-0161.

18. Snyder R. Leukemia and benzene. Int J Environ Res Public Health. 2012;9(8):2875–2893. doi:10.3390/ijerph9082875.

19. Andrès E, Lorenzo Villalba N, Zulfiqar AA, Serraj K, Mourot-Cottet R, Gottenberg JE. State of art of idiosyncratic drug-induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies. J Clin Med. 2019;8(9):1351. doi:10.3390/jcm8091351.

20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239–245. doi:10.1038/clpt.1981.154.

21. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2017;129(11):1428–1436. doi:10.1182/blood-2016-08-693481.

Presentation ID / Sunum No=26

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0739-8344

Zıt Tedavi Hedefleri: Diyabetik Ketoasidoz ve Akut Akciğer Ödemi Birlikteliği

Dr. Soner Yeşilyurt[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Giriş: Diyabetik ketoasidoz hızlı ve yüksek hacimli sıvı replasmanı gerektirirken, akut kardiyojenik akciğer ödeminde hedef dolum basınçlarının düşürülmesidir. İki tablo aynı hastada bulunduğunda birinin standart tedavisi diğerinin patofizyolojisini ağırlaştırma potansiyeli taşır ve sabit protokoller uygulanamaz hâle gelir. Olgu: Altmış üç yaşında erkek hasta nefes darlığı ve bilinç bulanıklığı ile acil servise getirildi. Yirmi yıllık tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği öyküsü olan hastanın çok ilaçlı rejimini son dönemde düzenli kullanmadığı öğrenildi. Muayenede Glasgow Koma Skalası 12 idi; Kussmaul solunumu ile ortopne bir aradaydı, yaygın raller ve pretibial ödem saptandı. Kan basıncı 185/110 mmHg, oda havasında oksijen satürasyonu %86 ölçüldü. Laboratuvarda yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, belirgin hiperglisemi ve ketonüri ile diyabetik ketoasidoz doğrulandı; akut böbrek hasarı ve üriner sistem enfeksiyonu eşlik ediyordu. Radyolojik ve ekokardiyografik bulgular eş zamanlı akut akciğer ödemini gösterdi. Solunum desteği sürekli pozitif hava yolu basıncı ile sağlandı. Juguler venöz kateter yerleştirilerek sıvı yönetimi santral venöz basınca göre yönlendirildi; bu değer sıvı yanıtlılığı göstergesi olarak değil, iki yönlü bir güvenlik koridoru olarak kullanıldı. Başlangıçta yüksek olan basınç nedeniyle intravenöz nitrogliserin ve kontrollü diürez uygulandı; basınç hedef aralığın altına indiğinde izotonik replasmana geçildi. Bolussuz insülin infüzyonu verildi, bikarbonat uygulanmadı. Anyon açığı kapandıktan sonra subkütan rejime geçilen hasta, dahiliye servisindeki izleminin ardından yatışının onuncu gününde şifayla taburcu edildi. Sonuç: Tedavi hedefleri birbirine zıt iki tablonun birlikteliğinde sıvı yönetimi sabit protokolle değil, tanımlanmış bir güvenlik koridoru üzerinden sürekli titrasyonla yürütülebilir. Bu tabloların ortak ve önlenebilir kökeni tedavi uyumsuzluğudur.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ketoasidoz, Akciğer Ödemi, Santral Venöz Basınç, Sıvı Tedavisi, Diüretikler

Opposing Treatment Targets: Coexisting Diabetic Ketoacidosis and Acute Pulmonary Edema

Abstract

Introduction: Diabetic ketoacidosis requires rapid, high-volume fluid replacement, whereas acute cardiogenic pulmonary edema requires a reduction in filling pressures. When both coexist in the same patient, the standard treatment of one may aggravate the pathophysiology of the other, and fixed protocols become inapplicable. Case: A 63-year-old man was brought to the emergency department with dyspnea and altered consciousness. He had a 20-year history of type 2 diabetes mellitus, hypertension and heart failure with reduced ejection fraction, and had not been taking his multidrug regimen regularly. His Glasgow Coma Scale score was 12; Kussmaul respiration and orthopnea coexisted, with widespread rales and pretibial edema. Blood pressure was 185/110 mmHg and oxygen saturation on room air was 86%. Laboratory evaluation confirmed diabetic ketoacidosis with high anion gap metabolic acidosis, marked hyperglycemia and ketonuria; acute kidney injury and a urinary tract infection accompanied it. Radiographic and echocardiographic findings demonstrated concurrent acute pulmonary edema. Continuous positive airway pressure was applied. A jugular venous catheter was inserted and fluid management was guided by central venous pressure, used not as an indicator of fluid responsiveness but as a bidirectional safety corridor. Because the initial pressure was high, intravenous nitroglycerin and controlled diuresis were administered; once it fell below the target range, isotonic replacement was initiated. Insulin was infused without a bolus and bicarbonate was withheld. After closure of the anion gap the patient was transitioned to a subcutaneous regimen and, following ward follow-up, was discharged in good health on the tenth day. Conclusion: When two conditions with opposing treatment targets coexist, fluid management can be conducted through continuous titration within a defined safety corridor rather than by fixed protocol. Medication non-adherence is the common and preventable origin of both.

Keywords: Diabetic Ketoacidosis, Pulmonary Edema, Central Venous Pressure, Fluid Therapy, Diuretics

Giriş

Diyabetik ketoasidoz (DKA), insülin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormon artışı zemininde gelişen, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz ile seyreden akut bir metabolik acildir. Tedavinin ilk basamağı, ozmotik diüreze bağlı gelişen sıvı ve elektrolit açığının hızla giderilmesidir; replasman geciktiğinde doku hipoperfüzyonu, insülin direncinin sürmesi ve akut böbrek hasarı kaçınılmaz hâle gelir.[1]

Akut kardiyojenik akciğer ödeminde ise tedavi hedefi bunun tam tersidir. Yükselmiş sol ventrikül dolum basıncının ve pulmoner konjesyonun azaltılması esastır; kılavuzlar oksijenasyon desteği, vazodilatör tedavi ve diüretik uygulamasını önermektedir.[2]

Bu iki tablonun aynı hastada bulunması bir mantık çelişkisi değildir. Her iki tedavi de kendi endikasyonunda doğrudur; ancak biri diğerinin patofizyolojisini ağırlaştırma potansiyeli taşır. Sorunun özü, hastanın intravasküler kompartmanda boş, pulmoner interstisyumda ise yüklü olabilmesidir. Özellikle hipertansif akut akciğer ödeminde tablo bir sıvı birikiminden çok bir sıvı yeniden dağılımıdır; total vücut sıvısı azalmışken akciğerler konjesyone kalabilir. Bu durumda tek yönlü hiçbir sıvı protokolü güvenle uygulanamaz.

Güncel DKA uzlaşı raporu, kalp yetersizliği bulunan hastalarda sıvının dikkatli verilmesini önermekte, ancak bunu hangi ölçüte göre yapacağına dair uygulanabilir bir eşik tanımlamamaktadır.[1] Benzer biçimde akut kalp yetersizliği kılavuzları, eş zamanlı ciddi volüm açığı bulunan hastalar için ayrı bir algoritma sunmamaktadır.[2] Bu bildiride, söz konusu boşluğun santral venöz basınç (SVB) izlemiyle doldurulduğu bir olgu sunulmakta ve iki karşıt sıvı hedefinin tek bir ölçüte bağlanarak nasıl yönetilebileceği tartışılmaktadır.

Olgu Sunumu

Başvuru ve Öykü

Altmış üç yaşında erkek hasta, yakınlarının çağırdığı acil sağlık ekibiyle acil servise nefes darlığı ve bilinç bulanıklığı nedeniyle getirildi. Yakınlarından alınan öyküde şikâyetlerin birkaç gündür arttığı, son gün halsizlik, bulantı ve idrar miktarında artışın eklendiği, başvuru sabahı uyandırılmakta güçlük çekildiği öğrenildi.

Özgeçmişinde 20 yıllık tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği mevcuttu; son glikozile hemoglobin değeri %12 idi. Tedavisinde bazal-bolus insülin rejimi, metformin, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri, mineralokortikoid reseptör antagonisti ve beta-bloker bulunuyordu. Hasta son dönemde ilaçlarını düzenli almadığını beyan etti; hangi ilaçların ne süreyle kesildiği belirlenemedi. Bu nedenle rejimin tamamı, hem tetikleyici hem de tedaviyi etkileyici mekanizmalar açısından değerlendirildi.

Fizik Muayene

Hasta hafif konfüzeydi; gözlerini sesli uyaranla açıyor, sorulara uygunsuz sözcüklerle yanıt veriyor ve emirleri uygulamaya çalışıyordu. Muayenenin en dikkat çekici özelliği, patofizyolojik olarak farklı iki solunum paterninin bir arada bulunmasıydı: metabolik asidoza bağlı derin ve hızlı Kussmaul solunumu ile pulmoner konjesyona bağlı ortopne aynı anda gözlendi. Bu birliktelik, tek bir tanının tabloyu açıklamaya yetmediğinin ilk klinik işaretiydi.

Hasta hipoksemik, taşikardik, hipertansif ve ateşliydi. Her iki akciğerde orta zonlara dek yaygın ince raller duyuldu ve pretibial ödem saptandı. Mukozalar kuru ve nefeste aseton kokusu alındı. Serbest su açığını düşündüren bulgular ile interstisyel yüklenme bulgularının bir aradalığı, tek yönlü bir sıvı kararının verilemeyeceğini göstermekteydi.

Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Parametre	**Değer**
Kan basıncı / nabız	185/110 mmHg / 120 dk^{-1}
Solunum sayısı / SpO_2 (oda havası)	28-30 dk^{-1} / %86
Ateş / Glasgow Koma Skalası	38,2 °C / 12 (E3V4M5)
pH / pCO_2 / pO_2	7,08 / 28 mmHg / 55 mmHg
HCO_3 / baz açığı / laktat	8 mmol/L / 20 mmol/L / 3 mmol/L
Glukoz	605 mg/dL
Sodyum (düzeltilmiş) / potasyum / klor	130 (138) / 5,0 / 94 mmol/L
Anyon açığı	28 mmol/L
Üre / kreatinin (bazal kreatinin)	90 / 2,1 (1,2) mg/dL
Lökosit / CRP / prokalsitonin	16.000 μL^{-1} / 160 mg/L / 3 ng/mL
hs-troponin (0. ve 3. saat)	20 / 22 ng/L
NT-proBNP	5000 pg/mL
Tam idrar tetkiki	Piyüri, glukozüri, ketonüri

Elektrokardiyografide sinüs taşikardisi izlendi; iskemik değişiklik saptanmadı. Akciğer grafisinde bilateral perihiler dolgunluk ve kardiyomegali görüldü. Yatak başı akciğer ultrasonografisinde bilateral yaygın B-çizgileri, ekokardiyografide düşük ejeksiyon fraksiyonu ve vena kava inferiorun solunumla kollabe olmadığı saptandı.

Tanısal Değerlendirme

Güncel uzlaşı raporunda diyabetik ketoasidoz tanısı; diyabet öyküsü veya 200 mg/dL üzerinde glukoz, belirgin ketonemi ve pH değerinin 7,3 altında olması veya bikarbonatın 18 mmol/L altında bulunması ölçütlerine dayandırılmaktadır. Hastanın bulguları bu ölçütlerin tamamını karşılıyordu.[1] Üre ve kreatinin yüksekliği bazal değerlere göre akut böbrek hasarını gösterdi; üre-kreatinin oranının 40 üzerinde olması prerenal patern lehine yorumlandı. Tanısal süreçte beş soru belirleyici oldu.

Birincisi, solunum sıkıntısının metabolik mi yoksa kardiyojenik kökenli mi olduğuydu. Kussmaul solunumu asidozun kompanzasyonudur ve tek başına hipoksemi yapmaz. Hesaplanan alveolo-arteriyel oksijen gradyanı yaklaşık 65 mmHg olup yaşa göre beklenen değerin belirgin üzerindeydi. Dolayısıyla hipoksemi hipoventilasyonla açıklanamıyordu; gerçek bir gaz değişim bozukluğu, yani eş zamanlı pulmoner konjesyon mevcuttu.

İkincisi, akciğerdeki bulgunun konjesyon mu yoksa pnömoni mi olduğuydu. Radyolojik dağılımın bilateral ve simetrik olması, fokal konsolidasyon bulunmaması, ultrasonografide diffüz B-çizgileri görülmesi ve enfeksiyon odağının idrar yolunda saptanması konjesyon lehine yorumlandı. Bu ayrım tedaviyi doğrudan belirlediği için kritikti; pnömoni kabul edilseydi diüretik endikasyonu tartışmalı hâle gelirdi.

Üçüncüsü, hiperozmolar bir bileşenin bulunup bulunmadığıydı. Ölçülen sodyum düşük olmakla birlikte bu, hiperglisemiye bağlı hipertonik (translokasyonel) hiponatremiydi. Katz düzeltme katsayısı uygulandığında düzeltilmiş sodyum normal sınırlarda hesaplandı ve efektif ozmolalite 293 mOsm/kg bulundu.[9,10] Tablo hiperozmolar hiperglisemik durum ölçütlerini karşılamıyordu ve bilinç değişikliği ozmolariteye bağlanamazdı.

Dördüncüsü, asidozun saf mı yoksa karışık mı olduğuydu. Delta anyon açığının delta bikarbonata oranı 1,0 olarak hesaplandı; bu, saf yüksek anyon açıklı metabolik asidozu ve ek hiperkloremik bileşen bulunmadığını gösterdi. Laktat düzeyindeki ılımlı artış doku hipoperfüzyonu ve metformin kullanımıyla açıklandı.

Beşincisi, enfeksiyonun varlığıydı. Diyabetik ketoasidoz tek başına lökositoz yapabildiğinden bu bulgu tanısal kabul edilmedi. Ayrım prokalsitonin yüksekliğiyle sağlandı; tam idrar tetkikindeki piyüri ile birlikte üriner sistem enfeksiyonu kabul edildi, idrar kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Solunumsal ve karın içi odak dışlandı.

SGLT-2 inhibitörünün rolü ayrıca değerlendirildi. Bu ilaç sınıfı hem öglisemik ketoasidoz hem de genitoüriner enfeksiyon riskiyle ilişkilendirilmektedir.[1] Ancak hastadaki belirgin hiperglisemi öglisemik ketoasidoz tablosuyla uyumlu değildi ve hangi ilaçların kesildiği bilinmediğinden ilacın rolü kanıtlanamadı. Yine de olası katkısı nedeniyle ilaç kesildi ve keton takibi kan şekeri düzeyinden bağımsız olarak sürdürüldü.

Tedavi

Solunum desteği sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile sağlandı. Bu tercihte iki gerekçe belirleyici oldu: hastada ventilasyon değil oksijenasyon yetmezliği vardı ve pozitif basınç, kardiyojenik akciğer ödeminde intratorasik basıncı artırarak ön yük ile ard yükü azaltmakta ve alveoler rekrutman sağlamaktadır.[2] Bilinç düzeyi emirleri uygulamaya yeterli ve hava yolu koruyucu refleksleri korunmuş olduğundan entübasyondan kaçınıldı.

Juguler venöz yoldan santral venöz kateter yerleştirilerek SVB izlemi sağlandı. SVB burada sıvı yanıtlılığını öngören bir parametre olarak değil, iki yönlü bir güvenlik koridoru olarak kullanıldı: alt sınır intravasküler yetersizliği, üst sınır ise konjesyonun kötüleşmesini işaret eden eşik olarak tanımlandı.[8] Karar verme sürecinde SVB tek başına bırakılmadı; seri akciğer ultrasonografisi, saatlik idrar çıkışı, laktat kinetiği ve klinik solunum yanıtı birlikte değerlendirildi.

Birinci aşamada başlangıç SVB değeri yüksek ölçüldü. Bu nedenle standart protokoldeki yüksek hızlı sıvı infüzyonu uygulanmadı ve öncelik dekonjesyon oldu. Belirgin kan basıncı yüksekliği de göz önüne alınarak intravenöz nitrogliserin infüzyonu başlandı; bu yaklaşım hipertansif akut akciğer ödeminde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.[3,4] Eş zamanlı olarak intravenöz furosemid ile kontrollü diürez uygulandı. Bu aşamada solunum sıkıntısı hızla geriledi.

İkinci aşamada, ozmotik diürezin sürmesi, diüretik etkisi ve insülin infüzyonuna bağlı sıvı kaymaları sonucunda SVB hedef aralığın altına indi. Bu noktada tablo tersine döndü ve intravenöz izotonik sodyum klorür replasmanına geçildi; nitrogliserin infüzyonu sonlandırıldı. Böylece doku perfüzyonu için gereken intravasküler hacim, pulmoner konjesyon yeniden oluşturulmadan sağlandı.

Metabolik tedavide bolus verilmeksizin sürekli insülin infüzyonu uygulandı; bolustan kaçınılması ozmotik kaymayı sınırlamak amacıyla tercih edildi. pH değeri 7,0 üzerinde olduğundan bikarbonat verilmedi.[1] Başlangıç potasyum değeri normal sınırdaydı; ancak asidoz, akut böbrek hasarı ve mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanımına rağmen bu düzeyde kalması, total vücut potasyum deposunun ciddi biçimde azaldığını göstermekteydi. Bu nedenle potasyum sık aralıklarla ölçüldü ve düşüş başladığında replasman eklendi.

İlaç düzenlemesinde SGLT-2 inhibitörü ketoasidoz riski, metformin akut böbrek hasarı zemininde laktik asidoz riski, mineralokortikoid reseptör antagonisti hiperkalemi riski, anjiyotensin reseptör blokeri ise akut böbrek hasarı nedeniyle kesildi. Ketoasidozun düzelmesinin ardından iki saat örtüşmeli olarak subkütan bazal-bolus rejime geçildi.

Klinik Seyir ve Taburculuk

Hasta acil serviste stabilize edildikten sonra dahiliye servisine devredildi. Servis izleminde oksijen ihtiyacı tamamen geriledi, akciğer ultrasonografisinde B-çizgileri kayboldu ve böbrek fonksiyonları bazal değerlerine döndü. Kesilen ilaçlar, her biri kendi engelinin ortadan kalkmasıyla sırayla yeniden başlandı; SGLT-2 inhibitörü, ketoz tamamen çözülüp beslenme düzene girdikten sonra en son eklendi. Hasta, yatışının onuncu gününde şifayla taburcu edildi.

Taburculuk öncesinde hastaya ve yakınlarına yapılandırılmış eğitim verildi. Bu eğitimde insülinin hastalık dönemlerinde kesilmemesi, hasta günü kuralları, evde keton takibi, SGLT-2 inhibitörü kullanılırken ketoasidozun normal kan şekeri değerlerinde de gelişebileceği ve kalp yetersizliği tedavisine uyumun önemi anlatıldı.

Tartışma

Bu olgu, tedavi hedefleri birbirine zıt iki akut tablonun aynı hastada eş zamanlı bulunabileceğini ve bu durumda protokol temelli yaklaşımın yerini izlem temelli bireyselleştirilmiş yönetime bırakması gerektiğini göstermektedir.

Fizyolojik gerilimin kaynağı, kompartmanlar arası uyumsuzluktur. Diyabetik ketoasidozda ozmotik diürez serbest su ve intravasküler hacim açığı yaratırken, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği zemininde aynı hasta interstisyel ve pulmoner düzeyde yüklü olabilir. Bu birliktelik, hastaya sıvı verilip verilmeyeceği sorusunun ikili bir yanıtı bulunmadığını, doğru sorunun hangi anda ve hangi ölçüte göre karar verileceği olduğunu ortaya koymaktadır.

Sunulan olguda iki tedavi harfiyen aynı anda uygulanmamış, aynı ölçüte bağlı olarak dönüşümlü yürütülmüştür. Başlangıçta yüksek olan SVB dekonjesyonu gerektirmiş, aynı basıncın hedef aralığın altına inmesi replasmana geçişi belirlemiştir. Bu yaklaşım, diyabetik ketoasidoz hastasına diüretik verilmesini de savunulabilir kılmaktadır: diüretik yalnızca SVB yüksekken uygulanmış, basınç düştüğünde kesilmiştir.

Bu noktada güncel literatürle görünüşte bir gerilim bulunmaktadır. Hipertansif akut akciğer ödeminin akut fazında diüretik kullanımı, tablo esas olarak bir sıvı yeniden dağılımı olduğu ve gerçek volüm fazlası bulunmayabileceği gerekçesiyle önerilmemektedir.[3] Ancak bu olgudaki hasta saf bir yeniden dağılım tablosu göstermiyordu; kronik kalp yetersizliği zemininde pretibial ödem ve yüksek ölçülen santral venöz basınç, gerçek bir volüm yüklenmesinin de eşlik ettiğini ortaya koymaktaydı. Nitekim SVB ölçümünün klinik değeri tam olarak buradadır: iki tabloyu yatak başında ayırt edilemez kılan bulgular arasında objektif bir ayrım sağlamıştır.

Santral venöz basıncın sıvı yanıtlılığını öngörmede zayıf bir parametre olduğu iyi bilinmektedir ve bu eleştiri geçerlidir.[5,6] Bununla birlikte, geniş bir hasta veri seti üzerinde yapılan yeniden analiz, parametrenin ara değerlerde bilgi vermediğini, ancak uç değerlerde belirli bir öngörü değeri taşıdığını göstermiştir.[7] Bu olguda SVB, sıvı yanıtlılığını tahmin etmek için değil, iki karşıt müdahalenin güvenli aralığını tanımlamak için kullanılmıştır; yani kullanılan bilgi tam olarak uç değerlerde yoğunlaşmaktadır. Santral venöz basıncın fizyolojik bağlamı içinde ve tek başına değil, diğer izlem parametreleriyle birlikte yorumlanması gerektiği daha önce de vurgulanmıştır.[8] Yatak başı ultrasonografi, vena kava değerlendirmesi veya ileri hemodinamik izlem yöntemleri aynı amaca hizmet edebilir. Vurgulanan nokta belirli bir cihaz değil, sabit protokolün terk edilerek sürekli titrasyona geçilmesidir.

Modern tip 2 diyabet ve kalp yetersizliği tedavisi çok sayıda ilacı bir arada içermektedir. Uyumsuz hastalarda hangi ilacın ne süredir kesildiği çoğunlukla belirlenemez ve bu belirsizlik teorik değildir. SGLT-2 inhibitörü kullananlarda ketoasidoz normale yakın kan şekeri değerlerinde gelişebilir, metformin akut böbrek hasarında asidozu ağırlaştırabilir, mineralokortikoid reseptör antagonisti potasyum yönetimini karmaşıklaştırabilir. İlaç öyküsü güvenilir biçimde alınamadığında rejimin tamamının olası mekanizmalar açısından değerlendirilmesi güvenli yaklaşımdır. Bu belirsizlik, sunulan olguda ilaçların yatış süresince tek tek ve gerekçeli olarak yeniden başlanmasıyla kontrollü biçimde kapatılmıştır.

Olgunun tıbbi karmaşıklığı dikkat çekici olsa da tetikleyici zincirin başlangıcı ilaç uyumsuzluğudur. Uyumsuzluk hem enfeksiyona zemin hazırlamış hem de kalp yetersizliğinin dekompanse olmasına yol açmıştır. Bu nedenle taburculuk eğitimi tedavinin tamamlayıcı bir bileşeni değil, ayrılmaz bir parçasıdır.

Kısıtlılıklar

Bu çalışma tek bir olgu deneyimi olup genellenebilirliği sınırlıdır ve uygulanan sıvı stratejisi kontrollü bir karşılaştırmaya dayanmamaktadır. Hangi ilaçların kesildiği belirlenemediğinden tetikleyici mekanizma kesin olarak gösterilememiştir. Keton değerlendirmesi idrar ketonu ile yapılmış olup, güncel uzlaşı raporunun önerdiği kantitatif beta-hidroksibütirat ölçümü kullanılamamıştır.[1] İleri hemodinamik izlem yöntemleri uygulanmamış ve santral venöz basıncın bilinen kısıtlılıkları geçerliliğini korumuştur.

Sonuç

Tedavi hedefleri birbirine zıt iki tablo aynı hastada eş zamanlı görülebilir. Bu durumda sıvı yönetimi sabit protokolle değil, sürekli hemodinamik izlemle yürütülmelidir. Sunulan olguda santral venöz basınç rehberliğinde dekonjesyon ve replasmanın sıralı olarak uygulanması, birbirini dışlıyor görünen iki hedefin aynı hastada güvenle dengelenebileceğini göstermiştir. Bu tabloların ortak ve önlenebilir kökeni tedavi uyumsuzluğu olduğundan, yapılandırılmış taburculuk eğitimi tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak ele alınmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynakça

1. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycemic crises in adults with diabetes: a consensus report. Diabetes Care. 2024;47(8):1257-1275. doi:10.2337/dci24-0032

2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

3. Long B, Brady WJ, Gottlieb M. Emergency medicine updates: sympathetic crashing acute pulmonary edema. Am J Emerg Med. 2025;90:35-40. doi:10.1016/j.ajem.2024.12.061

4. Houseman BS, Martinelli AN, Oliver WD, Devabhakthuni S, Mattu A. High-dose nitroglycerin infusion description of safety and efficacy in sympathetic crashing acute pulmonary edema: the HI-DOSE SCAPE study. Am J Emerg Med. 2023;63:74-78. doi:10.1016/j.ajem.2022.10.018

5. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest. 2008;134(1):172-178. doi:10.1378/chest.07-2331

6. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. Crit Care Med. 2013;41(7):1774-1781. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a25fd

7. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. Intensive Care Med. 2016;42(3):324-332. doi:10.1007/s00134-015-4168-4

8. Magder S, Bafaqeeh F. The clinical role of central venous pressure measurements. J Intensive Care Med. 2007;22(1):44-51. doi:10.1177/0885066606295303

9. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med. 1999;106(4):399-403. doi:10.1016/s0002-9343(99)00055-8

10. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia: calculation of expected serum sodium depression. N Engl J Med. 1973;289(16):843-844. doi:10.1056/NEJM197310182891607

Presentation ID / Sunum No=37

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1012-3875

Dirençli Hipertansiyon Hastalarında Frontal QRS-T Açısı ve TP-E/QT Oranının Ventriküler Aritmi Riski Öngörüsündeki Yeri

Asst. Prof. Dr. Fikret Keleş[1]

[1]Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi & Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
*Corresponding author: Fikret Keleş

Özet

Amaç: Dirençli hipertansiyon, miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesini artırarak malign ventriküler aritmiler için zemin hazırlamaktadır. Bu çalışmada, dirençli hipertansiyon hastalarında artmış aritmi riskinin, standart 12 derivasyonlu yüzeyel EKG üzerinden hesaplanan Frontal QRS-T açısı ve Tp-e/QT oranı ile öngörülebilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 60 dirençli hipertansiyon hastası ve yaş/cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 regüle hipertansiyon hastası (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Hastaların yüzeyel EKG'leri üzerinden Frontal QRS-T açısı ve V5 derivasyonundan Tp-e/QT oranı hesaplanmıştır. Aritmi yükü, 24 saatlik ambulatuvar Holter EKG ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Dirençli hipertansiyon grubunda Frontal QRS-T açısı (98.4 ± 24.6° vs. 52.1 ± 16.3°, $p<0.001$) ve Tp-e/QT oranı (0.24 ± 0.03 vs. 0.19 ± 0.02, $p<0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu grupta günlük ortalama ventriküler erken vuru (VES) yükü ve kompleks VES (Lown Sınıf ≥3) sıklığı (%36.6 vs. %6.6, $p<0.001$) belirgin olarak artmıştır. Sonuç: Frontal QRS-T açısındaki genişleme ve artmış Tp-e/QT oranı, dirençli hipertansiyon hastalarında subklinik ventriküler aritmi riskinin erken dönemde saptanmasında güvenilir ve pratik EKG parametreleridir.

Anahtar Kelimeler: Dirençli Hipertansiyon, Frontal QRS-T Açısı, TP-E/QT Oranı, Ventriküler Aritmi, Repolarizasyon Dispersiyonu, Elektrokardiyografi.

Predictive Value of Frontal QRS-T Angle and TP-E/QT Ratio for Ventricular Arrhythmia Risk in Patients With Resistant Hypertension

Abstract

Objective: Resistant hypertension increases myocardial repolarization heterogeneity, predisposing to malignant ventricular arrhythmias. This study aimed to investigate the predictability of increased arrhythmia risk in patients with resistant hypertension using the frontal QRS-T angle and Tp-e/QT ratio calculated from a standard 12-lead surface ECG. Materials and Methods: The study included 60 patients with resistant hypertension and 60 age- and sex-matched patients with regulated hypertension (control

group). The frontal QRS-T angle and the Tp-e/QT ratio from the V5 lead were calculated from the surface ECGs of the patients. Arrhythmia burden was evaluated using 24-hour ambulatory Holter ECG monitoring. Results: In the resistant hypertension group, the frontal QRS-T angle (98.4 ± 24.6° vs. 52.1 ± 16.3°, p<0.001) and the Tp-e/QT ratio (0.24 ± 0.03 vs. 0.19 ± 0.02, p<0.001) were found to be significantly higher compared to the control group. Furthermore, the mean daily premature ventricular complex (PVC) burden and the frequency of complex PVCs (Lown Class ≥3) were significantly increased in this group (36.6% vs. 6.6%, p<0.001). Conclusion: The widened frontal QRS-T angle and the increased Tp-e/QT ratio are reliable and practical ECG parameters for the early detection of subclinical ventricular arrhythmia risk in patients with resistant hypertension.

Keywords: Resistant Hypertension, Frontal QRS-T Angle, TP-E/QT Ratio, Ventricular Arrhythmia, Repolarization Dispersion, Electrocardiography

Giriş

Hipertansiyon, dünya çapında en yaygın kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir ve kardiyovasküler morbidite ile mortalitenin en önemli önlenebilir nedenini oluşturmaktadır. En az biri diüretik olmak üzere, uygun dozda ve birbirini tamamlayan mekanizmalara sahip üçlü antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncının hedeflenen değerlerin altına düşürülememesi olarak tanımlanan dirençli hipertansiyon, klinik pratikte oldukça zorlu bir hasta grubunu temsil etmektedir1. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, dirençli hipertansiyon prevalansının tüm hipertansif popülasyon içerisinde %10 ila %15 arasında değiştiğini ve bu hastaların hedef organ hasarı açısından çok daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir2. Dirençli hipertansiyon; sol ventrikül üzerinde yarattığı kronik basınç yükü, miyokardiyal hipertrofi ve interstisyel fibrozis nedeniyle hücresel düzeyde elektriksel iletimi bozmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi ve eşlik eden iskemik değişiklikler, miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesini artırarak malign ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm için uygun bir substrat oluşturur3.

Kardiyak aritmilerin patofizyolojisinde, depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarındaki hücresel uyumsuzluk kritik bir rol oynamaktadır. Geleneksel elektrokardiyografi (EKG) parametreleri olan QT mesafesi ve QT dispersiyonu, repolarizasyon heterojenitesini değerlendirmede uzun yıllardır kullanılmakla birlikte, son yıllarda bu parametrelerin ötesine geçilmiş ve yeni indeksler tanımlanmıştır. Bu bağlamda, ventriküler depolarizasyon (QRS aksı) ile repolarizasyon (T aksı) vektörleri arasındaki mekansal ve elektriksel uyumsuzluğu yansıtan Frontal QRS-T açısı ile miyokardın transmural repolarizasyon dağılımının bir indeksi olan Tp-e/QT oranı ön plana çıkmıştır4,5. Özellikle Tp-e intervali, T dalgasının tepesinden sonuna kadar olan mesafeyi ifade etmekte olup, epikardiyal, endokardiyal ve M hücreleri arasındaki repolarizasyon farklılığının doğrudan bir göstergesi kabul edilmektedir6. Benzer şekilde, genişlemiş Frontal QRS-T açısının kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu çeşitli kohort çalışmalarında kanıtlanmıştır7.

Güncel literatürde hipertansif hastalarda EKG parametrelerinin değerlendirildiği pek çok çalışma bulunmasına rağmen, özellikle tedaviye dirençli, yüksek riskli kohortlarda bu yeni nesil repolarizasyon indekslerinin 24 saatlik Holter monitörizasyonunda saptanan aritmi yükü ile ilişkisini araştıran veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen dirençli hipertansiyon hastalarında Frontal QRS-T açısı ve Tp-e/QT oranının, ventriküler erken vuru (VES) yükü ve kompleks aritmiler ile olan ilişkisinin incelenmesi ve bu parametrelerin subklinik aritmi riskini öngörmedeki klinik değerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem

Bu çalışma, polikliniğimize başvuran hastaların dosyalarının geriye dönük olarak taranması ile tasarlanmıştır. Çalışmaya, güncel Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarına uygun olarak dirençli hipertansiyon tanısı konulan 60 hasta ile kan basıncı tek veya ikili medikal tedavi ile regüle olan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 kontrol hastası (toplam 120 hasta) dahil edilmiştir. Dirençli hipertansiyon; hastanın optimal dozlarda, en az biri diüretik olan üç farklı sınıftan antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen poliklinik kan basıncı değerlerinin 140/90 mmHg'nin üzerinde kalması ve bu

durumun 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile doğrulanması olarak tanımlanmıştır8. Çalışmadan dışlanma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir: Sekonder hipertansiyon şüphesi, atriyal fibrilasyon veya flutter gibi kalıcı ritim bozuklukları, dal bloğu paterni (QRS süresi >120 ms), kalp pili varlığı, bilinen koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü, orta-ileri derece kapak hastalığı ve ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan kalp yetersizliği hastaları.

Tüm hastaların 12 derivasyonlu standart yüzeyel EKG'leri, 50 mm/sn kağıt hızında ve 10 mm/mV amplitüdde, sırtüstü istirahat halinde çekilmiştir. EKG analizleri, hastaların klinik durumlarına kör olan iki bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Frontal QRS-T açısı; EKG cihazının otomatik olarak sunduğu QRS aksı ile T dalgası aksı arasındaki mutlak fark olarak hesaplanmıştır. Aks farkının 180 dereceyi aştığı durumlarda sonuç 360'tan çıkarılarak dar açı baz alınmıştır9. Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktasından izoelektrik hatta döndüğü (T dalgasının bittiği) noktaya kadar özellikle V5 derivasyonundan ölçülmüş ve Bazzet formülü kullanılarak kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) mesafesine bölünmek suretiyle Tp-e/QT oranı elde edilmiştir10.

Tüm katılımcılara en az 18 saatlik kesintisiz kayıt sağlayacak şekilde 24 saatlik ritim Holter EKG cihazı takılarak kalp hızları ve ventriküler erken vuru (VES) yükleri bilgisayar destekli yazılımlar kullanılarak analiz edilmiştir. Holter kayıtları değerlendirilerek hastalardaki aritmiler Lown sınıflandırmasına göre derecelendirilmiş; Lown Sınıf 3 (çok şekilli VES), Sınıf 4A (ikili VES), Sınıf 4B (ventriküler taşikardi) ve Sınıf 5 (R on T fenomeni) aritmiler kompleks VES olarak kabul edilmiştir11. Standart 2D transtorasik ekokardiyografi işlemleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) kılavuzlarına uygun olarak yapılmış; sol ventrikül diastol sonu çapı, arka duvar kalınlığı ve interventriküler septum kalınlığı ölçülerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) vücut yüzey alanına göre hesaplanmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student t-testi ve Ki-kare testi kullanılmış, p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Dirençli hipertansiyon grubu ile kontrol grubu arasında yaş (61.4 ± 7.2 vs. 60.8 ± 6.9 yıl, p=0.642) ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki gruptaki hastaların vücut kitle indeksleri de benzerlik göstermiştir. Beklendiği üzere, dirençli hipertansiyon grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Ekokardiyografik ölçümler sonucunda sol ventrikül kitle indeksi dirençli hipertansiyon grubunda 124.6 ± 18.3 g/m2 olarak bulunurken, bu değer kontrol grubunda 98.4 ± 14.2 g/m2 olarak hesaplanmıştır (p<0.001). Laboratuvar bulgularında açlık kan şekeri, kreatinin ve lipid profilleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Ve Klinik Özellikleri

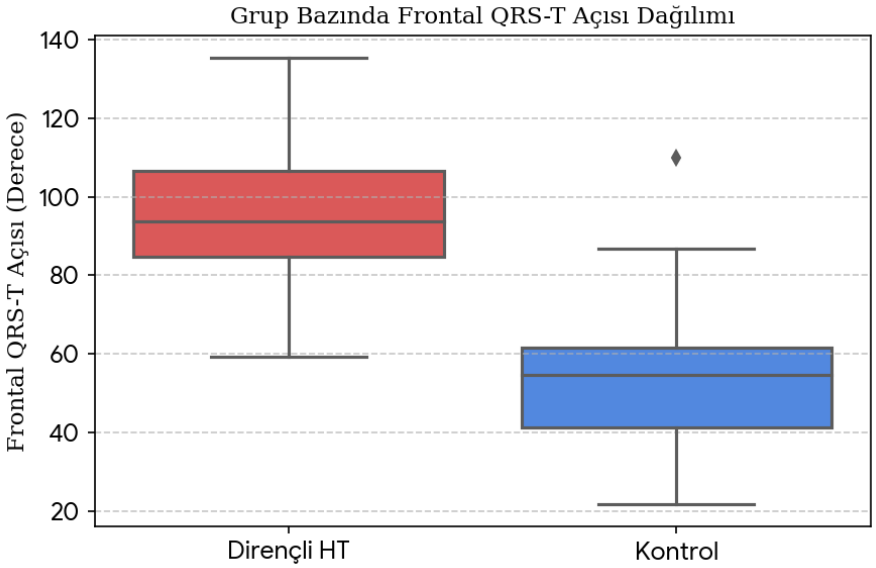
Parametre	Dirençli Hipertansiyon (n=60)	Kontrol Grubu (n=60)	P Değeri
Yaş (Yıl)	61.4 ± 7.2	60.8 ± 6.9	0.642
Cinsiyet (Erkek, %)	32 (%53.3)	30 (%50.0)	0.718
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	158.5 ± 12.4	126.3 ± 8.1	<0.001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	94.2 ± 8.6	78.4 ± 6.2	<0.001
Sol Ventrikül Kitle İndeksi (g/m2)	124.6 ± 18.3	98.4 ± 14.2	<0.001

Hastalardan elde edilen EKG kayıtlarının analizi sonucunda, dirençli hipertansiyon grubunda miyokardiyal repolarizasyon parametrelerinin belirgin şekilde bozulduğu tespit edilmiştir. Dirençli

hipertansiyon grubunda Frontal QRS-T açısı ortalama 98.4 ± 24.6 derece iken, kontrol grubunda bu açı 52.1 ± 16.3 derece olarak çok daha dar ölçülmüştür (p<0.001). Aynı şekilde transmural repolarizasyonun göstergesi olan Tp-e intervali (96.5 ± 11.2 ms vs. 78.3 ± 9.4 ms, p<0.001) ve Tp-e/QT oranı (0.24 ± 0.03 vs. 0.19 ± 0.02, p<0.001) kontrol grubuna göre dirençli hipertansiyon grubunda anlamlı şekilde artmış olarak izlenmiştir (Tablo 2, Şekil 1).

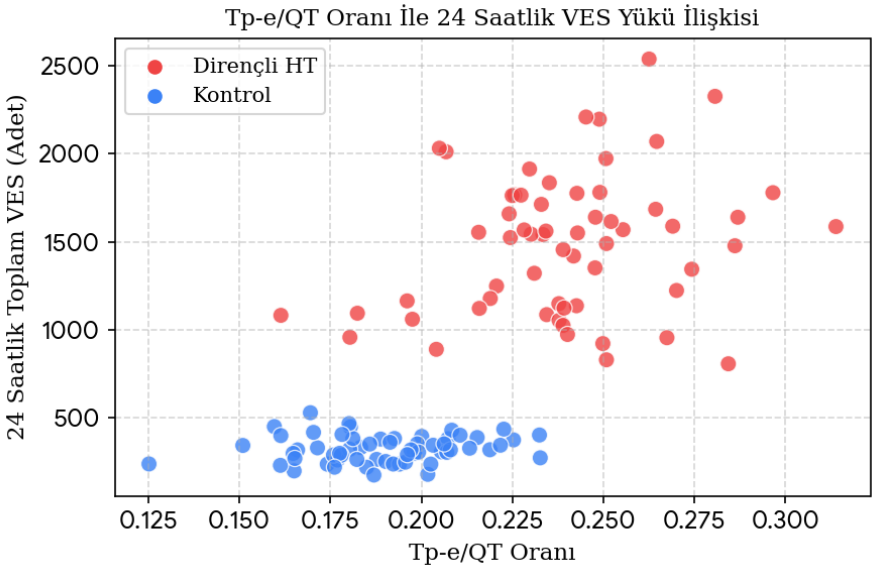
Tablo 2. Grupların Elektrokardiyografik Ve Holter Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Dirençli Hipertansiyon (n=60)	Kontrol Grubu (n=60)	P Değeri
Frontal QRS-T Açısı (Derece)	98.4 ± 24.6	52.1 ± 16.3	<0.001
Tp-e İntervali (ms)	96.5 ± 11.2	78.3 ± 9.4	<0.001
Tp-e/QT Oranı	0.24 ± 0.03	0.19 ± 0.02	<0.001
24 Saatlik Toplam VES (Adet/Gün)	1450 (850-2100)	320 (150-540)	<0.001
Kompleks VES (Lown Sınıf ≥ 3), n (%)	22 (%36.6)	4 (%6.6)	<0.001



Şekil 1. Dirençli Hipertansiyon Ve Kontrol Grubunda Frontal QRS-T Açısı Değerlerinin Dağılımını Gösteren Kutu Grafiği

Holter EKG verileri incelendiğinde; dirençli hipertansiyon grubunda artmış sistolik stresin bir yansıması olarak 24 saatlik toplam VES sayısının kontrol grubuna göre dört katından daha fazla arttığı gözlenmiştir (1450 vs. 320, p<0.001). Ani kardiyak ölüm riskini doğrudan artıran ve malign aritmi öncülü kabul edilen kompleks VES görülme sıklığı, dirençli hipertansiyon grubunda %36.6 oranında saptanırken, kontrol grubunda bu oran sadece %6.6 düzeyinde kalmıştır. Pearson korelasyon analizi sonuçlarına göre; Tp-e/QT oranı ve genişlemiş Frontal QRS-T açısı ile 24 saatlik artmış VES yükü arasında güçlü bir pozitif korelasyon izlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Gruplara Göre Tp-e/QT Oranı İle 24 Saatlik Toplam Ventriküler Erken Vuru Yükü Arasındaki İlişkiyi Gösteren Dağılım Grafiği

Tartışma

Bu çalışmanın temel bulgusu, medikal tedaviye direnç gösteren hipertansiyon hastalarında, miyokardiyal repolarizasyon anormalliklerinin erken dönem elektrokardiyografik belirteçleri olan Frontal QRS-T açısı ve Tp-e/QT oranının belirgin şekilde bozulduğu ve bu bozulmanın 24 saatlik ritim izleminde saptanan artmış ventriküler aritmi yükü ile doğrudan ilişkili olduğudur. Elde ettiğimiz bu bulgular, dirençli hipertansiyonun sadece damar içi basınç yüksekliği ile seyreden basit bir hemodinamik bozukluk olmadığını, aynı zamanda kalbin elektriksel kararlılığını hücresel boyutta tehdit eden karmaşık bir patolojik süreç olduğunu desteklemektedir.

Hipertansiyonda kronik afterload artışı, miyosit hipertrofisine, subendokardiyal iskemik değişikliklere ve bağ dokusu artışına (fibrozis) yol açarak sol ventrikül yeniden biçimlenmesini tetikler. Gelişen fibrotik doku, normal elektriksel iletiyi yavaşlatır ve aksiyon potansiyeli sürelerinde bölgesel farklılıklara neden olarak repolarizasyon dispersiyonunu belirgin şekilde artırır12. Literatürde geniş Frontal QRS-T açısının (genellikle 90-100 derecenin üzeri), artmış kardiyovasküler mortalite ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğu pek çok büyük ölçekli kohort çalışmasında gösterilmiştir7,9. Bizim verilerimiz de, dirençli hipertansiyon grubunda ortalama açının 98 derece bandına ulaştığını ve bu anatomik/elektriksel eksen uyumsuzluğunun, Lown sınıf 3 ve üzeri kompleks aritmilerin gelişimine zemin hazırladığını açıkça doğrulamaktadır.

Diğer yandan Tp-e intervali ve bunun kalp hızına göre düzeltilmiş bir türevi olan Tp-e/QT oranı, miyokardın epikardiyal, endokardiyal ve M hücre katmanları arasındaki elektriksel geri dönüşüm süresindeki farkı, yani transmural dispersiyonu yansıtır13. Çalışmamızda dirençli hipertansiyon hastalarında Tp-e/QT oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olması, aritmik riskin sadece kalbin makroskobik mekanik yapısındaki değişime (hipertrofi) bağlı olmadığını, aynı zamanda transmural elektriksel düzeyde de kalıcı olarak bozulduğunu göstermektedir14.

Çalışmamızın geriye dönük (retrospektif) tasarımı, nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olması ve tek merkezli olarak yürütülmesi en önemli kısıtlılıklarıdır. Ek olarak, hastaların kullandığı spesifik antihipertansif ilaç gruplarının (örneğin beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri) repolarizasyon parametreleri üzerindeki olası minör etkileri dışlanamamıştır. Gelecekte, daha geniş katılımlı ve uzun dönem klinik sonlanımları (ani kardiyak ölüm, hastaneye yatış vb.) hedefleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Dirençli hipertansiyon, yalnızca uç organ hasarı ile değil, mikroskobik düzeyde bozulmuş kardiyak repolarizasyon ve artmış malign aritmik risk ile de karakterize ciddi bir klinik tablodur. Frontal QRS-T açısındaki patolojik genişleme ve artmış Tp-e/QT oranı, bu hasta kohortunda subklinik aritmi riskini öngörmede kullanılabilecek güçlü, non-invaziv, hızlı ve maliyetsiz EKG araçlarıdır. Gelişmiş kardiyak görüntüleme yöntemlerinin poliklinik pratiğinde her zaman uygulanamadığı göz önüne alındığında, saniyeler içinde çekilen yüzeyel bir EKG ile saptanan bu repolarizasyon anormallikleri, klinisyene hastanın aritmi takibi ve yönetimi açısından ritim Holter monitörizasyonuna yönlendirilmesinde önemli ipuçları sunarak ani kardiyak mortalitenin önlenmesine katkı sağlayabilir.

Kaynakça

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248.

2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53-e90.

3. Drazko MT, Piskorski J, Macfarlane PW. The relationship between left ventricular mass and the spatial QRS-T angle in hypertensive patients. J Electrocardiol. 2013;46(6):534-539.

4. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. J Electrocardiol. 2008;41(6):575-580.

5. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? Heart Rhythm. 2007;4(8):1114-1116.

6. Castro I, Waclawovsky G, Marchesi C. Spatial QRS-T angle and incident cardiovascular events in resistant hypertension. J Hypertens. 2020;38(1):150-157.

7. Aro AL, Huikuri KV, Tikkanen JT, et al. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. Europace. 2012;14(6):872-876.

8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.

9. Macfarlane PW. The frontal QRS-T angle. Europace. 2012;14(6):773-775.

10. Gatzoulis KA, Dilaveris P, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in hypertensive patients. J Hypertens. 2018;36(5):820-827.

11. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. 1971;44(1):130-142.

12. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) meta-analysis. Hypertension. 2016;67(4):693-700.

13. Yayla C, Akboğa MK, Canpolat U, et al. The relationship between the Tp-e/QT ratio and the frontal QRS-T angle in patients with resistant hypertension. Clin Exp Hypertens. 2016;38(4):368-372.

14. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. Europace. 2017;19(5):712-721.

Presentation ID / Sunum No=49

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0201-9763

Oktogenaryen ve Nonagenaryen Hastalarda ERCP Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Dr. Emir Tuğrul Keskin[1]

[1] Department of Gastroenterology, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turkiye.

Özet

Amaç: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), ileri yaş grubunda pankreatobilier hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, nonagenaryen hastalarda işlemin etkinliği ve güvenliliğine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, ERCP uygulanan oktogenaryen ve nonagenaryen hastaların klinik özelliklerinin, işlem endikasyonlarının, teknik başarılarının ve advers olaylarının karşılaştırılması amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmasına, Ocak 2020–Nisan 2026 tarihleri arasında tek bir merkezde ERCP uygulanan 80 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Demografik ve klinik özellikler, ERCP endikasyonları, işlemsel sonuçlar ve işlemle ilişkili advers olaylar hastane kayıtlarından elde edildi. Hastalar 80–89 yaş arasındaki oktogenaryenler ve ≥90 yaşındaki nonagenaryenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bulgular: Toplam 175 ERCP işleminin 160'ı oktogenaryen, 15'i nonagenaryen hastalara uygulandı. Medyan yaş 82 yıl olup işlemlerin %57,7'si erkek hastalarda gerçekleştirildi. Nonagenaryenlerde kronik böbrek hastalığı (%40,0'a karşı %13,1; p=0,015) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%27,3'e karşı %4,2; p=0,018) daha sıktı. En sık ERCP endikasyonu koledokolitiazis (%86,9) olup endikasyonların dağılımı, papilla durumu ve akut kolanjit sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Toplam teknik başarı oranı %92,0 idi ve oktogenaryenlerle nonagenaryenler arasında benzerdi (%92,5'e karşı %86,7; RR: 0,94; p=0,342). Hipoksi, kanama, post-ERCP pankreatit ve perforasyon oranları nonagenaryenlerde sayısal olarak daha yüksek olmakla birlikte, ayrı ayrı değerlendirildiğinde farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bununla birlikte, herhangi bir advers olay nonagenaryenlerde oktogenaryenlere göre anlamlı olarak daha sık görüldü (%40,0'a karşı %15,6; RR: 2,56; %95 GA: 1,17–4,79; p=0,029). Sonuç: ERCP'nin teknik başarı oranı nonagenaryen ve oktogenaryen hastalarda karşılaştırılabilir düzeydedir. Bununla birlikte, nonagenaryenlerde kırılganlık, bazı komorbiditeler ve toplam advers olay riski daha yüksektir. Bu bulgular, ileri yaşın tek başına ERCP için kontrendikasyon oluşturmaması gerektiğini; ancak nonagenaryen hastalarda ayrıntılı işlem öncesi risk değerlendirmesi, dikkatli hasta seçimi ve yakın periprosedürel izlemin gerekli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: ERCP, Oktogenaryen, Nonagenaryen, İleri Yaş, Teknik Başarı, Advers Olay

ERCP Outcomes in Octogenarians and Nonagenarians: A Single-Center Experience

Abstract

Background: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an essential therapeutic procedure for pancreatobiliary diseases in older adults. However, evidence regarding its safety and efficacy in nonagenarians remains limited. We compared the clinical characteristics, procedural outcomes, and adverse events of ERCP between octogenarian and nonagenarian patients. Methods: This retrospective cohort study included patients aged ≥80 years who underwent ERCP at a tertiary referral center between January 2020 and April 2026. Patients were categorized as octogenarians (80–89 years) or nonagenarians (≥90 years). Demographic characteristics, procedural indications, technical success, and ERCP-related adverse events were analyzed. Results: A total of 175 ERCP procedures were performed in 160 octogenarians and 15 nonagenarians. The median age was 82 years, and 57.7% of the patients were male. Chronic kidney disease (40.0% vs. 13.1%, p=0.015) and chronic obstructive pulmonary disease (27.3% vs. 4.2%, p=0.018) were more common in nonagenarians. Choledocholithiasis was the leading indication for ERCP (86.9%), with similar procedural indications, papillary status, and cholangitis rates between groups. Overall technical success was 92.0% and did not differ significantly between octogenarians and nonagenarians (92.5% vs. 86.7%; RR 0.94, p=0.342). Although individual adverse events, including hypoxia, bleeding, post-ERCP pancreatitis, and perforation, were comparable, the overall rate of procedure-related adverse events was significantly higher in nonagenarians (40.0% vs. 15.6%; RR 2.56, 95% CI 1.17–4.79; p=0.029). Conclusions: ERCP achieves similarly high technical success in octogenarian and nonagenarian patients. Despite this, nonagenarians have a greater overall risk of procedure-related adverse events, highlighting the importance of comprehensive pre-procedural assessment, careful patient selection, and close periprocedural monitoring rather than age alone when considering ERCP.

Keywords: ERCP; Octogenarians; Nonagenarians; Elderly; Technical Success; Adverse Events.

Giriş

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), başlangıçta tanısal amaçlarla geliştirilmiş olmakla birlikte, günümüzde biliyer ve pankreatik hastalıkların yönetiminde terapötik amaçla kullanılan temel endoskopik girişimlerden biridir. Koledokolitiazis, akut kolanjit, benign ve malign biliyer darlıklar ile çeşitli pankreatobilier obstrüksiyonların tedavisinde yüksek başarı oranlarına ulaşılması, ERCP'yi özellikle cerrahi girişim riski yüksek hastalarda vazgeçilmez bir yöntem haline getirmiştir [1,2]. Bununla birlikte ERCP, diğer rutin endoskopik işlemlerden farklı olarak post-ERCP pankreatit (PEP), kanama, perforasyon, enfeksiyöz komplikasyonlar ve kardiyopulmoner advers olaylar gibi klinik açıdan önemli riskler taşımaktadır [2,3].

Yaşam beklentisinin uzamasıyla birlikte günlük endoskopi pratiğinde 80 yaşın üzerindeki hastalarla giderek daha sık karşılaşılmaktadır. Bu yaş grubunda koledokolitiazis ve kolanjit başta olmak üzere pankreatobilier hastalıkların sıklığının artması da ERCP gereksinimini beraberinde getirmektedir [4–6]. Bununla birlikte ileri yaştaki hastalarda kardiyopulmoner hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, polifarmasi, antitrombotik ilaç kullanımı, beslenme bozukluğu ve kırılganlığın daha sık görülmesi, invaziv girişimlere ilişkin risk değerlendirmesini genç hastalardan daha karmaşık hale getirmektedir [7,8].

Mevcut literatür, kronolojik yaşın tek başına ERCP başarısını belirleyen temel faktör olmadığını düşündürmektedir. Seksen yaş ve üzerindeki hastaları değerlendiren çalışmaların büyük bölümünde teknik başarı oranlarının genç hasta gruplarına benzer olduğu gösterilmiştir [6,9–12]. Day ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde de ileri yaştaki hastalarda ERCP'nin genel olarak kabul edilebilir güvenlilik profiline sahip olduğu bildirilmiştir [4]. Daha yakın tarihli geniş serilerde, biliyer kanülasyon başarısının yaşlı ve genç hastalarda farklı olmadığı; işlemle ilişkili komplikasyonların ise yaşın

kendisinden çok işlem güçlüğü, antikoagülan kullanımı, komorbiditeler ve hastanın fizyolojik rezerviyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir [6,13].

Bununla birlikte, literatürde "yaşlı" hasta tanımı oldukça heterojendir. Çalışmaların bir bölümü 65 veya 75 yaşı eşik değer olarak kullanırken, 80 yaş üzerindeki hastalara odaklanan çalışmalar daha sınırlıdır. Özellikle 90 yaş ve üzerindeki nonagenaryen hastalar çoğu seride ya hiç temsil edilmemekte ya da çok küçük alt gruplar halinde değerlendirilmektedir. Iqbal ve arkadaşlarının nonagenaryen hastalara odaklanan meta-analizinde ERCP teknik başarı oranının yaklaşık %92 olduğu ve genel advers olay oranlarının daha genç gruplardan anlamlı olarak farklı olmadığı gösterilmiştir. Buna karşın kanama ve işlemle ilişkili mortalite açısından nonagenaryenlerde daha yüksek risk sinyali bildirilmiştir [5]. Benzer şekilde, frailty odaklı çalışmalar kronolojik yaştan ziyade kırılganlığın hastane mortalitesi ve sağlık hizmeti kullanımı üzerinde daha belirleyici olabileceğine işaret etmektedir [7].

Dolayısıyla 80–89 yaşındaki oktogenaryenler ile 90 yaş ve üzerindeki nonagenaryenleri doğrudan karşılaştıran gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, ERCP uygulanan oktogenaryen ve nonagenaryen hastaların demografik ve klinik özelliklerini, ERCP endikasyonlarını, teknik başarı oranlarını ve işlemle ilişkili advers olaylarını karşılaştırmak ve çok ileri yaşın ERCP sonuçları üzerindeki olası etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif kohort olarak tasarlandı. Ocak 2020 ile Nisan 2026 tarihleri arasında merkezimizde ERCP uygulanan ve işlem tarihinde 80 yaş veya üzerinde olan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Hastalar yaşlarına göre iki gruba ayrıldı: işlem tarihinde 80–89 yaş arasında olanlar **oktogenaryen**, 90 yaş ve üzerinde olanlar ise **nonagenaryen** grup olarak tanımlandı. İlgili çalışma döneminde dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 175 ERCP işlemi analize alındı.Eksik dosya verisi olan, cerrahi olarak anatomisi değişmiş hastalar, yalnız tanısal amaçlı işlem yapılanlar çalışmadan dışlandı.

Veri toplanması

Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, ERCP endikasyonları, akut kolanjit varlığı, papilla özellikleri, işlem başarısı ve ERCP ile ilişkili advers olaylar elektronik hastane kayıtları ve endoskopi raporlarından elde edildi.

Komorbid hastalıklar arasında kronik böbrek hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) başta olmak üzere mevcut kronik hastalıklar kaydedildi. ERCP endikasyonları klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeye dayalı olarak sınıflandırıldı. Akut kolanjit değerlendirmesinde çalışmanın gerçekleştirildiği dönemde geçerli klinik ve laboratuvar kriterleri esas alındı [14].

ERCP işlemi ve sonlanım ölçütleri

ERCP işlemleri merkezimizin standart uygulama protokolü doğrultusunda deneyimli endoskopistler tarafından gerçekleştirildi. Çalışmanın temel etkinlik sonlanımı **teknik başarı** idi. Teknik başarı, ERCP için planlanan terapötik hedefin işlem sırasında gerçekleştirilebilmesi olarak değerlendirildi. Koledokolitiazis nedeniyle yapılan girişimlerde bu tanım biliyer sisteme başarılı erişim sağlanması ve planlanan taş ekstraksiyonu veya yeterli biliyer drenajın gerçekleştirilebilmesini kapsadı.

Güvenlilik değerlendirmesinde işlem sırasında veya işlem sonrasında gelişen hipoksi, kanama, PEP ve perforasyon kaydedildi. PEP, ERCP sonrasında ortaya çıkan veya kötüleşen tipik abdominal ağrıya pankreatik enzimlerde üst normal sınırın en az üç katı artışın eşlik etmesi ve bu durumun hastaneye yatış gerektirmesi veya mevcut yatışı uzatması olarak değerlendirildi [2,15]. Klinik olarak anlamlı kanama, ERCP veya sfinkterotomi sonrasında ortaya çıkan ve klinik müdahale gerektiren gastrointestinal kanama olarak kaydedildi. Perforasyon endoskopik ve/veya radyolojik olarak gösterilen gastrointestinal veya retroperitoneal perforasyon olarak kabul edildi [2,15]. Hipoksi ise işlem/anestezi kayıtlarında periprosedürel oksijen desatürasyonu olarak bildirilen olaylar üzerinden değerlendirildi.

Bir veya daha fazla işlem ilişkili komplikasyon gelişmesi **"herhangi bir advers olay"** şeklinde birleşik sonlanım olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler dağılım özelliklerine göre ortalama±standart sapma veya medyan değerlerle, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Oktogenaryen ve nonagenaryen gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya beklenen hücre sayılarının düşük olduğu durumlarda Fisher kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılıma uygun parametrik veya parametrik olmayan testler tercih edildi.

Teknik başarı ve advers olaylar açısından gruplar arasındaki ilişkinin büyüklüğünü göstermek amacıyla relatif risk (RR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık sınırı iki yönlü $p<0,05$ olarak kabul edildi. IBM SPSS 22.0 analizlerde kullanıldı.

Bulgular

Hasta özellikleri

Ocak 2020–Nisan 2026 tarihleri arasında 80 yaş ve üzerindeki hastalarda gerçekleştirilen toplam 175 ERCP işlemi çalışmaya dahil edildi. İşlemlerin 160'ı (%91,4) 80–89 yaş grubundaki oktogenaryenlerde, 15'i (%8,6) ise 90 yaş ve üzerindeki nonagenaryenlerde gerçekleştirildi. Tüm çalışma popülasyonunun medyan yaşı 82 yıl idi. İşlemlerin %57,7'si erkek hastalarda uygulandı.

Komorbidite profilleri değerlendirildiğinde gruplar arasında bazı önemli farklılıklar izlendi. Kronik böbrek hastalığı nonagenaryenlerde oktogenaryenlere kıyasla yaklaşık üç kat daha sıktı (%40,0'a karşı %13,1; p=0,015). Benzer şekilde KOAH sıklığı da nonagenaryen grupta belirgin olarak daha yüksekti (%27,3'e karşı %4,2; p=0,018). Bu bulgular, 90 yaş ve üzerindeki hastalarda kronolojik yaş artışına daha yüksek kardiyopulmoner ve sistemik hastalık yükünün eşlik ettiğini göstermekteydi.

ERCP endikasyonları ve işlemsel özellikler

Çalışma popülasyonunda en sık ERCP endikasyonu koledokolitiazis olup tüm işlemlerin %86,9'unu oluşturdu. Koledokolitiazis ve diğer ERCP endikasyonlarının dağılımı oktogenaryen ve nonagenaryen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Benzer şekilde papilla özellikleri açısından iki yaş grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İşlem öncesinde veya ERCP sırasında akut kolanjit varlığı da oktogenaryen ve nonagenaryen hastalarda benzer sıklıktaydı. Böylece teknik sonuçları ve advers olayları etkileyebilecek temel ERCP endikasyonlarının iki grup arasında büyük ölçüde dengeli olduğu görüldü.

Teknik başarı

Tüm çalışma grubunda ERCP için teknik başarı oranı %92,0 olarak bulundu. Teknik başarı oktogenaryen hastalarda %92,5, nonagenaryenlerde ise %86,7 idi. Nonagenaryenlerde sayısal olarak daha düşük bir başarı oranı bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (RR: 0,94; p=0,342).

Bu sonuç, 90 yaşın üzerinde olmanın ERCP ile amaçlanan terapötik girişimin tamamlanmasını belirgin şekilde azaltmadığını gösterdi.

Advers olaylar

ERCP ile ilişkili hipoksi, kanama, PEP ve perforasyon ayrı ayrı değerlendirildiğinde söz konusu advers olayların tamamı nonagenaryen grupta sayısal olarak daha sık görülmekteydi. Bununla birlikte gruplar arasındaki farklılıklar tek tek değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.

Buna karşılık, en az bir advers olay gelişmesini ifade eden birleşik sonlanım değerlendirildiğinde belirgin bir grup farkı ortaya çıktı. Herhangi bir advers olay oktogenaryenlerde %15,6 oranında görülürken bu oran nonagenaryenlerde %40,0 idi. Buna göre nonagenaryen hastalarda ERCP sonrasında herhangi bir advers olay gelişme riski oktogenaryenlere göre yaklaşık 2,6 kat daha yüksekti (RR: 2,56; %95 GA: 1,17–4,79; p=0,029).

Tartışma

Bu çalışmanın iki temel bulgusu bulunmaktadır. İlk olarak ERCP, 90 yaş ve üzerindeki hastalarda dahi yüksek teknik başarıyla uygulanabilmiş ve teknik başarı açısından oktogenaryenlerle nonagenaryenler

arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. İkinci ve klinik açıdan daha dikkat çekici bulgu ise, ayrı ayrı advers olayların hiçbirinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına rağmen, birleşik advers olay oranının nonagenaryenlerde anlamlı biçimde daha yüksek olmasıdır. Buna ek olarak kronik böbrek hastalığı ve KOAH gibi işlem öncesi riski artırabilecek komorbiditelerin nonagenaryenlerde daha sık görülmesi, 90 yaş üzerindeki hastaların yalnız kronolojik yaşlarıyla değil, fizyolojik rezervleri ve komorbidite yükleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda genel teknik başarı oranı %92 olup nonagenaryenlerde %86,7 olarak saptandı. Bu sonuç daha önce bildirilen verilerle genel olarak uyumludur. Iqbal ve arkadaşlarının nonagenaryen hastaları değerlendiren sistematik derleme ve meta-analizinde ERCP teknik başarı oranı yaklaşık %92 olarak bildirilmiştir [5]. Colmenero Gargari ve arkadaşları ise 28 nonagenaryen hastayı daha genç bir kohortla karşılaştırdıkları çalışmalarında teknik başarı oranlarını sırasıyla %96,4 ve %96,3 olarak bulmuş ve yaş grupları arasında anlamlı farklılık göstermemişlerdir [6]. Benzer sonuçlar 80 yaş üzerindeki daha geniş hasta serilerinde de bildirilmiştir [9–12].

Yakın zamanda yayımlanan geniş bir gerçek yaşam kohortunda Voulgaris ve arkadaşları 3147 ERCP işlemini değerlendirmiş, hastaların 902'sinin 80 yaş veya üzerinde olduğunu bildirmiştir. Başarılı ana safra kanalı kanülasyonu tüm popülasyonda %96,1 olup 80 yaş altı ve üzerindeki gruplar arasında farklılık göstermemiştir [13]. Bu verilerle birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçları, çok ileri yaşın ERCP'nin teknik uygulanabilirliğini ortadan kaldırmadığını desteklemektedir. Başka bir ifadeyle, uygun endikasyon ve deneyimli endoskopi ekibi varlığında 90 yaş kronolojik eşiği tek başına işlemin başarı olasılığını belirlememektedir.

Bununla birlikte teknik başarının korunması, işlemin nonagenaryenlerde aynı klinik risk profiliyle gerçekleştirilebileceği anlamına gelmemektedir. Çalışmamızda herhangi bir advers olay oranı 80–89 yaş grubunda %15,6 iken ≥90 yaş grubunda %40,0 olarak saptandı. Nonagenaryenlerde relatif riskin 2,56 olması, özellikle hasta seçimi ve periprosedürel yönetim açısından üzerinde durulması gereken bir bulgudur. Öte yandan bu sonuç yorumlanırken nonagenaryen grubun yalnızca 15 işlemden oluştuğu göz önünde bulundurulmalıdır. Küçük örneklem nedeniyle tek tek advers olayların karşılaştırılmasındaki istatistiksel güç sınırlıdır. Bu nedenle hipoksi, kanama, PEP ve perforasyonun nonagenaryenlerde sayısal olarak daha sık bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, bu komplikasyonlar açısından grupların kesin olarak eşdeğer olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır.

Literatürde ileri yaş ve ERCP komplikasyonları arasındaki ilişki konusunda sonuçlar homojen değildir. Day ve arkadaşlarının meta-analizinde ileri yaştaki hastalarda genel advers olay profilinin kabul edilebilir olduğu, ancak özellikle çok ileri yaş gruplarında kardiyopulmoner olay ve mortalite gibi bazı sonlanımların önem kazanabileceği bildirilmiştir [4]. Iqbal ve arkadaşlarının nonagenaryenlere özgü meta-analizinde genel teknik başarı ve toplam advers olay açısından daha genç hastalarla belirgin fark saptanmamasına rağmen, kanama ve işlemle ilişkili mortalitenin nonagenaryenlerde artabileceğine ilişkin sinyal bulunmuştur [5]. Dolayısıyla mevcut kanıtlar, "ERCP yaşlı hastada güvenlidir" şeklindeki genel bir yargıdan ziyade, işlemin teknik etkinliğinin yaşla korunduğu ancak çok ileri yaştaki hastalarda komplikasyonların klinik sonuçlarının daha ağır olabileceği şeklinde değerlendirilmelidir.

Colmenero Gargari ve arkadaşlarının çalışması bu açıdan dikkat çekicidir. Araştırmacılar ≥90 yaş grubunda genel advers olay oranlarının kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olmadığını bildirmiş olmakla birlikte, hastane içi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi nonagenaryenlerde daha yüksek bulmuştur [6]. Ölümlerin doğrudan ERCP'ye atfedilmemiş olması, bu yaş grubunda sonuçları belirleyen faktörlerin yalnızca endoskopik girişimin kendisi olmadığını düşündürmektedir. İleri malignite, sepsis, kardiyopulmoner hastalık ve organ rezervindeki azalma gibi eşlik eden durumlar, nispeten sınırlı bir işlem komplikasyonunun dahi klinik etkisini büyütebilir.

Bu bağlamda çalışmamızda nonagenaryenlerde kronik böbrek hastalığının %40,0, oktogenaryenlerde ise %13,1 oranında görülmesi anlamlıdır. Colmenero Gargari ve arkadaşları da kronik böbrek hastalığını nonagenaryenlerde %46,4, daha genç hastalarda %15,6 oranında bildirmiştir [6]. Böbrek fonksiyonundaki azalma sıvı yönetimini güçleştirebilir, ilaçların farmakokinetiğini değiştirebilir ve akut hastalık sırasında fizyolojik rezervi azaltabilir. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı bulunan nonagenaryenlerde işlem öncesi hidrasyon, elektrolit dengesi ve kardiyorenal durumun kişiselleştirilmesi önem taşımaktadır.

Benzer şekilde çalışmamızda KOAH nonagenaryenlerde anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Yaşlı hastalarda ERCP güvenliğini değerlendirirken kardiyopulmoner risk, işlemin teknik özelliklerinden bağımsız olarak dikkate alınması gereken bir başka önemli alandır. Finkelmeier ve arkadaşları 80 yaş ve üzerindeki hastalarda sedasyonla ilişkili advers olayların daha sık olabileceğini, buna karşılık PEP oranının daha düşük seyredebileceğini bildirmiştir [16]. Çalışmamızda hipoksinin nonagenaryenlerde sayısal olarak daha fazla görülmesi, özellikle KOAH prevalansının yüksekliğiyle birlikte değerlendirildiğinde, 90 yaş üzerindeki hastalarda periprosedürel oksijenizasyon ve hemodinamik izlemin önemini desteklemektedir. Ancak olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle hipoksi ile KOAH arasındaki nedensel ilişki bu çalışma üzerinden gösterilemez.

Yaş ile PEP arasındaki ilişki de özgün bir özellik göstermektedir. PEP için klasik risk faktörlerinin önemli bir bölümü genç yaş, kadın cinsiyet, normal bilirubin düzeyi, pankreatit öyküsü, tekrarlayan pankreatik kanal kanülasyonu ve güç kanülasyon gibi faktörlerdir [2,17]. Bazı yaşlı hasta çalışmalarında PEP insidansının genç hastalara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir [13,16]. Bu durumun yaşla birlikte pankreatik ekzokrin fonksiyon ve glandüler yanıtın azalmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüş olmakla birlikte mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda PEP nonagenaryenlerde sayısal olarak daha sık olmasına rağmen fark anlamlı değildi. Küçük nonagenaryen örneklemi nedeniyle bu bulgunun yaş ile PEP arasındaki bilinen ilişkiyi tersine çevirdiğini söylemek mümkün değildir.

Kanama açısından da benzer bir yaklaşım gereklidir. Yaşın tek başına post-ERCP kanamanın bağımsız bir belirleyicisi olduğuna ilişkin kanıt sınırlıdır. Geniş kohortlarda antikoagülan kullanımı ve işlem sırasında gelişen kanamanın, post-ERCP klinik kanama açısından kronolojik yaştan daha güçlü belirleyiciler olduğu bildirilmiştir [13]. İleri yaşta antikoagülan ve antiagregan kullanımının artması nedeniyle işlem öncesi ilaç değerlendirmesi özellikle önem kazanmaktadır. Bu nedenle nonagenaryen hastalarda yalnız yaş üzerinden işlemden kaçınmak yerine antitrombotik tedavi, böbrek fonksiyonu, trombosit sayısı ve koagülasyon parametrelerinin bireysel olarak değerlendirilmesi daha rasyonel görünmektedir.

Çalışmamızda koledokolitiazisin tüm ERCP'lerin %86,9'unu oluşturması, yaşlı hasta popülasyonunda ERCP pratiğinin büyük ölçüde benign biliyer hastalıklar tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Benzer şekilde birçok yaşlı hasta serisinde koledokolitiazis ve biliyer obstrüksiyon en sık ERCP endikasyonları arasında yer almaktadır [6,9,12,13]. İleri yaş grubunda biliyer cerrahinin taşıdığı potansiyel risk dikkate alındığında, etkin bir endoskopik drenaj veya taş ekstraksiyonu cerrahiye kıyasla daha az invaziv bir tedavi olanağı sunmaktadır. Özellikle akut kolanjitte zamanında biliyer drenaj yaşam kurtarıcı olabilir ve kronolojik yaş etkin drenajdan kaçınmanın gerekçesi olmamalıdır [14].

Son yıllarda geriatri literatürünün en fazla üzerinde durduğu konulardan biri de kronolojik yaş ile biyolojik yaş arasındaki ayrımdır. Aynı yaştaki iki hasta arasında fonksiyonel kapasite, beslenme durumu, bilişsel durum ve fizyolojik rezerv bakımından belirgin farklılıklar bulunabilir. Basida ve arkadaşlarının nonagenaryenlerde ERCP sonuçlarını değerlendirdikleri ulusal veri analizinde kırılganlığın daha yüksek mortalite ve sağlık hizmeti yüküyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [7]. Voulgaris ve arkadaşları da yüksek ASA skoruna sahip hastalarda ciddi komplikasyonların ve mortalitenin daha sık olduğunu bildirmiş ve ileri yaştaki hastalarda kararın kronolojik yaştan çok frailty ve komorbidite profiline dayanması gerektiğini vurgulamıştır [13].

Çalışmamızda formal bir kırılganlık ölçeği kullanılmamış olması, bu açıdan önemli bir sınırlılıktır. Nonagenaryen gruptaki yüksek toplam advers olay oranının ne ölçüde yaşın kendisinden, ne ölçüde daha yüksek kronik böbrek hastalığı ve KOAH prevalansından veya ölçülmemiş kırılganlık düzeyinden kaynaklandığı mevcut verilerle ayrıştırılamamaktadır. Gelecekteki çalışmalarda Clinical Frailty Scale, Charlson Comorbidity Index veya benzeri yapılandırılmış araçların kullanılması, ERCP öncesi risk sınıflandırmasını daha anlamlı hale getirebilir.

Çalışmanın bazı güçlü yönleri bulunmaktadır. Öncelikle çalışma yalnızca geniş bir "yaşlı" hasta grubunu değil, klinik açıdan farklı özelliklere sahip olabilecek oktogenaryen ve nonagenaryen hastaları doğrudan karşılaştırmaktadır. Tüm hastaların aynı merkezde değerlendirilmiş olması, endoskopik uygulama ve hasta yönetimindeki heterojenliği azaltmaktadır. Ayrıca yalnız teknik başarı değil, periprosedürel ve postprosedürel advers olayların birlikte değerlendirilmesi, işlemin gerçek yaşam güvenliliğine ilişkin daha bütüncül bir değerlendirme sağlamaktadır.

Bununla birlikte sonuçlar bazı sınırlılıklar çerçevesinde yorumlanmalıdır. İlk olarak, retrospektif ve tek merkezli tasarım nedeniyle seçim yanlılığı olasılığı bulunmaktadır. ERCP'ye yönlendirilmiş nonagenaryen hastaların, klinisyenler tarafından işlem için daha uygun olduğu düşünülen seçilmiş bir grup olması mümkündür; bu durum teknik başarı oranlarının yüksek bulunmasına katkıda bulunmuş olabilir. İkinci olarak nonagenaryen grupta yalnızca 15 işlem bulunması, özellikle nadir advers olayların karşılaştırılmasında istatistiksel gücü sınırlamaktadır. Üçüncü olarak kronolojik yaşı fizyolojik rezervden ayırabilecek standart bir frailty değerlendirmesinin bulunmaması, toplam advers olay riskindeki artışın altında yatan mekanizmanın belirlenmesini güçleştirmektedir. Son olarak retrospektif kayıtlarda özellikle hafif veya geç ortaya çıkan advers olayların eksik kaydedilmiş olması mümkündür.

Bu sınırlılıklara rağmen çalışmamız, nonagenaryen hastalarda ERCP uygulanmasına ilişkin klinik karar açısından önemli bir mesaj vermektedir. Teknik başarı 90 yaş üzerinde belirgin olarak azalmamaktadır; buna karşılık advers olayların toplam yükü artabilir. Bu nedenle kararın "hasta 90 yaşın üzerinde olduğu için ERCP yapılmalı mı?" sorusundan ziyade "bu hastanın ERCP'den sağlayacağı klinik fayda, bireysel fizyolojik ve komorbidite riski karşısında yeterli mi?" sorusu üzerinden verilmesi daha uygun görünmektedir.

Sonuç

ERCP, 90 yaş ve üzerindeki hastalarda oktogenaryenlerle karşılaştırılabilir teknik başarı oranlarıyla gerçekleştirilebilmektedir. Bu sonuç kronolojik yaşın tek başına ERCP için bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmemesi gerektiğini desteklemektedir. Bununla birlikte nonagenaryenlerde kronik böbrek hastalığı ve KOAH gibi bazı önemli komorbiditelerin daha sık olması ve herhangi bir advers olay riskinin yaklaşık 2,6 kat artmış bulunması, bu hasta grubunun homojen ve düşük riskli bir popülasyon olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Nonagenaryen hastalarda ERCP kararı verilirken işlem endikasyonunun gücü, komorbidite yükü, kardiyopulmoner rezerv, antitrombotik tedavi ve mümkünse kırılganlık durumu birlikte değerlendirilmelidir. Uygun hasta seçimi, deneyimli endoskopi ekibi ve yakın periprosedürel monitörizasyon ile ERCP, çok ileri yaş grubunda da etkili bir tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Adler DG, Baron TH, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:1-8. doi:10.1016/j.gie.2005.04.015.
2. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020;52:127-149. doi:10.1055/a-1075-4080.
3. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:32-47. doi:10.1016/j.gie.2016.06.051.
4. Day LW, Lin L, Somsouk M. Adverse events in older patients undergoing ERCP: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2014;2:E28-E36. doi:10.1055/s-0034-1365281.
5. Iqbal U, Anwar H, Khan MA, et al. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in nonagenarians: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67:1352-1361. doi:10.1007/s10620-021-06950-2.
6. Colmenero Gargari AE, Melgar Somoza FE, Vera J, Micames CG. ERCP in patients over 90 years old: safety and efficacy comparison with a younger cohort. *Endosc Int Open*. 2023;11:E893-E898. doi:10.1055/a-2153-7094.
7. Basida SD, Dahiya DS, Yousaf MN, et al. Impact of frailty on endoscopic retrograde cholangiopancreatography outcomes in nonagenarians: a United States national experience. *World J Gastrointest Endosc*. 2024;16:148-156. doi:10.4253/wjge.v16.i3.148.
8. Galeazzi M, Mazzola P, Valcarcel B, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: results of a retrospective study and a geriatricians' point of view. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:38. doi:10.1186/s12876-018-0764-4.

9. Han SJ, Lee TH, Kang BI, et al. Efficacy and safety of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly over 80 years. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2094-2101. doi:10.1007/s10620-016-4064-y.

10. Fritz E, Kirchgatterer A, Hubner D, et al. ERCP is safe and effective in patients 80 years of age and older compared with younger patients. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:899-905. doi:10.1016/j.gie.2006.05.010.

11. Kanamori A, Kiriyama S, Tanikawa M, et al. Long- and short-term outcomes of ERCP for bile duct stones in patients over 80 years old compared to younger patients: a propensity score analysis. *Endosc Int Open*. 2016;4:E83-E90. doi:10.1055/s-0041-108194.

12. Baykan AR, Cerrah S, Çiftel S, Karahan B, Özdemir Y. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients aged 85 years and older: a single center experience. *Turk J Surg*. 2021;37:162-168. doi:10.47717/turkjsurg.2021.5166.

13. Voulgaris TA, Tribonias G, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients: Is age just a number or something more? *World J Gastroenterol*. 2025;31(37):110269. doi:10.3748/wjg.v31.i37.110269.

14. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:17-30. doi:10.1002/jhbp.512.

15. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:383-393. doi:10.1016/S0016-5107(91)70740-2.

16. Finkelmeier F, Tal A, Ajouaou M, et al. ERCP in elderly patients: increased risk of sedation adverse events but low frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2015;82:1051-1059. doi:10.1016/j.gie.2015.04.032.

17. Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2015;13:218-229. doi:10.1016/j.surge.2014.11.005.

18. Tabak F, Wang HS, Li QP, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients: difficult cannulation and adverse events. *World J Clin Cases*. 2020;8:2988-2999. doi:10.12998/wjcc.v8.i14.2988.

19. Ergin E, Oruç N, Ersöz G, Tekeşin O, Özütemiz Ö. Prognosis and risk factors of ERCP pancreatitis in elderly. *Sci Rep*. 2021;11:15930. doi:10.1038/s41598-021-95484-8.

20. Polat YH, Yozgat A. ERCP in the elderly: a comprehensive evaluation of procedural challenges and safety in a large single-center study. *J Med Palliat Care*. 2025;6:673-678. doi:10.47582/jompac.1810789.

Presentation ID / Sunum No=77

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8754-1744

Acil Servisten Kardiyoloji Konsültasyonu Amacıyla Sevk Edilen Hastaların Uygunluk ve Klinik Sonuçlarının Analizi

Exp. Dr. İsmail Ağı[1]

[1]Yozgat Şehir Hastanesi

Özet

Amaç: Kırsal bir devlet hastanesi acil servisinden üçüncü basamak bir merkeze kardiyoloji konsültasyonu amacıyla sevk edilen hastaların klinik ve demografik özelliklerini, elektrokardiyografi (EKG) bulgularını ve laboratuvar parametrelerini inceleyerek sevklerin klinik uygunluk düzeylerini ve üst merkezdeki nihai sonlanımlarını değerlendirmektir. Materyal ve Metod: Retrospektif ve kesitsel analitik tasarımlı bu tek merkezli çalışmaya, 01.01.2026 ile 31.01.2026 tarihleri arasında Yerköy Devlet Hastanesi acil servisinden kardiyoloji konsültasyonu ve ileri kardiyak değerlendirme ihtiyacı nedeniyle Yozgat Şehir Hastanesi'ne sevk edilen 18 yaş ve üzeri 39 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, ilk başvuru anındaki 12 derivasyonlu EKG bulguları, laboratuvar düzeyleri (troponin, CRP, üre, glukoz vb.) ve üst merkezdeki tedavi/yatış süreçleri hastane bilgi yönetim sistemleri retrospektif olarak taranarak kaydedilmiştir. İstatistiki karşılaştırmalarda parametrik olmayan analiz yöntemleri ile kategorik verilerin dağılım analizlerinde kesinlik testleri kullanılmıştır. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %61,5'i (n=24) erkek, %38,5'i (n=15) kadın olup, yaş ortalaması 63,28 yıl olarak saptanmıştır. En sık rastlanan ek hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%64,1), diyabet (%41,0), hiperlipidemi (%41,0) ve koroner arter hastalığıdır (%38,5). Sevk öncesi EKG'lerin %53,8'inde (n=21) normal sinüs ritmi belirlenmiştir. Üst merkezde yapılan kardiyak değerlendirme sonucunda hastaların %46,2'sinde (n=18) herhangi bir kardiyak patoloji saptanmazken; %41,0'inde (n=16) primer, %12,8'inde (n=5) sekonder kardiyak patoloji saptanmıştır. Sevk edilen hastaların %30,8'ine (n=12) koroner anjiyografi (KAG) uygulanmış olup, EKG bulguları ile KAG uygulanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,019). Klinik sonlanımlarda hastaların %41,0'inin (n=16) takip sonrası taburcu edildiği, %38,5'inin (n=15) yoğun bakıma, %7,7'sinin (n=3) ise servise yatırıldığı görülmüştür. Laboratuvar verilerinde; kardiyak patoloji saptanmayan grubun troponin düzeyleri diğer gruplardan anlamlı derecede düşük bulunurken (p<0,001), sekonder kardiyak patoloji grubunun CRP düzeyleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,006). Sonuç: Perifer acil servislerden yapılan kardiyoloji sevklerinde belirgin bir aşırı triyaj (gereksiz sevk) ve önlenebilir sevk yükünün bulunduğu belirlenmiştir. ST yükselmeli EKG bulguları haricindeki EKG değişiklikleri sevk kararı için tek başına yeterli olmamakta, klinik ve laboratuvar verileriyle bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir. Ambulans ve ileri merkez yatak kaynaklarının verimli yönetimi adına, perifer acil servislerde sevk öncesi yapılandırılmış klinik risk skorlarının kullanılması ve telekonsültasyon ağlarının yaygınlaştırılması kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis Sevkleri, Kardiyoloji Konsültasyonu, Aşırı Triyaj, Elektrokardiyografi, Troponin

Analysis of Appropriateness and Clinical Outcomes of Patients Referred From the Emergency Department for Cardiology Consultation

Abstract

Objective: To evaluate the clinical appropriateness levels and ultimate outcomes at a tertiary center of patients referred for cardiology consultation from the emergency department of a rural state hospital, by analyzing their clinical and demographic characteristics, electrocardiography (ECG) findings, and laboratory parameters. Material and Methods: This single-center, retrospective, and cross-sectional analytical study included 39 patients aged 18 and older who were referred from Yerköy State Hospital emergency department to Yozgat City Hospital between January 1, 2026, and January 31, 2026, due to the need for cardiology consultation and advanced cardiac evaluation. Patients' demographic data, comorbidities, 12-lead ECG findings at initial presentation, laboratory levels (troponin, CRP, urea, glucose, etc.), and treatment/admission processes at the tertiary center were retrospectively retrieved from hospital information management systems and recorded. Non-parametric analysis methods were used for statistical comparisons, and exact tests were utilized for the distribution analyses of categorical data. Results: Of the patients included in the study, 61.5% (n=24) were male and 38.5% (n=15) were female, with a mean age of 63.28 years. The most common comorbidities were hypertension (64.1%), diabetes (41.0%), hyperlipidemia (41.0%), and coronary artery disease (38.5%), respectively. Normal sinus rhythm was identified in 53.8% (n=21) of the pre-referral ECGs. Cardiac evaluation at the tertiary center revealed no cardiac pathology in 46.2% (n=18) of the patients, while primary cardiac pathology was detected in 41.0% (n=16), and secondary cardiac pathology in 12.8% (n=5). Coronary angiography (CAG) was performed in 30.8% (n=12) of the referred patients, and a statistically significant relationship was found between ECG findings and CAG status (p=0.019). Regarding clinical outcomes, 41.0% (n=16) of the patients were discharged after emergency department follow-up, 38.5% (n=15) were admitted to the intensive care unit, and 7.7% (n=3) were admitted to the ward. In laboratory data, troponin levels in the group without cardiac pathology were significantly lower than in the other groups (p<0.001), while CRP levels in the secondary cardiac pathology group were significantly higher than in the other groups (p=0.006). Conclusion: A prominent over-triage (unnecessary referral) and preventable referral burden was identified in cardiology referrals from peripheral emergency departments. ECG changes other than ST-elevation findings are not sufficient on their own for referral decisions, requiring an integrated approach with clinical and laboratory data. For efficient management of ambulance and tertiary center bed resources, the use of structured clinical risk scores prior to referral in peripheral emergency departments and the expansion of teleconsultation networks emerge as critical requirements.

Keywords: Emergency Department Referrals, Cardiology Consultation, Over-Triage, Electrocardiography, Troponin

Giriş

Akut koroner sendrom (AKS) ve kardiyak patoloji şüphesiyle acil servislere başvuran hastaların ilk değerlendirmesi, tanısal sınıflandırması ve klinik risk yönetimi, acil tıp uygulamalarının en kritik bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop, çarpıntı, elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ve kardiyak troponin yüksekliği gibi semptom ve bulgular, acil servislerde sıklıkla kardiyoloji konsültasyonu ve ileri kardiyak değerlendirme ihtiyacını tetiklemektedir (1-3). Erken dönemde yapılan doğru bir risk değerlendirmesi ve triyaj, özellikle zaman duyarlı akut koroner olaylarda miyokard dokusunu korumak ve mortaliteyi düşürmek adına acil invaziv girişim (perkütan koroner girişim (PCI)) ihtiyacı olan yüksek riskli hastaların hızlıca ayırt edilmesini sağlamaktayken buna karşın, EKG'de belirgin ST yükselmesi bulunmayan veya nonspesifik EKG değişiklikleri ve sınırda troponin yüksekliği sergileyen hastaların hastane öncesi veya acil servis aşamasındaki risk sınıflandırması klinik olarak ciddi belirsizlikler barındırmaktadır (1).

Üçüncü basamak girişimsel işlem merkezlerinin uzakta olduğu kırsal bölgelerde veya 24 saat aktif kardiyolog bulunmayan devlet hastanelerinde, acil hekimlerinin tanısal şüpheyi gidermek amacıyla hastaları bir üst merkeze sevk etmeleri yaygın bir klinik reflekstir (4). Ancak, kılavuz önerilerine dayanmayan ve objektif klinik endikasyonlardan yoksun olarak gerçekleştirilen bu hastaneler arası sevkler, ambulans hizmetlerinde aşırı iş yüküne, sevk edilen merkezlerde gereksiz yoğunluğa, hasta ve yakınları için zaman ve seyahat kaybına hem hasta hem de sağlık sistemi üzerinde ise ciddi bir ekonomik maliyet yüküne yol açmaktadır (5-7). Literatürde, acil servislerden istenen kardiyoloji konsültasyonlarının yaklaşık yarısının (%48,8) aslında uzman hekimler tarafından klinik olarak "gereksiz" sınıflandırıldığı ve bu hastaların neredeyse tamamının (%98,5) acil servis değerlendirmesinin ardından yatış yapılmadan doğrudan taburcu edildiği saptanmıştır (4). Benzer şekilde, kırsal bölgelerden büyük merkezlere invaziv koroner anjiyografi (KAG) amacıyla sevk edilen hastaların önemli bir kısmında (%35,8 ila %65,0) obstrüktif koroner arter hastalığının saptanmaması, klinik pratikteki bu "over-triage" (aşırı triyaj/gereksiz sevk) yükünün küresel düzeydeki boyutlarını doğrulamaktadır (1, 8).

Acil hekimlerinin karşılaştığı malpraktis/defansif tıp kaygıları, EKG yorumlamadaki klinik tereddütler ve troponin yüksekliğini doğrudan primer bir iskemik olayla eşleştirme eğilimi, gereksiz sevklerin temel tetikleyicileri arasında yer almaktadır (1, 4). AKS haricinde; sepsis, akut KOAH alevlenmesi, pnömoni, dehidratasyon, akut böbrek hasarı veya serebrovasküler olaylar gibi sistemik patolojiler de EKG'de repolarizasyon bozukluklarına ve sekonder olarak miyokardiyal oksijen arz-talep dengesizliğine (tip 2 miyokard enfarktüsü) neden olarak troponin düzeylerini yükseltebilmektedir. Bu sekonder hastaların, invaziv bir kardiyak merkez yerine, sevk öncesinde bulundukları merkezde "yerinde dahili stabilizasyonu"nun sağlanması ve uygun dahili servislere (iç hastalıkları, göğüs hastalıkları vb.) yatırılarak tedavi edilmesi hem hasta güvenliği hem de kaynak yönetimi açısından kritik bir öneme sahiptir.

Mevcut literatür incelendiğinde, acil servislerden yapılan kardiyoloji sevklerinin klinik uygunluğunu ve bu sevklerin üst merkezdeki laboratuvar parametreleri ile klinik sonlanımlarını birlikte ele alan çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda, Yerköy Devlet Hastanesi acil servisinden kardiyoloji konsültasyonu amacıyla Yozgat Şehir Hastanesi'ne sevk edilen 18 yaş ve üzeri tüm hastaların retrospektif olarak incelendiği bu çalışmanın temel amacı; sevk edilen olguların klinik ve demografik özelliklerini, EKG bulgularını ve laboratuvar parametrelerini (özellikle troponin, CRP, üre ve glukoz) analiz ederek sevklerin klinik uygunluk düzeylerini ve üst merkezdeki nihai sonlanımlarını (taburculuk, servis/yoğun bakım yatışları, KAG gereksinimi) değerlendirmektir. Çalışmamız, kırsal acil servislerde sevk kararını optimize edebilecek ve gereksiz sevk oranlarını düşürerek sağlık kaynaklarının daha verimli kullanılmasını sağlayacak objektif klinik kriterlerin belirlenmesine yerel ve ulusal düzeyde katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Materyal ve Metod

Çalışma Tasarımı ve Etik Onay: Bu çalışma, Yerköy Devlet Hastanesi acil servisinden kardiyoloji konsültasyonu ve ileri kardiyak değerlendirme amacıyla üst merkez olan Yozgat Şehir Hastanesine sevk edilen hastaların sevk uygunluğunu ve klinik sonlanımlarını değerlendirmek amacıyla planlanmış, retrospektif ve kesitsel analitik tasarımlı tek merkezli bir araştırmadır. Araştırma protokolü, Yozgat Bozok Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır (onay numarası: 2026-GOKAEK-268_2026.04.15_58). Her iki hastane yönetiminden çalışmanın yürütülmesi için yazılı izinler alınmıştır. Çalışma, kişisel verilerin korunması kanunu (KVKK) hükümlerine ve Helsinki Bildirgesi kararlarına tam uyum içerisinde yürütülmüştür, retrospektif arşiv taraması niteliğinde olması sebebiyle etik kurul kararı doğrultusunda hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınması şartından muaf tutulmuştur. Hasta verileri kişisel verileri korumak adına anonimleştirilerek çalışma yürütülmüştür.

Çalışma Evreni ve Örneklem Seçimi: Araştırmanın hedef evrenini, 01.01.2026 ile 31.01.2026 tarihleri arasında Yerköy Devlet Hastanesi Acil Servisi'ne başvurarak acil kardiyak patoloji şüphesi/kardiyoloji konsültasyonu ihtiyacı nedeniyle üst merkeze sevk edilen 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar oluşturmaktadır. Belirtilen tarihler arasında bahsedilen endikasyonlar nedeniyle Yerköy Devlet Hastanesinden toplam 42 hastanın sevk edildiği saptanmıştır ancak bu hastalardan 3'ü Yozgat Şehir

Hastanesi dışında hastanelere sevk edildiğinden çalışmaya dahil edilmemiş, çalışma kalan 39 hasta üzerinden devam etmiştir.

Verilerin Toplanması ve Klinik Değişkenler: Çalışma verileri, Yerköy Devlet Hastanesi acil servis kayıtları ile sevk edilen üst merkez olan Yozgat Şehir Hastanesi'nin hastane bilgi yönetim sistemleri (HBYS) ve hasta arşiv dosyaları geriye dönük olarak taranarak toplanmıştır. Her bir hasta için yapılandırılmış bir veri formuna şu parametreler kaydedilmiştir:

-Demografik Özellikler ve Komorbiditeler: Hastaların yaş, cinsiyet bilgileri ile hipertansiyon (HT), diyabet (DM), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH), astım/KOAH, atriyal fibrilasyon (AF), kalp yetmezliği (KY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), pulmoner tromboemboli (PTE), serebrovasküler olay (SVO) ve malignite varlığı kaydedilmiştir. Örneklemde Alzheimer ve AF dışı aritmi tanılı hasta bulunmadığı belirlenmiştir.

-Elektrokardiyografi (EKG) Bulguları: Hastaların sevk edilmeden önce ilk başvuru anında çekilen 12 derivasyonlu EKG'leri; Normal Sinüs Ritmi (NSR), STEMI, Sol Dal Bloğu (LBBB), Sağ Dal Bloğu (RBBB), Sinüs Taşikardisi, T Dalgası Değişiklikleri, AV Blok ve Wellens Sendromu olarak kategorize edilmiştir.

-Laboratuvar Parametreleri: Hastaların başvuru anında çalışılan üre, kreatinin, serum glukoz, elektrolitler (sodyum, potasyum, klor), hemogram (lökosit, hemoglobin, nötrofil, lenfosit), C-reaktif protein (CRP) ve kardiyak troponin düzeyleri kaydedilmiştir. Örneklem genelinde kan gazı analizi yapılma oranının çok düşük olması ve D-dimer tetkikinin yalnızca 3 hastada çalışılmış olması nedeniyle bu iki parametre istatistiksel değerlendirme dışı tutulmuştur.

-Nihai Değerlendirme, Girişimsel Süreçler ve Sonlanımlar: Üst merkezde yapılan değerlendirmeler neticesinde hastalar; kardiyak patoloji düşünülmeyenler, primer kardiyak patolojisi olanlar ve sekonder kardiyak patolojisi olanlar olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır. Primer kardiyak patoloji AKS, kalp yetmezliği vb. doğrudan kalp ve koroner arterlerle ilgili patolojileri tanımlarken sekonder kardiyak patoloji sistemik bir enfeksiyon, KOAH alevlenmesi, dehidratasyon vb. durumlara ikincil gelişen kardiyak hasarı belirtmektedir. Üst merkezde yapılan kardiyak değerlendirme sonucu, acil tıp uzmanı veya kardiyoloğun hasta notları esas alınarak oluşturulmuştur. Hastaların KAG laboratuvarına alınma durumları ve anjiyografi sonuçları "KAG uygulanmadı-tıkalı damar açılarak damar açıklığı sağlandı-tıkalı damar saptanmasına rağmen damar açıklığı sağlanamadı-koroner arterlerin açık olduğu belirlendi" şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastaların nihai klinik akıbetleri "acil takibi sonrası taburculuk-servise yatış-yoğun bakıma yatış-önerilen tedavi veya yatışı reddetme" olarak ve yatışı gerçekleştirilen hastaların tedavi gördükleri klinikler kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows Version 22.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin dağılımlarının normalliğe uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin tamamının normal dağılıma uymadığı saptandığından, bu veriler medyan ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) veya dağılım aralığı (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. İstatistiki karşılaştırmalarda şu test yöntemleri uygulanmıştır: İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testinde anlamlı farklılık saptanan parametrelerde, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki dağılım analizlerinde beklenen hücre sayılarının %20'den fazlasında 5'in altında değer bulunması sebebiyle Fisher's Exact Test veya Fisher–Freeman–Halton Kesinlik Testi (Monte Carlo tahmini ile %99 Güven Aralığı [GA] kullanılarak) tercih edilmiştir. Kategorik değişkenlerin post-hoc ikili karşılaştırmalarında da yine anlamlılık düzeylerini korumak adına Bonferroni düzeltmeli ikili exact karşılaştırmalar uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farklılıkların etki büyüklüklerini raporlamak için sürekli değişkenlerde Epsilon kare, kategorik tablolarda ise Cramér's V katsayıları hesaplanmıştır. İstatistiki analizlerde, tüm karşılaştırmalar için çift yönlü testler kullanılmış olup $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

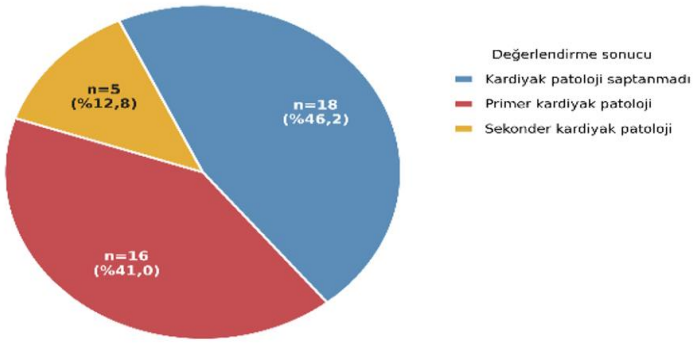
Çalışmanın yapılmış olduğu 2026 yılı Ocak ayında Yerköy Devlet Hastanesi Acil Servisinden acil kardiyak patoloji nedeniyle 42 hastanın üst merkeze sevk edildiği görüldü. 39 hasta bu çalışma için izni alınan Yozgat Şehir Hastanesine sevk edilmiş olup çalışmaya dahil edilmiştir, 3'ü ise farklı hastaneye sevk edilmiş olduğundan çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 39 hastanın 24'ü (%61,5) erkek, 15'i (%38,5) kadındır. Tüm grubun yaş ortalaması 63,28 (dağılım: 26-93) yıl olarak saptanmış olup, örneklemin büyük çoğunluğunun erkek ve ileri yaş grubundaki bireylerden oluştuğu görülmüştür.

Hastaların komorbidite profili incelendiğinde; en sık rastlanan ek hastalığın hipertansiyon (n=25, %64,1) olduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla diyabet (n=16, %41,0), hiperlipidemi (n=16, %41,0) ve koroner arter hastalığı (n=15, %38,5) izlemektedir. Diğer komorbiditeler arasında astım/KOAH (n=8, %20,5), atriyal fibrilasyon (n=4, %10,3) ve kalp yetmezliği (n=3, %7,7) yer alırken; kronik böbrek yetmezliği ve pulmoner tromboemboli 2'şer (%5,1) hastada görülmüştür. Örneklemde alzheimer ve AF harici aritmi tanılı hasta bulunmamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın elektrokardiyografi (EKG) bulguları incelendiğinde; hastaların yarısından fazlasında (n=21, %53,8) normal sinüs ritmi (NSR) saptanmıştır. Patolojik EKG bulguları arasında en sık rastlananlar sırasıyla STEMI (n=6, %15,4) ve sol dal bloğu (LBBB; n=5, %12,8) olarak belirlenmiştir. Diğer EKG bulguları arasında sinüs taşikardisi (n=3, %7,7) yer alırken; sağ dal bloğu (RBBB), T dalgası değişiklikleri, AV blok ve Wellens sendromu birer (%2,6) hastada tespit edilmiştir.

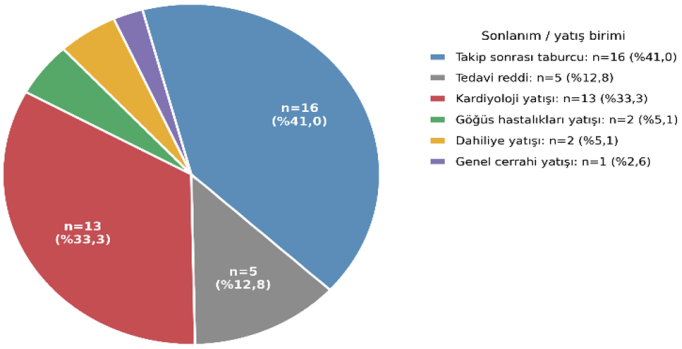
Sevk oldukları merkezde kardiyak değerlendirme sonucunda, 18 hastada (%46,2) herhangi bir kardiyak patoloji düşünülmezken; 16 hastada (%41,0) primer, 5 hastada (%12,8) ise sekonder olmak üzere toplam 21 hastada (%53,8) kardiyak patoloji olduğu belirlendi.



Şekil 1: Sevk edilen hastaların kardiyak değerlendirme sonuçlarının dağılımı.

Tüm çalışma grubunun koroner anjiyografi (KAG) sonuçları değerlendirildiğinde, 27 hastaya (%69,2) KAG uygulanmadığı, 12 hastaya (%30,8) ise KAG uygulandığı görüldü. KAG yapılan hastaların 9'unda (%75) tıkalı koroner arter saptanarak damar açıklığı sağlanırken, 2 hastada (%16,6) tıkalı koroner arter saptanmasına rağmen damar açıklığı sağlanamadı, bir hastada (%8,3) ise koroner arterlerin açık olduğu belirlendi.

Tüm hasta popülasyonunun klinik sonlanımları incelendiğinde, 16 hastanın (%41,0) acil servis takibi sonrasında taburcu edildiği, 15'i (%38,5) yoğun bakıma ve 3'ü (%7,7) servise olmak üzere 18 hastanın (%46,2) hastaneye yatırıldığı belirlendi. 5 hasta (%12,8) ise önerilen tedavi veya yatışı reddetti. Yatışı gerçekleştirilen 18 hastanın 13'ü (%72,2) kardiyoloji, 2'si (%11,1) göğüs hastalıkları, 2'si (%11,1) iç hastalıkları ve 1'i (%5,6) genel cerrahi kliniğine yatırıldı. Sevkle başvuran ve hastaneye yatırılan hastalar arasında en sık yatış yapılan branşın kardiyoloji olduğu belirlendi.



Şekil 2: Hastaların klinik sonlanımları ve yatırıldıkları birimlerin dağılımı.

Kardiyak patoloji saptanmayan (n=18), primer kardiyak patoloji saptanan (n=16) ve sekonder kardiyak patoloji saptanan (n=5) hastaların medyan yaşları sırasıyla 71,0 yıl (ÇAA: 27), 57,5 yıl (ÇAA: 19) ve 67,0 yıl (ÇAA: 46) olarak bulundu. Kardiyak patoloji saptanmayan grupta yaş değerleri sayısal olarak daha yüksek olmakla birlikte, grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Kruskal–Wallis H(2)=3,472; Monte Carlo p=0,178; %99 GA: 0,168–0,188). Gruplar arasındaki farklılığa ilişkin etki büyüklüğü küçüktü (ε^2=0,041). Klinik sonlanım gruplarına göre yaş dağılımları incelendiğinde; takip sonrasında taburcu edilen hastaların medyan yaşı 69 (dağılım:26-88), servise yatırılanların 77 (dağılım:36-83), yoğun bakıma yatırılanların 60 (dağılım:36-77) ve tedaviyi reddedenlerin 71 (dağılım:55-93) yıl olarak bulundu. Sıra ortalaması tedaviyi reddeden hastalarda en yüksek (25,30), yoğun bakıma yatırılan hastalarda ise en düşük (16,40) olmakla birlikte, yaş dağılımları klinik sonlanım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Kruskal–Wallis H(3)=2,952; Monte Carlo p=0,416; %99 GA: 0,412–0,420). Bu bulgular, yaş ile klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

Kardiyak değerlendirme gruplarının cinsiyet dağılımları incelendiğinde, primer kardiyak patoloji saptananların %68,8'inin (n=11) ve sekonder kardiyak patoloji saptananların %40,0'ının (n=2) erkek olduğu görüldü. Beklenen hücre sayılarının düşük olması nedeniyle uygulanan Fisher–Freeman–Halton kesinlik testinde cinsiyet ile kardiyoloji değerlendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,537; Cramer's V=0,185). Cinsiyete göre klinik sonlanımlar incelendiğinde, erkek hastaların %50,0'sinin (n=12) takip sonrasında taburcu edildiği, %4,2'sinin (n=1) servise ve %41,7'sinin (n=10) yoğun bakıma yatırıldığı, %4,2'sinin (n=1) ise tedaviyi reddettiği görüldü. Kadın hastaların %26,7'si (n=4) taburcu edilirken, %13,3'ü (n=2) servise, %33,3'ü (n=5) yoğun bakıma yatırıldı ve %26,7'si (n=4) tedaviyi reddetti. Kadınlarda tedavi reddi, erkeklerde ise takip sonrası taburculuk tanımlayıcı olarak daha sık görülmekle birlikte, cinsiyet ile klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Fisher–Freeman–Halton exact testi, Monte Carlo p=0,100; Cramer's V=0,394).

Komorbid hastalıklar ile kardiyak değerlendirme ve klinik sonlanım arasındaki ilişkiler, hücrelerdeki beklenen sayıların düşük olması nedeniyle Fisher–Freeman–Halton kesinlik testi kullanılarak incelendi. Analiz sonucunda atriyal fibrilasyon, malignite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, astım/KOAH, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner tromboemboli ve serebrovasküler olay varlığı ile kardiyak değerlendirme veya klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tüm p>0,05). Diyabeti bulunan hastalarda yoğun bakım yatışı sayısal olarak daha yüksek ve izlem sonrası taburculuk daha düşük olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,085). Malignite ve serebrovasküler olay yalnızca birer hastada görüldü ve bu değişkenler ile klinik sonlanım arasında anlamlı ilişki bulunmadı (her ikisi için p=0,205). Alzheimer hastalığı ve aritmi hiçbir hastada bulunmadığından bu değişkenler için ilişki analizi yapılamadı.

EKG bulgularının kardiyak değerlendirme sonuçlarına göre dağılımı incelendiğinde, normal sinüs ritmi kardiyak patoloji saptanmayan, primer kardiyak patoloji saptanan ve sekonder kardiyak patoloji saptanan hastalarda sırasıyla %55,6, %50,0 ve %60,0 oranında görüldü. EKG'si STEMI olarak değerlendirilen 6 hastanın 5'inde primer kardiyak patoloji düşünülmüşken 1'inde kardiyak patoloji olmadığına kanaat getirildiği tespit edildi. STEMI bulgusu primer kardiyak patoloji grubunda sayısal

olarak daha sık görülmekle birlikte (%31,3), kardiyak patoloji saptanmayan ve sekonder kardiyak patoloji gruplarındaki oranları sırasıyla %5,6 ve %0,0 idi. Bununla birlikte, EKG bulgularının genel dağılımı ile kardiyak değerlendirme sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher–Freeman–Halton kesinlik testinin Monte Carlo tahmini, p=0,550; %99 GA: 0,546–0,554; Cramer's V=0,386). Ayrıntılı EKG bulgularının KAG durumu ve sonuçlarına göre STEMI saptanan 6 hastanın 5'ine (%83,3) KAG uygulanırken, STEMI dışındaki 33 hastanın 7'sine (%21,2) KAG uygulandı. Analiz KAG uygulanma durumu ve anjiyografik sonuç olarak iki aşamada ele alındığında, EKG bulguları ile KAG uygulanması arasında anlamlı ilişki bulunurken (p=0,019), yalnızca KAG uygulanan hastalarda EKG bulgusu ile anjiyografik sonuç arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,068). EKG bulguları ile koroner anjiyografi (KAG) sonucu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Monte Carlo p=0,040; %99 GA: 0,038–0,041; Cramer's V=0,553). Bununla birlikte, çok sayıdaki seyrek hücre ve küçük alt grup büyüklükleri nedeniyle sonuçlar temkinli değerlendirilmelidir.

Tablo 1. İlk merkez EKG değerlendirmeleri ile üst merkez KAG durumu ilişkisi

EKG bulgusu	Toplam n	KAG uygulanmadı n (%)	KAG uygulandı n (%)	Tıkalı damar açıldı n (%)	Tıkalı damar açılamadı n (%)	Damarlar açık n (%)
Normal sinüs ritmi	21	15 (71,4)	6 (28,6)	6 (28,6)	0	0
STEMI	6	1 (16,7)	5 (83,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	1 (16,7)
Sol dal bloğu	5	5 (100,0)	0	0	0	0
Sinüs taşikardisi	3	2 (66,7)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0
Sağ dal bloğu	1	1 (100,0)	0	0	0	0
T dalga değişikliği	1	1 (100,0)	0	0	0	0
AV blok	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Wellens bulgusu	1	1 (100,0)	0	0	0	0
Toplam	**39**	**27 (69,2)**	**12 (30,8)**	**9 (23,1)**	**2 (5,1)**	**1 (2,6)**

Ayrıntılı EKG bulguları ile KAG uygulanma durumu arasında anlamlı ilişki saptandı (Fisher–Freeman–Halton testi, Monte Carlo p=0,019). EKG bulguları dört kategorili KAG sonucu (KAG uygulanmadı, tıkalı damar açıldı, tıkalı damar açılamadı ve damarlar açık) ile birlikte değerlendirildiğinde de anlamlı ilişki bulundu (Monte Carlo p=0,040; Cramér V=0,553). Bununla birlikte, çok sayıdaki seyrek hücre nedeniyle sonuçlar keşifsel olarak değerlendirilmelidir.

EKG bulgularına göre klinik sonlanımlar incelendiğinde, normal sinüs ritmi saptanan 21 hastanın 10'u (%47,6) takip sonrasında taburcu edilirken, 2'si (%9,5) servise, 6'sı (%28,6) yoğun bakıma yatırıldı ve 3'ü (%14,3) tedaviyi reddetti. EKG'si STEMI olarak değerlendirilen 6 hastanın 5'i (%83,3) yoğun bakıma yatırılırken, 1'i (%16,7) takip sonrasında taburcu edildi. LBBB bulunan 5 hastanın 2'si (%40,0) yoğun bakıma yatırılmış; birer hasta (%20,0) taburcu edilmiş, servise yatırılmış ve tedaviyi reddetmiştir. Diğer EKG bulgularının hasta sayıları oldukça düşük olup her kategoride bir ila üç hasta bulunmaktadır. STEMI hastalarında yoğun bakım yatışı tanımlayıcı olarak daha sık görülmekle birlikte, EKG bulgusu ile klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Fisher–Freeman–Halton exact testi, Monte Carlo p=0,665; Cramer's V=0,359).

Sevk olunan merkezdeki kardiyak değerlendirme ile koroner anjiyografi (KAG) durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Fisher–Freeman–Halton kesinlik testinin Monte Carlo tahmini, p<0,001; Cramer's V=0,565). Primer kardiyak patoloji saptanan 16 hastanın 12'sine (%75,0) KAG uygulanırken, kardiyak patoloji saptanmayan ve sekonder kardiyak patoloji saptanan hastaların

hiçbirine KAG uygulanmadı. KAG uygulanan 12 hastanın 9'unda (%75,0) tıkalı koroner arter saptanarak damar açıklığı sağlandı, 2'sinde (%16,7) tıkalı damar saptanmasına rağmen damar açıklığı sağlanamadı ve 1'inde (%8,3) koroner arterlerin açık olduğu görüldü.

Kardiyak değerlendirme ile klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki saptandı (Fisher–Freeman–Halton exact testi, Monte Carlo p<0,001; Cramer's V=0,694). Kardiyak patoloji saptanmayan 18 hastanın 15'i (%83,3) takip sonrasında taburcu edilirken, 1 (%5,6) hasta dahiliye tarafından servise, 1 (%5,6) hasta göğüs hastalıkları tarafından yoğun bakıma yatırıldı ve 1 (%5,6) hasta tedaviyi reddetti. Primer kardiyak patoloji saptanan 16 hastanın 13'ü (%81,3) yoğun bakıma yatırılırken, 3'ü (%18,8) tedaviyi reddetti; bu grupta taburcu edilen veya servise yatırılan hasta bulunmamaktaydı. Sekonder kardiyak patoloji saptanan beş hastanın biri (%20,0) taburcu edilmiş, ikisi (%40,0) servise (dahiliye ve genel cerrahi tarafından), biri (%20,0) yoğun bakıma (göğüs hastalıkları tarafından) yatırılmış ve biri (%20,0) tedaviyi reddetmiştir. Bonferroni düzeltmeli ikili exact karşılaştırmalarda primer kardiyak patoloji grubu, kardiyak patoloji saptanmayan gruptan (düzeltilmiş p<0,001) ve sekonder kardiyak patoloji grubundan (düzeltilmiş p=0,022) anlamlı olarak farklıydı. Kardiyak patoloji saptanmayan grup ile sekonder kardiyak patoloji grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (düzeltilmiş p=0,063).

Üst merkezde kardiyak patoloji değerlendirmesi ile hastaneye yatış durumu ve yatırılan klinik arasında istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki saptandı (Fisher–Freeman–Halton exact testi, Monte Carlo p<0,001; Cramer's V=0,711). Kardiyak patoloji saptanmayan 18 hastanın 16'sının (%88,9) hastaneye yatışı gerçekleşmezken, birer hasta (%5,6) göğüs hastalıkları ve dahiliye kliniklerine yatırıldı. Primer kardiyak patoloji saptanan 16 hastanın 13'ü (%81,3) kardiyoloji kliniğine yatırılırken, 3 (%18,8) hasta tedaviyi reddederek hastaneden ayrıldı. Sekonder kardiyak patoloji saptanan beş hastanın ikisi (%40,0) hastaneye yatırılmazken; birer hasta (%20,0) göğüs hastalıkları, dahiliye ve genel cerrahi kliniklerine yatırıldı. Bonferroni düzeltmeli ikili exact karşılaştırmalarda primer kardiyak patoloji grubu, kardiyak patoloji saptanmayan gruptan (düzeltilmiş p<0,001) ve sekonder kardiyak patoloji grubundan (düzeltilmiş p=0,008) anlamlı olarak farklıydı. Kardiyak patoloji saptanmayan ve sekonder kardiyak patoloji grupları arasındaki fark ise anlamlı değildi (düzeltilmiş p=0,145).

Kardiyoloji ihtiyacı nedeniyle sevk edilen hastalarda çalışılmış olan laboratuvar parametrelerinin incelenmesi kapsamında çalışmaya biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, serum glukoz, sodyum, potasyum, klor), hemogram parametreleri, kan gazı parametreleri, CRP, D-dimer ve troponin düzeyleri alınmak istendi ancak hastalarda kan gazı tetkiki çalışılmış olma oranı düşük olduğundan, D-dimer düzeyi de sadece 3 hastada çalışıldığı için istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Kardiyak değerlendirme grupları (kardiyak patoloji yok (n=18), primer kardiyak patoloji mevcut (n=16), sekonder kardiyak patoloji mevcut(n=5)) arasında diğer laboratuvar parametreleri Kruskal–Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Kardiyak değerlendirme grupları arasında diğer laboratuvar parametreleri bakımından anlamlı farklılık bulunmazken (tüm p>0,05) CRP (p=0,006) ve troponin (p<0,001) dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Özellikle troponin düzeyleri açısından istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir fark saptanmış olup yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda kardiyak patoloji saptanmayan grubun troponin düzeylerinin, hem primer kardiyak patoloji (düzeltilmiş p < 0,001) hem de sekonder kardiyak patoloji (düzeltilmiş p = 0,015) gruplarından anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Troponin medyanı (ÇAA) kardiyak patoloji saptanmayan grupta 95,45 (178,17) ng/L, primer kardiyak patoloji grubunda 923,48 (3770,34) ng/L ve sekonder kardiyak patoloji grubunda 748,60 (11094,49) ng/L olarak hesaplandı. Grupların troponin sıra ortalamaları sırasıyla 11,61, 27,00 ve 27,80 idi. Primer ve sekonder kardiyak patoloji grupları arasında troponin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 1,000).

CRP medyanı (ÇAA) kardiyak patoloji saptanmayan grupta 5,0 (10,75) mg/L, primer kardiyak patoloji grubunda 6,0 (39,25) mg/L ve sekonder kardiyak patoloji grubunda 95,0 (71,50) mg/L olarak bulundu. Grupların CRP sıra ortalamaları sırasıyla 15,89, 20,12 ve 34,40 idi. Bonferroni düzeltmeli ikili Post-hoc karşılaştırmalarda sekonder kardiyak patoloji grubunun CRP düzeyleri, hem kardiyak patoloji saptanmayan gruptan (düzeltilmiş p=0,004) hem de primer kardiyak patoloji grubundan (düzeltilmiş

p=0,043) anlamlı derecede yüksekti. Kardiyak patoloji saptanmayan grup ile primer kardiyak patoloji grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı (düzeltilmiş p=0,834).

Laboratuvar parametreleri; takip sonrası taburcu edilen (n=16), servise yatırılan (n=3), yoğun bakım ünitesine yatırılan (n=15) ve tedaviyi reddeden (n=5) hastalar arasında Kruskal–Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Klinik sonuç grupları arasında troponin (p=0,002) ve sodyum (p=0,030) düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer laboratuvar düzeyleri ise klinik sonuç grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (p > 0,05). Sodyum düzeyi ile ilgili Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda yalnızca takip sonrası taburcu edilen hastalar ile tedaviyi reddeden hastalar arasında anlamlı farklılık bulundu; tedaviyi reddeden hastaların sodyum düzeyleri daha düşüktü (düzeltilmiş p=0,041). Sodyum açısından diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı (tüm düzeltilmiş p>0,05).

Troponin medyanı (ÇAA), takip sonrası taburcu edilen hastalarda 95,45 (180,17) ng/L, yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda 609,60 (2897,00) ng/L ve tedaviyi reddeden hastalarda 1237,35 (10145,32) ng/L olarak bulundu. Servise yatırılan üç hastada troponin medyanı 137,06 ng/L olup örneklem büyüklüğünün yetersizliği nedeniyle çeyrekler arası aralık hesaplanamadı. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların ve tedaviyi reddeden hastaların troponin düzeyleri, takip sonrası taburcu edilen hastalardan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla düzeltilmiş p=0,003 ve düzeltilmiş p=0,029). Taburcu edilen hastalar ile servise yatırılanlar ve servis, yoğun bakım ve tedavi reddi gruplarının kendi aralarındaki diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı (tüm düzeltilmiş p>0,05).

Tablo 2. Troponin düzeylerinin kardiyak değerlendirme ve klinik sonlanım gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup	n	Troponin medyan (ÇAA)	Sıra ort.	Genel p*	Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar
Kardiyak değerlendirme	Kardiyak patoloji yok	18	95,45 (178,17)	11,61	**<0,001**	Primer kardiyak patoloji grubundan düşük (**p<0,001**); sekonder kardiyak patoloji grubundan düşük (**p=0,015**)
	Primer kardiyak patoloji	16	923,48 (3770,34)	27,00		Sekonder kardiyak patoloji grubuyla anlamlı fark yok (p=1,000)
	Sekonder kardiyak patoloji	5	748,60 (11094,49)	27,80		—
Klinik sonlanım	Takip sonrası taburcu	16	95,45 (180,17)	—	**0,002**	Yoğun bakım grubundan (**p=0,003**) ve tedavi reddi grubundan (**p=0,029**) düşük
	Servise yatırılma	3	137,06 (—)	—		Diğer gruplarla anlamlı fark yok
	Yoğun bakıma yatırılma	15	609,60 (2897,00)	—		Taburcu grubundan yüksek (**p=0,003**)
	Tedavi reddi	5	1237,35 (10145,32)	—		Taburcu grubundan yüksek (**p=0,029**)

Not: Veriler medyan (çeyrekler arası aralık [ÇAA]) olarak sunulmuştur. *Genel karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Servise yatırılan grupta örneklem sayısının düşük olması nedeniyle ÇAA raporlanamamıştır. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Hastaneye yatırılan 18 hasta, kardiyoloji branşına yatırılanlar (n=13) ve kardiyoloji dışı branşlara yatırılanlar (n=5) olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Kardiyoloji dışı grup; göğüs hastalıkları (n=2), dahiliye (n=2) ve genel cerrahiye (n=1) yatırılan hastalardan oluşmaktaydı. Küçük ve dengesiz grup

büyüklükleri ile laboratuvar değerlerinin dağılım özellikleri nedeniyle gruplar Mann–Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üre düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,026). Üre medyanı (çeyrekler arası aralık) kardiyoloji dışı branşlara yatırılan hastalarda 77,70 (42,70) mg/dL, kardiyoloji branşına yatırılan hastalarda ise 29,00 (25,35) mg/dL olarak bulundu. Buna göre kardiyoloji dışı branşlara yatırılan hastaların üre düzeyleri kardiyolojiye yatırılanlardan daha yüksekti. Glukoz düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (p=0,046). Glukoz medyanı kardiyoloji dışı branşlara yatırılan hastalarda 99,00 (66,50) mg/dL, kardiyolojiye yatırılan hastalarda ise 163,00 (142,50) mg/dL idi. Kardiyoloji branşına yatırılan hastaların glukoz düzeyleri kardiyoloji dışı branşlara yatırılanlardan daha yüksekti. CRP (p=0,143), troponin (p=0,246), kreatinin (p=0,503), sodyum (p=0,775), potasyum (p=0,117), hemoglobin (p=0,336), lökosit (p=0,924), lenfosit (p=0,117) ve nötrofil (p=0,443) düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 3. Üst merkezde kardiyak değerlendirme sonrası hasta sonlanımları

Kardiyak değerlendirme	Toplam n	Takip sonrası taburcu n (%)	Servis yatışı n (%; branş)	Yoğun bakım yatışı n (%; branş)	Tedavi/yatış reddi n (%)
Kardiyak patoloji saptanmadı	18	15 (83,3)	1 (5,6; İç hastalıkları)	1 (5,6; Göğüs hastalıkları)	1 (5,6)
Primer kardiyak patoloji	16	0	0	13 (81,3; Kardiyoloji)	3 (18,8)
Sekonder kardiyak patoloji	5	1 (20,0)	2 (40,0; İç hastalıkları n=1, Genel cerrahi n=1)	1 (20,0; Göğüs hastalıkları)	1 (20,0)
Toplam	**39**	**16 (41,0)**	**3 (7,7)**	**15 (38,5)**	**5 (12,8)**

Yüzdeler her kardiyak değerlendirme grubunun kendi satır toplamı üzerinden hesaplanmıştır. Parantez içinde hastaların yatırıldığı branşlar gösterilmiştir. Toplam yatışlar içerisinde kardiyolojiye 13, göğüs hastalıklarına 2, iç hastalıklarına 2 ve genel cerrahiye 1 hasta yatırılmıştır. Kardiyak değerlendirme ile klinik sonlanım arasında anlamlı ilişki saptandı (Fisher–Freeman–Halton testi, Monte Carlo p<0,001; Cramér V=0,694). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda primer kardiyak patoloji grubu, kardiyak patoloji saptanmayan (düzeltilmiş p<0,001) ve sekonder kardiyak patoloji gruplarından (düzeltilmiş p=0,022) anlamlı olarak farklıydı. Kardiyak patoloji saptanmayan ve sekonder kardiyak patoloji grupları arasındaki fark anlamlı değildi (düzeltilmiş p=0,063).

Tartışma

Çalışmamızda sevk edilen hastaların çoğunluğunun (61,5) erkek olması ve yaş ortalamasının 63,28 yıl olması akut koroner sendrom ve hastaneler arası sevk süreçlerini inceleyen ulusal ve uluslararası pek çok literatür bulgularıyla uyumludur, literatürde de bu hasta grubunda erkek predominansı ve yaş ortalamasının 60-65 arasında olması dikkat çekicidir (4, 8-10). Gerek Türkiye'deki yerel veriler gerekse küresel düzeydeki kohortlar, koroner arter hastalıklarının epidemiyolojik olarak ileri yaş ve erkek cinsiyetle olan güçlü patofizyolojik bağını desteklemekte ve çalışmamızdaki hasta popülasyonunun literatürü temsil etme kabiliyetinin yüksek olduğunu doğrulamaktadır (9, 11).

Örneklemimizde en sık rastlanan ek hastalığın hipertansiyon (%64,1) olduğu saptanmış; bunu sırasıyla diyabet (%41,0), hiperlipidemi (%41,0) ve koroner arter hastalığı (%38,5) izlemiştir. Sevk edilen kardiyak hasta popülasyonlarında ek hastalıkların varlığı, hastaların klinik risk düzeyini ve sevk kararını doğrudan etkileyen kritik bir unsur olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda en sık rastlanan ek hastalıklar olan hipertansiyon (%64,1) ve hiperlipidemi (%41,0) ile ilgili literatür incelendiğinde bu yüksek oranların ulusal ve uluslararası benzer sevk kohortlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir; nitekim bölgesel bir sevk modelini inceleyen Javat ve ark. (2018) çalışmasında hipertansiyon oranı %62, hiperlipidemi oranı ise %60 olarak bildirilmiştir (12). Benzer şekilde, yüksek riskli hastaların hastane

öncesi triyajını değerlendiren Demandt ve ark. (2024) kohortunda hipertansiyon prevalansı %64, hiperkolesterolemi prevalansı ise %55 olarak saptanmıştır (1). Güney Kore'deki geniş ölçekli sevk kohortlarında hipertansiyon sıklığı %48,9, Çin'deki akut koroner sendrom (AKS) kayıtlarında sevk edilen STEMI hastalarında ise %58,6 düzeyinde rapor edilmiş olup, bu veriler hipertansiyon ve lipid metabolizması bozukluklarının sevk edilen hasta popülasyonlarındaki yaygın kardiyovasküler risk yükünü temsil ettiğini doğrulamaktadır (11, 13).

Örneklemimizde saptanan diğer önemli risk faktörleri olan diyabet (%41,0) ve koroner arter hastalığı (KAH) (%38,5) oranları ise hastalarımızın metabolik ve aterosklerotik yükünün ciddiyetine işaret etmektedir. Türkiye'de acil servis kardiyoloji konsültasyonlarını çok merkezli inceleyen Kahraman ve ark. (2022) çalışmasında diyabet prevalansı %26,8, Javat ve ark. (2018) çalışmasında %28 olarak saptanmışken; çalışmamızdaki diyabet oranı (%41,0) uluslararası yüksek risk kohortlarından Güney Kore ulusal sevk kayıtlarında bildirilen %42,6'lık prevalans değerine oldukça yaklaşmaktadır (4, 12, 14). Kronik KAH varlığı açısından bakıldığında ise, Javat ve ark. (2018) çalışmasında geçirilmiş miyokard enfarktüsü sıklığı %19, Demandt ve ark. (2024) yüksek risk grubunda geçirilmiş AKS sıklığı %32 ve Güney Kore veri tabanında sevk edilen hastalarda konjestif kalp yetmezliği sıklığı %19,8 olarak bulunmuştur (1, 12, 14). Bu karşılaştırmalar, Yerköy Devlet Hastanesi'nden sevk edilen hastalarımızın küresel literatürdeki yüksek riskli hasta gruplarıyla benzer profiline sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda Yerköy Devlet Hastanesi'nden sevk edilen hastaların %46,2'sinde (n=18) üst merkezde herhangi bir kardiyak patoloji saptanmamış olması, acil kardiyak sevk ve konsültasyon süreçlerindeki tanısal verimliliği inceleyen ulusal ve uluslararası literatürle çarpıcı bir uyum göstermektedir. Türkiye'de acil servislerden yapılan kardiyoloji konsültasyonlarını çok merkezli olarak değerlendiren Kahraman ve ark. (2022) çalışmasında, acil hekimleri tarafından istenen kardiyoloji konsültasyonlarının %48,8'inin kardiyologlar tarafından "tamamen gereksiz" veya "gereksiz" olarak sınıflandırıldığı rapor edilmiştir (4). Benzer şekilde, kardiyoloji polikliniklerine yapılan ilk başvuruları inceleyen Hollanda kökenli bir çalışmada, sevk edilen hastaların %65,0'inde kardiyovasküler patolojinin tamamen dışlandığı saptanmıştır (15). Bir diğer güncel triyaj ve teletıp çalışmasında da acil sevk edilen şüpheli kardiyak olguların %52,1'inin kardiyak bir tanı veya tedavi başlanmaksızın taburcu edildiği bildirilmiştir (16). Kırsal bölgelerden üst merkezlere invaziv KAG amacıyla sevk edilen hastaları inceleyen Alexander ve ark. (2023) ise sevk edilen olguların önemli bir kısmında (%35,8) obstrüktif olmayan koroner arterler saptandığını ve bu hastaların sevk edilmesine rağmen sadece medikal tedaviyle takip edildiğini ortaya koymuştur (8). Hem ulusal hem de uluslararası düzeydeki bu geniş kohortlar; acil servis şartlarında, özellikle iskemik olmayan EKG'ye sahip olgularda defansif tıp kaygıları veya tanısal kısıtlılıklar nedeniyle yapılan sevklerin yaklaşık %35 ila %50'sinin nihai değerlendirmede kardiyak dışı çıktığını ve literatürdeki "potansiyel olarak önlenebilir sevk" yükünü doğruladığını göstermektedir.

Örneklemimizde sevk sonrası kardiyak patoloji saptanan toplam %53,8 (n=21) hastanın %41,0'ini (n=16) primer kardiyak patolojilerin, %12,8'ini (n=5) ise sekonder kardiyak patolojilerin oluşturması, sevk edilen popülasyonun patofizyolojik heterojenliğini göstermesi açısından kritik bir bulgudur. Literatürde acil kardiyak başvurular genellikle akut koroner sendrom gibi primer koroner olaylara odaklansa da sevk edilen hastaların önemli bir kısmında altta yatan sepsis, KOAH, pnömoni veya böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak sekonder miyokard hasarı (Tip 2 Miyokard Enfarktüsü) gelişmektedir. Nitekim, NSTEMI hastalarının sevk paternlerini inceleyen Hoedemaker ve ark. (2019) çalışmasında da sevk edilen veya non-PCI merkezlerde izlenen hastaların %20,0 ila %28,0'inde nihai tanının primer koroner olaylardan ziyade tip 2 miyokard enfarktüsü olduğu saptanmıştır (17). Çalışmamızda sekonder grupta yer alan %12,8'lik hasta oranı, sevk edilen hastaların sadece primer kalp krizleri açısından değil, kalbe ikincil olarak yansıyan sistemik akut süreçler yönünden de kapsamlı bir dahili değerlendirmeye ihtiyaç duyduğunu ve sevk algoritmalarında bu ayrımın yapılmasının gereksiz sevklerin önüne geçilmesinde kritik bir basamak olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda Yerköy Devlet Hastanesi'nden sevk edilen 39 hastanın yaklaşık üçte ikisine (%69,2, n=27) sevk edildikleri üst merkezde invaziv KAG uygulanmamış olması, sevk öncesi klinik triyajın yetersizliğini ve sevk zincirindeki "seçici olmayan" yaklaşımı yansıtan en çarpıcı bulgulardan biridir. Literatür incelendiğinde, kırsal bölgelerden üst merkezlere KAG amacıyla sevk edilen hastaları inceleyen Alexander ve ark. (2023) çalışmasında, sevk edilen tüm hastalara KAG uygulanmış ancak

hastaların %35,9'unda obstrüktif olmayan KAH saptanarak hastalar medikal takip edilmiştir (8). Bizim örneklemimizde ise sevk edilen hastaların KAG laboratuvarına dahi alınmadan %69,2'sinin medikal olarak takip edilmesi veya doğrudan acil servisten taburcu edilmesi, sevk kararlarının klinik gereklilikten ziyade çok düşük bir eşikle ve tanısal kısıtlılıklar nedeniyle alındığını kanıtlamaktadır. Bu durum, Kahraman ve ark. (2022) çalışmasının; acil hekimlerinin kardiyoloji konsültasyonunu en sık "hastanın tanısı hakkında kesin bir kanaate sahip olmama (%40,2)" ve "hastaya dair klinik güvensizlik duyma (%36,5)" nedeniyle talep ettikleri yönündeki bulgusuyla doğrudan açıklanabilir (4). Ayrıca, Hoedemaker ve ark. (2019) çalışmasında da vurgulandığı üzere, non-PCI merkezlerdeki seçici olmayan sevk politikaları, invaziv işlem yapılan hastaların sevk oranını artırsa da nihayetinde sadece medikal tedavi alacak hastaların da sevk edilmesine yol açarak üst merkezlerin yatak kapasitesini ve ambulans kaynaklarını gereksiz yere meşgul etmektedir (17).

Buna karşın, üst merkezde KAG uygulanan 12 hastanın %91,7'sinde (n=11) gerçek obstrüktif koroner patoloji saptanması ve bu hastaların %75'inde (n=9) tıkalı damarın başarıyla açılarak reperfüzyonun sağlanması (PCI), üst merkezdeki kardiyoloji uzmanlarının invaziv işlem kararı alırken klinik kılavuzlara son derece yüksek düzeyde uyum gösterdiğini düşündürmektedir. Gerçek iskemik olgularda elde edilen bu yüksek teknik başarı, akut koroner sendrom yönetiminde miyokard dokusunu kurtarmanın ve koroner akımı restore etmenin klinik önemini desteklemektedir (11). Nitekim Kawecki ve ark. (2017) ve Abdeldayem ve Gunarathne (2024) gibi büyük ölçekli STEMI sevk kohortlarında, doğru triyajla seçilmiş yüksek riskli hastalarda zamanında uygulanan primer PCI tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarını anlamlı derecede koruduğu ve uzun vadeli mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (9, 10, 18). Çalışmamızda KAG yapılan grupta koroner damarları tamamen açık (normal/non-obstrüktif) saptanan hasta oranının sadece %8,3 (n=1) düzeyinde kalması, sevk edilen hastaların üst merkez acil servisinde yapılan ikinci klinik değerlendirmenin, invaziv işlemlerin gereksiz kullanımını önlemede ve hasta bazlı doğruluğu optimize etmede mükemmel bir güvenlik filtresi işlevi gördüğünü klinik olarak doğrulamaktadır.

Çalışmamızda sevk edilen 39 hastanın %41,0'inin (n=16) acil servis takibi sonrasında taburcu edilmiş olması ve %12,8'inin (n=5) tedaviyi reddetmesi, sevk zincirinde gereksiz sevk oranının yüksekliğini desteklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Gaziler Sağlık İdaresi acil servis sevk verilerini inceleyen Mohr ve ark. (2020), "Potansiyel Olarak Önlenebilir Transferler" (PAT) olarak adlandırılan gruptaki hastaların %75'inin acil servisten doğrudan taburcu edildiğini, sadece %25'inin yatırıldığını raporlamıştır (5). Tıbbi gereksinimi olan gerçek sevk grubunda ise taburculuk oranının %37 düzeyinde seyretmesi, çalışmamızdaki %41'lik acil taburculuk oranının literatürdeki bu iki sınırın arasında yer aldığını ve sevk edilen hastaların önemli bir kısmının üst merkezde yatış gerektirmeyen stabil olgulardan oluştuğunu göstermektedir.

Benzer şekilde Türkiye genelinde 5 farklı kamu hastanesini inceleyen Kahraman ve ark. (2022), acil servis pratisyen hekimlerince kardiyoloji konsültasyonu istenen hastaların %58,8'inin doğrudan acil servisten taburcu edildiğini, acil tıp uzmanlarınca konsülte edilenlerde ise bu oranın %35,2 olduğunu rapor etmiştir (4). Çalışmamızda pratisyen hekim ağırlıklı çalışan bir kırsal merkezden yapılan sevkler sonucunda saptanan %41'lik taburculuk sıklığı, Kahraman ve ark. (2022) çalışmasında pratisyen hekimlerin klinik güvensizlik veya tanısal belirsizlik nedeniyle (%83,8) yüksek taburculuk potansiyeli olan hastaları kolayca uzman görüşüne yönlendirme yani konsültasyon isteme eğilimiyle örtüşmektedir (4). Hollanda üçüncü basamak acil konsültasyon verilerinde ise Veen ve ark. (2016), acilde konsülte edilen hastaların %19'unun doğrudan eve gönderildiğini, %30'unun ise poliklinik takibi planlanarak ayaktan izlendiğini (toplamda %49 taburculuk) bildirmiştir (6). Bu durum, acil kardiyak sevk zincirlerinin başlangıcında yapılandırılmış triyaj skorlarının (preHEART veya HEART skoru gibi) bulunmamasının hem yerel hem de uluslararası ölçekte acilden taburcu edilebilecek geniş bir stabil hasta grubunun sevk edilmesine yol açtığını kanıtlamaktadır (1, 5, 6).

Diğer taraftan, hastalarımızın %46,2'sinin (n=18) üst merkezde hastaneye yatırılması ve yatışı yapılan bu hastaların büyük çoğunluğunun (%83,3, 15/18) doğrudan yoğun bakım ünitesine (yoğun bakım oranı genel kohortta %38,5) kabul edilmesi, sevk sisteminin gerçek yüksek riskli olguları başarıyla seçtiğini düşündürse de bu bulgu KAG yapılacak hastaların koroner yoğun bakıma (KYB) yatırılıyor olmasından kaynaklanmaktadır. Kanada genelinde akut kardiyovasküler nedenlerle sevk edilen 48.579 hastayı inceleyen Burstein ve ark. (2020), sevk edilen hastaların %56,4'ünün (KYB

%30,1; genel YB %26,3) YB ünitelerine, %38,2'sinin ise servislere yatırıldığını rapor etmiştir (19). Kanada ulusal verilerinde sevk edilen hastaların çoğunluğunun YB ihtiyacı duyması, bizim çalışmamızda sevk edilip yatırılan hastaların %83,3'ünde saptanan yüksek yoğun bakım penetrasyonu ile patofizyolojik olarak tam bir paralellik göstermektedir; çünkü akut koroner sendromlar ve hemodinamik instabilite riski yakın monitorizasyonu zorunlu kılmaktadır (19). Buna karşın, Veen ve ark. (2016) çalışmasında acilde konsültasyon alan ve yatışı gerçekleştirilen hastaların %47'sinin normal servislere, sadece %5'inin ise yoğun bakıma yatırıldığı saptanmıştır (6). Hollanda ileri merkezindeki bu düşük YB oranıyla kıyaslandığında, çalışmamızda saptanan %38,5'lik genel YB yatış sıklığı, ileri merkeze doğrudan başvuran genel popülasyon ile kırsal alandan sevk edilen daha ağır klinik profile sahip popülasyon arasındaki seleksiyon farkını net bir şekilde ortaya koymaktadır (6).

Ayrıca, çalışmamızda yatışı gerçekleştirilen hastaların en sık kardiyoloji branşına (%72,2, n=13) yapılırken, kardiyoloji dışı yatışların sırasıyla göğüs hastalıkları (%11,1, n=2), iç hastalıkları (%11,1, n=2) ve genel cerrahi (%5,6, n=1) kliniklerine yapılmış olması son derece kritiktir. Bu branş dağılımı, yatışı yapılan hastaların büyük bir kısmında primer koroner tıkanıklık olduğunu, diğer bir grupta da sekonder kardiyak hasara yol açan KOAH alevlenmesi, sepsis, dehidratasyon, akut böbrek hasarı veya cerrahi patolojilerin bulunduğunu göstermekte ve Demant ve ark. Çalışmasını desteklemektedir (1). Nitekim Veen ve ark. (2016) çalışmasında acil servis konsültasyonlarının iç hastalıkları (%15), kardiyoloji (%8) ve genel cerrahi (%5) gibi çok disiplinli branşlar arasında dağıldığı raporlanmış; bu durum akut kardiyak semptomlar ve EKG bulgularıyla başvuran sevk olgularında geniş bir ayırıcı tanı yelpazesinin gözetilmesi gerektiğini klinik ve akademik olarak desteklemiştir (6).

Çalışmamızda hastaların yaş dağılımı ile gerek üst merkezdeki nihai kardiyak değerlendirme ($p = 0,178$) gerekse klinik sonlanımlar ($p = 0,416$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, cinsiyetin de kardiyak patoloji varlığı ($p = 0,537$) veya taburculuk/yoğun bakım yatışı ($p = 0,100$) üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu durum, literatürdeki geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmaların bulgularıyla kısmi farklılıklar göstermektedir. Örneğin, birinci basamak tele-EKG konsültasyonlarını inceleyen Makassar çalışmasında, ileri yaş (>55 yaş) ve erkek cinsiyet, anormal ve iskemik EKG bulgularıyla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (16). Kanada ulusal kayıtlarında da sevk edilen akut kardiyovasküler hastaların daha genç (medyan yaş: 67) ve belirgin şekilde erkek ağırlıklı (%69,9) olduğu raporlanmıştır (19). Çalışmamızda primer kardiyak patoloji saptanan hastaların (medyan yaş: 57,5) ve yoğun bakıma yatırılanların (medyan yaş: 60) sayısal olarak daha genç yaşta olmaları, Kanada sevk kohortunun bu kurtarılabilir/erken müdahale edilebilir daha genç hasta profiliyle uyumludur (19). Ancak örneklem boyutumuzun görece sınırlı olması, yaş ve cinsiyet gibi temel demografik değişkenlerin istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını sınırlamış olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların DM, HT, HL ve KBY gibi ek hastalık profilleri incelendiğinde, bu komorbiditelerin hiçbiri ile sevk sonrası kardiyak tanı veya klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (tüm $p > 0,05$). Oysa uluslararası geniş kohortlarda ek hastalık yükü, akut koroner olayların ve kötü klinik sonlanımların en güçlü belirleyicilerindendir. Nitekim Güney Kore KAH, DM ve KBY varlığının uzun vadeli kardiyak mortaliteyi bağımsız şekilde artıran en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (11). Benzer şekilde, TRIAGE-ACS (preHEART) çalışmasında yüksek riskli AKS grubunda HT (%64) ve DM (%22) prevalansının düşük riskli gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Çalışmamızda bu parametrelerin anlamlı çıkmaması, literatürdeki yüksek aşırı triyaj/stabil hastaların sevki oranları ve sınırlı hasta sayımızla açıklanabilir. Buna karşın, diyabetik hastalarımızın YB yatış oranlarının sayısal olarak daha yüksek, taburculuk oranlarının ise daha düşük seyretmesi ($p = 0,085$), istatistiksel sınırda da olsa literatürün işaret ettiği yüksek kardiyovasküler risk patofizyolojisini desteklemektedir (11).

Çalışmamızda kardiyoloji değerlendirmesi amacıyla sevk edilen hastaların %53,8'inde normal sinüs ritmi saptanırken, hastaların %46,2'sinde en az bir patolojik EKG bulgusu bulunmuştur. Whitman ve arkadaşları kardiyolojiye sevk edilen hastalarda sevk kararının yalnızca EKG bulgularına dayanmadığını; semptomatik hastaların belirgin bir EKG bulgusu bulunmasa, hatta sevk öncesinde EKG çekilmemiş olsa bile klinik değerlendirme doğrultusunda uygun şekilde sevk edilebildiğini göstermiştir (20). Bu veriler, çalışmamızdaki hastaların yarısından fazlasında NSR saptanmasının kardiyoloji değerlendirmesi gereksinimiyle çelişmediğini ve sevk kararında semptomlar, kardiyak biyobelirteçler,

risk profili ve tanısal belirsizlik gibi EKG dışı faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, akut koroner sendrom şüphesiyle acil serviste değerlendirilen genel hasta popülasyonunda STEMI sıklığının %5'in altında olduğu bildirilmektedir (21). Çalışmamızdaki %15,4'lük STEMI oranının daha yüksek olması, örneklemin kardiyoloji gereksinimi nedeniyle seçilmiş ve sevk edilmiş hastalardan oluşmasına bağlı bir seçilim etkisiyle açıklanabilir. Sonuç olarak bulgularımız, kardiyolojiye danışılan hastaların önemli bir bölümünde başlangıç EKG'sinin belirgin patoloji göstermeyebileceği yönündeki literatürle nitel olarak uyumlu olmakla birlikte, STEMI ve LBBB oranlarının benzer olduğunu söylemek için aynı hasta seçimi ve EKG sınıflandırmasını kullanan daha büyük çalışmalar gereklidir.

Çalışmanızda NSR, kardiyak patoloji saptanmayan (%55,6), primer kardiyak patoloji saptanan (%50,0) ve sekonder kardiyak patoloji saptanan (%60,0) hastaların tamamında en yaygın ritim olması ve EKG bulguları ile üst merkezdeki nihai kardiyak değerlendirme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmaması (p=0,550), tek başına başlangıç EKG'sinin sevk edilen bu hasta popülasyonunda tanısal ayrım sağlamada yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu yüksek NSR ve iskemik olmayan EKG oranı, literatürdeki benzer klinik triyaj çalışmalarıyla doğrudan uyumludur; nitekim birinci basamak tele-EKG konsültasyonlarını inceleyen Makassar çalışmasında da şüpheli kardiyak semptomlarla başvuran hastaların tam olarak %50,1'inde EKG bulguları normal saptanmıştır (16). Ayrıca Demandt ve ark. (2024) (preHEART) çalışmasında, acil ambulans süreçlerinde doğrudan sevk edilen NSTEMI hastalarının çok büyük kısmında akut iskemik EKG değişiklikleri yerine normal veya spesifik olmayan EKG bulguları saptandığı rapor edilmiştir (1). EKG'si NSR veya hafif T dalgası değişikliği gibi görünmesine rağmen sol ön inen arter (LAD) darlığını temsil eden ve çalışmanızda %2,6 (n=1) oranında saptanan Wellens bulgusuna üst merkezde KAG uygulanmaması; Demandt ve ark. (2024) çalışmasının da vurguladığı gibi, sadece tek seferlik EKG analizlerine dayalı sevk kararlarının sinsi ve kritik patolojileri atlama riski taşıdığını patofizyolojik olarak doğrulamaktadır (1).

Çalışmanızda EKG bulguları ile KAG uygulanma durumu arasında saptanan anlamlı ilişki (p=0,019), STEMI saptanan 6 hastanın 5'ine (%83,3) KAG uygulanırken, STEMI dışındaki 33 hastanın ise yalnızca 7'sine (%21,2) KAG uygulanmış olmasıyla doğrudan ilişkilidir. STEMI gibi yüksek riskli patolojilerde kılavuz bazlı sevk kararlarının doğruluğunu gösteren bu yüksek girişim oranları, Kawecki ve ark. (2017) ve Abdeldayem ve Gunarathne (2024) gibi büyük ölçekli STEMI sevk kohortlarındaki kılavuz uyumlu yüksek reperfüzyon oranlarıyla paralellik sergilemektedir (10, 18). Ancak KAG uygulanan sınırlı hasta grubunda EKG bulgusu ile anjiyografik sonuç (damar tıkanıklığının varlığı/açılması) arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olması (p=0,068), başlangıçtaki EKG bulgularının anjiyografideki gerçek obstrüktif koroner patoloji düzeyi ile her zaman doğrudan korele olmadığını yansıtmaktadır. Bu bulgu, kırsal sevk hastalarında obstrüktif olmayan KAH oranını %35,9 gibi yüksek bir düzeyde bildiren ve bu hastaların revaskülarizasyon yapılmadan sadece medikal tedaviyle taburcu edildiğini saptayan Alexander ve ark. (2023) çalışmasıyla klinik düzeyde benzerlik taşımaktadır (8).

EKG bulgularına göre klinik sonlanımlar incelendiğinde, STEMI hastalarında yoğun bakım yatışının (%83,3, 5/6) belirgin şekilde daha sık olmasına karşın, EKG bulgusu ile nihai klinik sonlanım (taburculuk, servis, yoğun bakım yatışı, tedavi reddi) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,665). Bu durum, çalışmanızdaki sınırlı örneklem boyutuna ve çok sayıdaki seyrek hücre varlığına bağlı olabileceği gibi, sevk zincirindeki gereksiz sevk dinamikleriyle de açıklanabilir. Nitekim NSR saptanan 21 hastanın neredeyse yarısının (%47,6, n=10) takip sonrasında doğrudan acil servisten taburcu edilmiş olması, Kahraman ve ark. (2022) çalışmasının gereksiz kardiyoloji konsültasyonu sonuçlarıyla doğrudan örtüşmektedir (4). Bu veriler, iskemik olmayan EKG'li geniş grupta gereksiz sevklerin önüne geçebilmek için daha yapılandırılmış risk skorlamalarının kullanımının gerekliliğini klinik olarak desteklemektedir (1).

Çalışmamızda üst merkezde primer kardiyak patoloji saptanan hastaların %75'ine (n=12) KAG uygulanırken, kardiyak patoloji saptanmayan veya sekonder patolojisi olan hastaların hiçbirine KAG uygulanmaması ($p < 0,001$), invaziv süreçlerin son derece seçici ve endikasyon odaklı yönetildiğini göstermektedir. Üst merkezde KAG uygulanan hastalarımızın %91,7'sinde (11/12) gerçek obstrüktif koroner patoloji gösterilmiş ve damar açıklığı sağlanmıştır. Bu yüksek oran, Hollanda'da NSTEMI sevklerini inceleyen Hoedemaker ve ark. (2019) çalışmasının; seçici olmayan sevk stratejilerinin

anjiyografi yapılan ancak revaskülarizasyon uygulanmadan sadece medikal tedaviyle takip edilen hasta sevklerini artırdığı yönündeki tespitiyle klinik bir tezat oluşturmakta ve üst merkezdeki uzman değerlendirmesinin invaziv işlem israfını önleyen kritik bir filtre görevi gördüğünü kanıtlamaktadır (17).

Çalışmamızda, kardiyak patoloji saptanmayan grubun troponin düzeylerinin (medyan: 95,45 ng/L), hem primer (923,48 ng/L) hem de sekonder (748,60 ng/L) kardiyak patoloji gruplarından anlamlı derecede düşük saptanması ($p < 0,001$), troponinin miyokard hasarını ayırt etmedeki yüksek tanısal gücünü doğrulamaktadır (17). Benzer şekilde, yoğun bakıma yatırılan (609,60 ng/L) ve tedaviyi reddeden (1237,35 ng/L) hastaların troponin düzeylerinin, acil servisten taburcu edilen hastalardan (95,45 ng/L) anlamlı derecede yüksek bulunması ($p = 0,002$), troponin seviyesinin klinik sonlanım ve hastalık ciddiyeti ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde, şüpheli AKS hastalarında troponin yükselişinin invaziv girişim, YB takibi ve kötü prognozun en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir (1, 17). Özellikle tedaviyi reddeden hastalarımızın en yüksek troponin medyanına (1237,35 ng/L) sahip olması, bu grubun aslında acil revaskülarizasyon gerektiren en yüksek riskli iskemik olgulardan oluştuğunu ve hayati risk taşıdığını ortaya koymaktadır ve aslında bu hastaların tedaviyi reddetme ve hastaneden ayrılmak isteme nedenleri ayrıca araştırılmalıdır. Sodyum düzeyi açısından, tedaviyi reddeden hastaların sodyum düzeylerinin taburcu edilenlerden anlamlı ölçüde düşük bulunması ($p = 0,041$) ise, yaş ortalaması daha yüksek olan bu kırılgan hasta grubunda altta yatan kalp yetmezliği veya kronik dehidratasyon zemininde gelişen hiponatreminin klinik bir göstergesi olarak düşünülmüştür (14, 19).

Sekonder kardiyak patoloji saptanan grubun CRP düzeylerinin (medyan: 95,0 mg/L), hem kardiyak patoloji saptanmayan (5,0 mg/L) hem de primer kardiyak patoloji (6,0 mg/L) gruplarından anlamlı ölçüde yüksek saptanması ($p = 0,006$), çalışmamızın en özgün patofizyolojik bulgularından biridir. Primer kardiyak patolojilerde miyokardiyal hasar esas olarak koroner plak rüptürüne bağlı gelişirken, sekonder kardiyak hasar genellikle sistemik inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerin tetiklediği akut oksijen arz-talep dengesizliğinden kaynaklanmaktadır (1, 17). Nitekim literatürde, sekonder miyokard hasarı olan hastaların enfeksiyon ve akut inflamatuvar hastalık prevalansının primer koroner olgulara göre belirgin derecede yüksek olduğu ve bu durumun dramatik CRP yükselişleriyle karakterize olduğu bildirilmiştir (1, 19). Bu klinik durum, sekonder grubumuzdaki hastaların göğüs hastalıkları ve iç hastalıkları kliniklerine yatırılma nedenlerini patofizyolojik olarak net bir biçimde açıklamaktadır.

Hastaneye yatırılan hastalar kardiyoloji ve kardiyoloji dışı branşlar (göğüs hastalıkları, dahiliye, genel cerrahi) olarak ikiye ayrıldığında; kardiyoloji dışı servislere yatan hastaların üre medyan değerlerinin (77,70 mg/dL), kardiyolojiye yatanlardan (29,00 mg/dL) anlamlı derecede yüksek bulunması ($p = 0,026$), sekonder hasar grubunda böbrek fonksiyonlarının daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Bu yüksek üre düzeyleri, sistemik enfeksiyon veya inflamasyona eşlik eden akut dehidratasyonu, prerenal azotemiyi ve renal perfüzyon bozukluğunu doğrulamaktadır (14, 19). Buna karşılık, kardiyoloji kliniğine yatışı yapılan (primer kardiyak patolojili) hastaların serum glukoz düzeylerinin (medyan: 163,00 mg/dL), kardiyoloji dışı branşlara yatırılanlardan (99,00 mg/dL) anlamlı derecede yüksek saptanması ($p = 0,046$), akut iskemik olaylar esnasında sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak gelişen "stres hiperglisemisini" yansıtmaktadır (11). Glukoz ve üre seviyelerindeki bu net ayrım, acil sevk zincirinde primer iskemik olaylar ile sekonder dahili patolojilerin hastane öncesi triyajında biyokimyasal parametrelerin ne denli yönlendirici olabileceğini klinik olarak kanıtlamaktadır (1). AKS'nin yarattığı şiddetli iskemi ve ağrı tablosu, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu, kortizol deşarjını ve glukoneogenezi tetikleyerek glukoz düzeylerini akut olarak yükseltmektedir (1, 18). Nitekim geniş ölçekli AKS sevk kohortlarında da primer iskemik olguların başvuru anında belirgin metabolik yük ve glukoz yüksekliği sergiledikleri rapor edilmiştir (1, 18). Bu durum, iskemik olmayan sekonder gruptaki normoglisemik seyrin aksine, belirgin glukoz yüksekliğinin kırsal acil başvurularda primer akut koroner olayları ayırt etmede ve erken invaziv girişim kararlarını desteklemede yönlendirici bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (1).

Kısıtlılıklar: Bu çalışmanın, elde edilen bulguların yorumlanmasında ve klinik pratikte değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, araştırmanın geriye dönük (retrospektif) arşiv taraması tasarımına sahip olması, bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinde eksik verilere yol açmıştır. Çalışmanın tek merkezli olması, zaman aralığının darlığı ve örneklem büyüklüğünün küçük olması çalışmanın başlıca kısıtlılığını oluşturmaktadır. Görece sınırlı

örneklem hacmi ve alt gruplardaki dengesiz dağılım bazı verilerin çeyrekler arası aralıklarının hesaplanmasını engellemiştir. Analizlerdeki bu küçük ve dengesiz grup büyüklükleri, istatistiksel tablolarda çok sayıda seyrek hücreye yol açarak bulguların daha temkinli ve keşifsel olarak yorumlanmasını gerektirmiştir. Son olarak, çalışmada hastaların yalnızca üst merkezdeki acil servis ve hastane yatış süreçlerindeki akut klinik akıbetleri incelenmiş olup, taburculuk sonrası uzun vadeli takipleri gerçekleştirilememiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışma perifer acil servislerden yapılan kardiyoloji sevklerinde belirgin önlenebilir sevk yükünün bulunduğunu ortaya koymaktadır. Nihai değerlendirmede yaklaşık yarısında (%46,2) herhangi bir kardiyak patoloji saptanmaması ve %41'inin doğrudan acil servisten taburcu edilmesi, sevk zincirindeki seçici olmayan yaklaşımı göstermektedir. ST elevasyonlu EKG bulguları haricindeki diğer EKG bulguları tek başına sevk kararı için yeterli olmamakta, klinik ve laboratuvar verileriyle bütüncül değerlendirme gerektiği anlaşılmaktadır. Hem ambulans hem de üçüncü basamak yatak kaynaklarının gereksiz kullanımını önlemek adına, perifer acil servislerde sevk öncesinde yapılandırılmış klinik risk skorlarının entegre edilmesi ve telekonsültasyon ağlarının yaygınlaştırılması kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Demandt J, Koks A, Sagel D, van Hattem VAE, Haest RJ, Heijmen E, et al. Prehospital risk assessment and direct transfer to a percutaneous coronary intervention centre in suspected acute coronary syndrome. Heart (British Cardiac Society). 2024;110(6):408-15.

2. Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA, Body R, Collinson PO, Jaffe AS. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Acute Chest Pain. Circulation. 2022;146(7):569-81.

3. Culhane JT, Drogan J, Okeke RI, Harjai K. Elevated Cardiac Troponin Is Most Often Associated With Type 2 Myocardial Infarction in Trauma Patients. Cureus. 2023;15(5):e39711.

4. Taylan G, Kahraman F, Oskay T, Güler S, Gürbüzer T, Yılmaz AS, et al. Evaluation of Cardiology Consultation Quality and Quantity Requested from Emergency Departments in Turkey. Eskisehir Medical Journal. 2022;3(3):283-91.

5. Mohr NM, Wu C, Ward MJ, McNaughton CD, Richardson K, Kaboli PJ. Potentially avoidable inter-facility transfer from Veterans Health Administration emergency departments: A cohort study. BMC health services research. 2020;20(1):110.

6. van der Veen D, Heringhaus C, de Groot B. Appropriateness, Reasons and Independent Predictors of Consultations in the Emergency Department (ED) of a Dutch Tertiary Care Center: A Prospective Cohort Study. PloS one. 2016;11(2):e0149079.

7. Zitek T, Tanone I, Ramos A, Fama K, Ali AS. Most Transfers from Urgent Care Centers to Emergency Departments Are Discharged and Many Are Unnecessary. The Journal of emergency medicine. 2018;54(6):882-8.

8. Alexander M, Lan NSR, Dallo MJ, Briffa TG, Sanfilippo FM, Hooper A, et al. Clinical outcomes and health care costs of transferring rural Western Australians for invasive coronary angiography, and a cost-effective alternative care model: a retrospective cross-sectional study. The Medical journal of Australia. 2023;219(4):155-61.

9. Abdeldayem T, Khan H, Farag M, Spyridopoulos I, Alkhalil M, Wilkes S, et al. Long-Term Outcomes in NSTEMI Patients Based on Coronary TIMI Flow State on Presentation. Journal of clinical medicine. 2026;15(12).

10. Kawecki D, Gierlotka M, Morawiec B, Hawranek M, Tajstra M, Skrzypek M, et al. Direct Admission Versus Interhospital Transfer for Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JACC Cardiovascular interventions. 2017;10(5):438-47.

11. Kang MG, Kang Y, Kim K, Park HW, Koh JS, Park JR, et al. Cardiac mortality benefit of direct admission to percutaneous coronary intervention-capable hospital in acute myocardial infarction: Community registry-based study. Medicine. 2021;100(10):e25058.

12. Javat D, Heal C, Banks J, Buchholz S, Zhang Z. Regional to tertiary inter-hospital transfer versus in-house percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome. PloS one. 2018;13(6):e0198272.

13. Hu D, Hao Y, Liu J, Yang N, Yang Y, Sun Z, et al. Inter-hospital transfer in patients with acute myocardial infarction in China: Findings from the improving care for cardiovascular disease in China-acute coronary syndrome project. Frontiers in cardiovascular medicine. 2022;9:1064690.

14. Kim MS, Choi SH, Bae JW, Lee J, Kim H, Lee WK. Did inter-hospital transfer reduce mortality in patients with acute myocardial infarction in the real world? A nationwide patient cohort study. PloS one. 2021;16(8):e0255839.

15. Lenderink T, Balkestein EJM. First time referral reasons, diagnoses and 10-year follow-up of patients seen at a Dutch fast lane outpatient cardiology clinic. Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation. 2019;27(7-8):354-61.

16. Mappangara I, Qanitha A, Uiterwaal C, Henriques JPS, de Mol B. Tele-ECG consulting and outcomes on primary care patients in a low-to-middle income population: the first experience from Makassar telemedicine program, Indonesia. BMC family practice. 2020;21(1):247.

17. Hoedemaker NPG, Damman P, Bosker HA, Danse PW, Liem AH, Geerdes B, et al. Treatment patterns of non-ST-elevation acute coronary syndrome patients presenting at non-PCI centres in the Netherlands and possible logistical consequences of adopting same-day transfer to PCI centres: a registry-based evaluation. Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation. 2019;27(4):191-9.

18. Abdeldayem T, Gunarathne A. Long-Term Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A Comparative Study of Direct Admissions versus Interhospital Transfers—Insights from a Single-Center Experience in the United Kingdom. International Journal of Clinical Practice. 2024;2024(1):7112494.

19. Burstein B, Bibas L, Rayner-Hartley E, Jentzer JC, van Diepen S, Goldfarb M. National Interhospital Transfer for Patients With Acute Cardiovascular Conditions. CJC open. 2020;2(6):539-46.

20. Whitman M, Layt D, Yelland M. Key findings on ECGs - level of agreement between GPs and cardiologists. Australian family physician. 2012;41(1-2):59-62.

21. Brieger D, Cullen L, Briffa T, Zaman S, Scott I, Papendick C, et al. National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Comprehensive Australian Clinical Guideline for Diagnosing and Managing Acute Coronary Syndromes 2025. Heart, lung & circulation. 2025;34(4):309-97.

Presentation ID / Sunum No=79

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6946-2727

Bir Oftalmoloji Kliniğinde Epidemik Adenoviral Keratokonjonktivit için Moleküler Sürveyans ve Enfeksiyon Kontrolü Müdahaleleri

Mehmet Kağan Özdemir, MD[1], Müge Toygar Deniz, MD[2]

[1]Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kağızman Devlet Hastanesi, Kars, Türkiye

[2]Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye

Özet

Giriş: Adenovirüse bağlı epidemik keratokonjonktivitler (EKK), göz kliniklerinde tıbbi ekipman ve çevresel yüzeyler aracılığıyla kolayca yayılarak görmeyi tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen, yüksek derecede bulaşıcı bir enfeksiyondur. Bu çalışmada adenovirüs deoksiriboz nükleik asit (DNA) varlığının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle klinik ve çevresel örneklerde taranması; uygulanan enfeksiyon kontrol müdahalesinin nozokomiyal bulaşı önlemedeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: Bu prospektif çalışma, Kocaeli'de bir üniversite hastanesinin göz hastalıkları polikliniğinde gerçekleştirildi. Akut foliküler konjonktiviti olan 40 erişkin hasta ve 70 çevresel yüzey örneği çalışmaya dahil edildi. Müdahale; el hijyeni eğitimi, 200 ppm klor dioksit bazlı bir ajanla yüzey dezenfeksiyonu ve 1 aylık aktif gözlem sürecinden oluştu. Adenovirüs DNA'sı gerçek zamanlı PCR ile saptandı ve döngü eşik değeri (Ct) <38 olan örnekler pozitif kabul edildi. Bulgular: Toplam adenovirüs PCR pozitifliği müdahale öncesinde %36,4 iken müdahale sonrasında %7,3'e düştü (P =0.001). Pozitiflik oranı hem hasta örneklerinde (%55'ten %10'a; p =0.007) hem de çevresel örneklerde (%25,7'den %5,7'ye; p = 0.049) azaldı. Müdahale öncesi viral kontaminasyon en yüksek sıklıkla applanasyon tonometrisi (%42.9) ve yarık lamba (%30) oranında biyomikroskobunda görüldü. Müdahale öncesi ve sonrası alınan örneklerin Ct değerleri arasında istatiksel anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Deksametazon damla reçete edilmesi PZR pozitif olan olgularda istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.006). Epifora varlığı da PZR pozitif grupta istatiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştü (p=0.015). Lojistik regresyon analizinde epifora bulgusu adenovirüs PZR pozitifliğini 10 kat artırmakta idi (aOR: 10.077, %95 CI:1.096-92.617, p=0.041). Sonuç: Bu çalışma, epidemik olmayan dönemlerde dahi göz hastalıkları polikliniklerinde EKK yayılım riskinin ve çevresel kontaminasyonun varlığını göstermektedir. Uygulanacak doğru bir enfeksiyon kontrol müdahalesinin nozokomiyal bulaş zincirini kırmada etkili olacağına ve bunun hem hasta güvenliği hem de sağlık personelinin sağlığının korunmasına katkı sağlayacağını desteklemektedir

Anahtar Kelimeler: Adenovirüs, PZR, Epidemik Keratokonjonktivit, Konjonktivit, Dezenfeksiyon

Molecular Surveillance and Infection Control Interventions for Epidemic Adenoviral Keratoconjunctivitis in An Ophthalmology Clinic

Abstract

Introduction Epidemic keratoconjunctivitis (EKC) caused by adenovirus is a highly contagious infection that can spread readily in ophthalmology clinics through medical equipment and environmental surfaces and may lead to vision threatening complications. This study aimed to screen for adenovirus deoxyribonucleic acid (DNA) in clinical and environmental samples using polymerase chain reaction (PCR) and to evaluate the effectiveness of an infection control intervention in preventing nosocomial transmission. Methods This prospective study was conducted in the ophthalmology outpatient clinic. Forty adult patients with acute follicular conjunctivitis and 70 environmental surface samples were included. The intervention consisted of hand hygiene training, surface disinfection with a 200 ppm chlorine dioxidebased agent, and 1 month of active observation. Adenovirus DNA was detected by real time PCR, and samples with a cycle threshold (Ct) value <38 were considered positive. Results Adenovirus PCR positivity decreased from 36.4% before the intervention to 7.3% after the intervention (p=0.001). Positivity also decreased in both patient samples (from 55% to 10%; p=0.007) and environmental samples (from 25.7% to 5.7%; p=0.049). Before the intervention, viral contamination was most frequently detected on applanation tonometers (42.9%) and slit-lamp biomicroscopes (30%). No statistically significant difference was found between the Ct values of samples obtained before and after the intervention (p>0.05). Dexamethasone eye drops were prescribed significantly more frequently in PCR-positive patients (p=0.006). Epiphora was also significantly more common in the PCR-positive group (p=0.015). In logistic regression analysis, the presence of epiphora was associated with approximately a 10-fold increase in the odds of adenovirus PCR positivity (adjusted odds ratio [aOR], 10.077; 95% confidence interval [CI], 1.096- 92.617; p=0.041). Conclusion This study demonstrates that the risk of EKC spread and environmental contamination persists in ophthalmology outpatient clinics. The findings support that an appropriately implemented infection control intervention may be effective in interrupting the nosocomial transmission chain.

Keywords: Adenovirus, PCR, Epidemic Keratoconjunctivitis, Conjunctivitis, Disinfection

Giriş

Adenovirüs ile ilişkili epidemik keratokonjonktivit (EKC), insan adenovirüsünün (HAdV) neden olduğu, oldukça ciddi bir oküler enfeksiyondur ve tüm konjonktivit olgularının %75'ine kadarını oluşturabilmektedir.[1,2] Klinik olarak EKC, akut foliküler konjonktivit ve preauriküler lenfadenopati ile karakterizedir. Ağır olgularda psödomembran ve semblefaron oluşumu ile birlikte, görmeyi yıllarca azaltabilen multifokal subepitelyal korneal infiltratlar gelişebilir.[1,3] Bireysel morbiditesinin yanı sıra EKC, özellikle hassas hastaların ve ortak kullanılan oftalmolojik tanı ekipmanlarının adenovirüslerin hızlı yayılımını kolaylaştırabildiği sağlık hizmeti ortamlarında büyük salgınlara yol açabilmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir.

EKC oldukça bulaşıcıdır ve yalnızca Japonya'da yılda yaklaşık bir milyon kişiyi etkilemektedir.[1] EKC sporadik olarak ortaya çıkabileceği gibi sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon şeklinde de görülebilir; nozokomiyal salgınlarda atak hızlarının %25'e kadar ulaştığı bildirilmiştir.[4] Adenovirüsler yüksek bulaşma potansiyeline sahiptir ve kuru yüzeyler de dahil olmak üzere çevrede üç aya kadar canlı kalabilir.[5] Illinois Eye and Ear Infirmary'de meydana gelen tarihsel bir salgında, 401 EKC olgusunun %27'sinin nozokomiyal olarak edinildiği gösterilmiştir.[6] Los Angeles County'de 2017 yılında bildirilen bir salgında ise tonometrelerin yeniden işlenmesindeki yetersizlikler ve çok dozlu göz damlalarının kullanımı 15 hastada EKC gelişmesine neden olmuştur.[7] 2008–2010 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nin dört eyaletinde toplam 411 hastayı etkileyen bir salgın bildirilmiştir.[8] Benzer şekilde Türkiye'de, prematüre retinopatisi muayenelerinde kullanılan ekipmanın yetersiz dezenfeksiyonu nedeniyle dört bebeği etkileyen bir salgın rapor edilmiştir.[9]

Adenovirüs, zarfsız, çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve %70 izopropil alkol ile kuaterner amonyum bileşikleri gibi yaygın kullanılan dezenfektanlara karşı belirgin direnç göstermektedir.[10] Çok sayıda araştırmada; yeterince dezenfekte edilmemiş aplanasyon tonometresi uçları, yarık lamba bileşenleri, çok dozlu göz damlası şişeleri ve sağlık çalışanlarının elleriyle ilişkili sağlık hizmeti kaynaklı EKC salgınları bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir salgında, ilk kontrol önlemleri uygulanmış olmasına rağmen yarık lamba yüzeylerinde ve tonometre dezenfeksiyon kaplarında adenoviral DNA saptanmıştır.[8]

EKC tanısı tarihsel olarak klinik kriterlere dayanmaktadır. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR), EKC şüphesi bulunan hastalardan alınan klinik örneklerde ve çevresel sürüntülerde adenoviral DNA'nın saptanması için duyarlı ve hızlı bir yöntemdir.[3,8] Özellikle PCR temelli yaklaşımlar olmak üzere moleküler sürveyans yöntemleri; çevresel kontaminasyonun saptanması, salgın araştırmalarının desteklenmesi ve hedefe yönelik müdahalelerin yönlendirilmesi amacıyla enfeksiyon kontrolünde giderek daha fazla kullanılmaktadır.[9,10]

Adenoviral EKC'ye karşı etkili enfeksiyon önleme, multimodal bir strateji gerektirir. Önerilen önlemler arasında personel eğitimi, sıkı el hijyeni, tek kullanımlık göz damlası flakonlarının kullanılması, şüpheli olgular için ayrı muayene odalarının kullanılması veya kohortlama ve oftalmolojik aletlerin zarfsız virüslere karşı etkinliği doğrulanmış virüsidal ajanlarla dezenfekte edilmesi yer almaktadır.[5] Klor dioksit bazlı dezenfektanların adenovirüs de dahil olmak üzere zarfsız virüslere karşı güçlü virüsidal aktivite gösterdiği bildirilmiştir.[11] Bununla birlikte, klor dioksit bazlı dezenfeksiyonu içeren yapılandırılmış enfeksiyon kontrol paketlerinin oftalmolojik yüzeylerdeki ve hastalardan elde edilen örneklerdeki adenoviral kontaminasyon üzerindeki gerçek yaşam etkisi, moleküler sonlanım ölçütleri kullanılarak kapsamlı biçimde değerlendirilmemiştir.

Kurumumuzda EKC, açıkça tanımlanmış salgınlardan ziyade, çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında karşılaşılan endemik bir klinik sorun olarak görülmektedir. Bu nedenle mevcut çalışma, resmi bir salgın araştırmasından ziyade enfeksiyon kontrolü müdahalesi ile birleştirilmiş bir moleküler sürveyans çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmanın temel amacı, göz hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan alınan klinik örneklerde ve sık dokunulan yüzeyler ile oftalmolojik aletlerden alınan çevresel örneklerde adenoviral DNA prevalansını belirlemekti. İkincil amaç ise personel eğitimi, el hijyeninin güçlendirilmesi, 200 ppm klor dioksit bazlı yüzey dezenfektanının uygulanması ve aktif gözlemi içeren yapılandırılmış multimodal enfeksiyon kontrolü müdahalesinin, klinik ve çevresel örneklerde adenoviral DNA saptanmasında azalma ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmekti.

Yöntemler

Çalışma Tasarımı

Bu prospektif çalışma, 1 Temmuz 2025 ile 1 Aralık 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde, Kocaeli, Türkiye'de yürütüldü. Çalışma birbirini izleyen üç dönem halinde planlandı:

1. **Grup 1 (müdahale öncesi veri toplama):** 1 Temmuz–1 Eylül 2025
2. **Eğitim ve müdahale dönemi:** 1 Eylül–1 Ekim 2025
3. **Grup 2 (müdahale sonrası veri toplama):** 1 Ekim–1 Aralık 2025

Etik Onay

Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay no: GOKAEK-2025/10/26). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hasta Örnekleri

Çalışmaya, müdahale öncesi dönemde (Grup 1) 20 ve müdahale sonrası dönemde (Grup 2) 20 olmak üzere toplam 40 hasta örneği dahil edildi. Örnekleme, steril sentetik sürüntü çubukları kullanılarak alt forniks konjonktivasından örnek alınması ve ardından örneğin 2 mL viral transport besiyerine (VTM) aktarılması yoluyla gerçekleştirildi.

Akut başlangıçlı foliküler konjonktivite ait epifora, konjonktival hiperemi, yabancı cisim hissi ve fotofobi gibi klinik bulguları bulunan ve önceki 21 gün içinde ayaktan oftalmolojik muayene, hastaneye yatış ve/veya cerrahi işlem öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yalnızca ≥18 yaşındaki hastalar dahil edildi. Başka bir oküler enfeksiyon tanısı (örneğin bakteriyel veya herpetik enfeksiyon), kronik konjonktivit öyküsü, yetersiz örnek alınması veya eksik verisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Demografik veriler, semptomlar ve muayene bulguları (tek/çift taraflı tutulum, psödomembran, subepitelyal infiltratlar vb.) hasta kayıtlarından tarandı.

Çevresel Örnekler

Çevresel örnekleme alanları; aplanasyon tonometresi uçları, tanısal ve tedavi amaçlı kontakt lensler, yarık lamba biyomikroskobunun çene ve alın dayanakları, ortak kullanılan göz damlası şişelerinin uçları ile kapı kolları, klavyeler, bilgisayar fareleri ve diğer fomitleri içeriyordu.

Karşılaştırılabilirliği artırmak amacıyla örnekleme standardize edildi: Her yüzey, rutin yüzey dezenfeksiyonundan önce, yaklaşık 20 cm²'lik belirlenmiş bir alandan, standart bir teknikle saat 16.00–17.00 arasında örneklendi. Müdahale öncesi dönemde (Grup 1) 35 ve müdahale sonrası dönemde (Grup 2) aynı yüzeylerden 35 olmak üzere toplam 70 çevresel örnek toplandı. İlgili yüzeyler serum fizyolojik ile nemlendirilmiş steril sürüntü çubuğu ile örneklendi ve örnekler VTM içeren tüplere aktarıldı.

Gerçek Zamanlı PCR Analizi

Tüm klinik ve çevresel örneklerden viral DNA, üreticinin talimatlarına uygun olarak Bosphore Viral DNA Extraction Spin Kit (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanılarak ekstrakte edildi. Adenovirüs DNA'sı, korunmuş hexon genini hedefleyen multipleks gerçek zamanlı PCR testi kullanılarak saptandı. Analiz, Bosphore Adenovirus Quantification Kit v1 (Anatolia Geneworks, Türkiye) ile LightCycler 480 cihazında (Roche Diagnostics, Almanya) gerçekleştirildi.

Adenovirüs saptanması için FAM işaretli prob, internal kontrol için ise HEX işaretli prob kullanıldı. Üretici önerilerine uygun olarak döngü eşik (Ct) değerinin <38 olması pozitif kabul edildi; bu eşik değer laboratuvarımızda bağımsız olarak klinik açıdan valide edilmemişti.

Enfeksiyon Kontrolü Müdahalesi

Çalışma süresince göz hastalıkları kliniğinde görev yapan tüm klinik personele (20 hekim, 10 hemşire ve 4 yardımcı personel) kapsamlı bir enfeksiyon kontrolü ve hijyen eğitim programı verildi.

El hijyeni kapsamında, zarfsız adenovirüslerin alkol bazlı dezenfektanlara görece dirençli olduğu vurgulandı ve her hasta temasından önce ve sonra ellerin sabun ve suyla en az 20 saniye boyunca mekanik olarak yıkanmasının önemi belirtildi. Standart önlemlerin yanı sıra adenoviral enfeksiyonu bulunan hastalarda temas ve damlacık önlemleri, el hijyeninin beş endikasyonunun uygulamalı olarak gösterildiği etkileşimli, uygulama temelli bir saatlik eğitim oturumunda açıklandı.

Dezenfeksiyon protokolü yeniden düzenlendi. Yüzey dezenfeksiyonu amacıyla sitrik asit bazlı organik asitler içeren ve adenovirüslere karşı yüksek virüsidal aktivite gösterdiği bildirilen 200 ppm klor dioksit bazlı bir dezenfektan kullanılmaya başlandı. Başta tonometre uçları ve yarık lamba yüzeyleri olmak üzere hastayla temas eden tüm ekipmanlar her hasta arasında bu ajanla dezenfekte edildi. El hijyenine, temas önlemlerine ve uygun dezenfektan kullanımına uyum, baş araştırmacı tarafından haftada üç gün kalitatif olarak gözlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 29.0 ve MedCalc 14 kullanılarak gerçekleştirildi. Normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) veya medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz ikili lojistik regresyon yöntemi ile gerçekleştirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma Popülasyonu

Her hastanın ilk başvuru yakınması dikkate alınarak ve tekrarlayan başvurular dışlanarak değerlendirildiğinde, 2024 yılının Temmuz-Aralık döneminde Kocaeli Üniversitesi Göz Hastalıkları polikliniğine toplam 11.252 hasta başvurmuş ve bunların 572'sine adenovirüs ile ilişkili EKC ön tanısı konulmuştu. 2025 yılının aynı döneminde toplam başvuru sayısı 10.176 olup 196 hastaya adenovirüs ile ilişkili EKC tanısı konuldu. Buna göre klinik olarak tanı konulan EKC prevalansı 2025 yılında 2024 yılına göre daha düşüktü (%1,93'e karşı %5,08; $p < 0,001$).

1 Temmuz-1 Aralık 2025 tarihleri arasında başvuran toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanma tarihine göre iki gruba ayrıldı: Grup 1 (müdahale öncesi, n=20) ve Grup 2 (müdahale sonrası, n=20).

Müdahale protokolünün uygulanmasının ardından yabancı cisim hissi ve görme keskinliğinde azalma sıklığında düşüş gözlendi; ancak bu değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Lenfoid aktivasyonla ilişkili iki bulguda (foliküler reaksiyon ve preauriküler lenfadenopati) de azalma gözlendi ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Benzer şekilde korneal tutulumu yansıtan önemli bulgular olan subepitelyal infiltratlar ve psödomembran oluşumu müdahale sonrası dönemde azaldı; ancak bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildi (tümü için $p > 0,05$). Her iki grupta standart tedavi olarak moksifloksasin ve izotonik göz damlaları kullanıldı. İnflamasyon kontrolü ve psödomembran oluşumunun azaltılması amacıyla tercih edilen deksametazon damla kullanımı Grup 2'de sayısal olarak daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p > 0,05$).

Moleküler Analiz Sonuçları

Toplam 110 örnek analiz edildi. Bunların 40'ı hasta örneği, 70'i çevresel örnek olup çevresel örneklerin 35'i aynı yüzeylerden alınan eşleştirilmiş örneklerden oluşmaktaydı. Klinik ve çevresel örneklerin gerçek zamanlı PCR ile elde edilen adenovirüs DNA sonuçları Tablo 2'de sunuldu.

Toplam PCR pozitifliği değerlendirildiğinde, müdahale sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p = 0,001$). Klinik örneklerde adenoviral DNA saptanma oranı müdahale protokolünün uygulanmasını takiben anlamlı düzeyde azaldı ($p = 0,007$). Rezervuar alanlarından ve temas yüzeylerinden alınan çevresel örneklerdeki adenoviral DNA saptanma oranında da anlamlı bir düşüş gözlendi ($p = 0,049$).

Müdahale öncesinde PCR pozitifliğinin en yüksek olduğu alanlar, tanısal ve tedavi amaçlı lensler, yarık lamba biyomikroskobu ve aplanasyon tonometresi gibi hastayla doğrudan temas eden oftalmolojik cihazlardı. Bu cihazlardaki PCR pozitifliği azalmasına rağmen, farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p > 0,05$).

Döngü Eşik Değeri (Ct) Analizi

Tüm pozitif örnekler değerlendirildiğinde Ct değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Toplam 13 hastada adenovirüs PCR sonucu pozitifti.

PCR pozitifliği bulunan olgularda deksametazon damla reçetelenme oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,006$). Yabancı cisim hissi PCR pozitif olguların tamamında mevcut olup PCR negatif olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,019$). Epifora oranı da PCR pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,015$).

Adenovirüs PCR pozitifliği ile potansiyel olarak ilişkili semptomlar çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve epifora ile görme keskinliğinde azalma modele dahil edildi. Görme keskinliğinde azalma PCR pozitifliği ile anlamlı olarak ilişkili değildi (aOR: 4,49; %95 GA: 0,76-26,63; $p = 0,098$). Buna karşılık, epifora PCR pozitifliği ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (aOR: 10,077; %95 GA: 1,096-92,617; $p = 0,041$).

Tartışma

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, epidemik olmayan bir dönemde sürekli PCR temelli moleküler sürveyans kullanarak, mekanik el yıkama ve klor dioksit bazlı yüzey dezenfeksiyonunu içeren

multimodal bir enfeksiyon kontrol paketinin, yoğun hasta başvurusu olan bir göz hastalıkları polikliniğinde adenoviral DNA kontaminasyonu üzerindeki gerçek yaşam etkisini prospektif olarak değerlendiren ilk çalışmadır.

Mevcut literatür büyük ölçüde retrospektif salgın yönetimine[6–9] veya in vitro dezenfeksiyon modellerine[4,5,11] odaklanmışken, çalışmamız hem hasta konjonktivasında hem de ortak kullanılan tanısal ekipmanlarda adenoviral DNA kontaminasyonuna ilişkin prospektif kanıt sunmaktadır.

Başlıca bulgularımız, aplanasyon tonometreleri ve yarık lamba biyomikroskopları gibi rutin oftalmolojik muayene ekipmanlarında müdahale öncesi yüksek PCR pozitifliği ile gösterildiği üzere adenovirüslerin mevsimsel pik dönemlerin dışında dahi kalıcı bir tehdit oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Daha da önemlisi, uygulanan kombine müdahale hem hasta hem de çevresel örneklerde anlamlı azalma sağlamıştır.

Bu enfeksiyon kontrol önlemlerinin eş zamanlı uygulanması, başarının tek bir bileşene atfedilmesini engellese de çalışma, sürekli moleküler sürveyansın rutin oftalmoloji uygulamalarında yapılandırılmış enfeksiyon kontrol protokollerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir.

Adenovirüsler, oftalmoloji pratiğindeki en zorlayıcı patojenlerden biri olmaya devam etmektedir. Zarfsız kapsid yapıları, çevresel koşullara karşı dikkat çekici bir dayanıklılık sağlar. Canlı virionlar klinik yüzeylerde 49 güne kadar kalabilir ve bu virüsler sağlık kuruluşlarında rutin kullanılan alkol bazlı dezenfektanlara direnç gösterebilir.[1,6]

Yayımlanmış çalışmaların çoğunda EKC mevsimsel pik dönemlerde değerlendirilmiştir. Buna karşılık mevcut çalışmada epidemik olmayan bir zaman diliminde (Temmuz-Aralık) veri toplanmasına rağmen hem hastalardan hem de çevreden alınan örneklerde adenoviral DNA saptanmıştır. Bu gözlem, göz hastalıkları kliniklerindeki nozokomiyal EKC riskinin yalnızca kış aylarındaki artışlarla sınırlı olmadığını, yıl boyunca devam edebileceğini ve bu nedenle sürekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin gerekli olduğunu düşündürmektedir.[12]

Çalışma içi karşılaştırmada müdahale sonrasında toplam adenovirüs PCR pozitifliği yaklaşık 5 kat azalarak %36,4'ten %7,3'e düşmüştür (p = 0,001). Buna paralel olarak hasta örneklerindeki pozitiflik %55'ten %10'a (p = 0,007), çevresel sürüntülerdeki pozitiflik ise %25,7'den %5,7'ye (p = 0,049) gerilemiştir.

Bununla birlikte personel eğitimi, el hijyeni, klor dioksit bazlı yüzey dezenfeksiyonu ve aktif gözlem bir paket halinde eş zamanlı olarak uygulandığından, her bir bileşenin göreceli katkısının belirlenmesi mümkün değildir ve gözlenen azalma yalnızca klor dioksite atfedilemez. Yine de bu sonuçlar, multimodal enfeksiyon kontrol paketlerinin bulaşı azaltabileceğini öne süren modelleme verileriyle uyumludur.[3] Ancak sonuçlar, canlı virüs miktarında doğrulanmış bir azalma olarak değil, saptanabilir adenoviral DNA miktarında azalma olarak yorumlanmalıdır.

Müdahale öncesi kohortumuzda klinik olarak adenovirüs enfeksiyonu düşünülen hastaların %55'inde PCR sonucu pozitifti. Bu oran Brezilya'daki bir kohortta bildirilen %59'luk oranla benzer,[13] Japonya'daki bir kohortta bildirilen %82,4'lük orandan ise belirgin şekilde düşüktü.[14] Bununla birlikte hasta seçim kriterleri, örneklerin alınma zamanı ve tekniği ve kullanılan moleküler test platformlarındaki farklılıklar nedeniyle çalışmalar arası bu karşılaştırmalar dikkatle yorumlanmalıdır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PCR pozitifliği ile en güçlü ilişkili değişken epifora idi. Bununla birlikte yalnızca 13 PCR pozitif hasta bulunması nedeniyle model az sayıda veriye dayanmakta, güven aralığı oldukça geniş olmakta ve nokta tahmini bu nedenle kesinlikten uzak ve kararsız kalmaktadır. Dolayısıyla bu ilişki dikkatle yorumlanmalı ve güvenilir bir 10 katlık etki olarak değil, hipotez oluşturucu bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Afrasiabi ve arkadaşları[15] da çalışmalarında benzer bir ilişki bildirmiştir.

Yabancı cisim hissi PCR pozitif hastaların tamamında mevcuttu (%100'e karşı %66,7; p = 0,019). Bu bulgu, aktif viral replikasyona eşlik eden epitelyal hasarla uyumludur.[16] İlginç olarak EKC için geleneksel olarak patognomonik kabul edilen preauriküler lenfadenopati, foliküler reaksiyon, psödomembranlar ve subepitelyal infiltratlar PCR pozitif olgularda sayısal olarak daha sık görülmesine

rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu durum, kohortumuzdaki PCR pozitif hasta sayısının azlığına ve buna bağlı sınırlı istatistiksel güce bağlı olabileceğinden dikkatle yorumlanmalıdır.

Beklenmeyen ancak klinik açıdan dikkat çekici bir bulgu, PCR pozitifliği ile deksametazon reçetelenmesi arasındaki ilişkiydi (p = 0,006). Bu sonuç nedensel bir ilişki anlamına gelmemektedir; daha çok hekimlerin klinik yaklaşımını yansıtıyor olabilir. Klinisyenler topikal kortikosteroidleri genellikle daha belirgin inflamasyonu, psödomembran oluşumu veya erken subepitelyal infiltratları olan hastalara reçete etmektedir; bunlar virolojik olarak doğrulanmış EKC'nin tipik özellikleridir.[17]

Protokolümüzde, zarfsız patojenlerde viral partiküllerin fiziksel olarak uzaklaştırılmasının yalnızca kimyasal inaktivasyondan daha etkili olabileceğini gösteren kanıtlar doğrultusunda, alkol bazlı el antiseptiklerine kıyasla mekanik el yıkamaya öncelik verilmiştir.[18] Personele her hasta temasından önce ve sonra ellerini sabun ve suyla en az 20 saniye yıkamaları gerektiği bildirildi ve uyum düzenli olarak izlendi.

Yüzey dezenfeksiyonu, zarfsız virüslere karşı aktivitesi gösterilmiş 200 ppm klor dioksit bazlı bir solüsyon kullanılarak gerçekleştirildi. Müdahale sonrasında çevresel PCR pozitifliğinin azalmasına rağmen, önlemler paket halinde uygulandığından bu etki spesifik olarak klor dioksite atfedilemez.

Bununla birlikte, her gün yüzlerce hastanın muayene edildiği yoğun üçüncü basamak oftalmoloji kliniklerinde her hasta arasında 20 saniyelik mekanik el yıkama ve titiz yüzey dezenfeksiyonu uygulamasının rutin hale getirilmesi, klinik iş akışı ve zaman yönetimi açısından önemli zorluklar yaratmaktadır. Bu tür enfeksiyon kontrol paketlerinin "gerçek yaşam" koşullarına entegre edilmesinde karşılaşılan pratik engeller dikkate alınmalıdır.

Çevresel sürveyans bilgilendirici sonuçlar ortaya koymuştur. Müdahale öncesinde kontaminasyon, doğrudan veya doğrudan yakın oküler temas içeren cihazlarda yoğunlaşmıştır: aplanasyon tonometresi uçlarında %42,9, yarık lambanın çene/alın dayanaklarında ise %30 PCR pozitifliği saptanmıştır. Bu oranlar, ilk kontrol önlemleri uygulandıktan sonra dahi yarık lamba yüzeylerinden ve tonometre dezenfeksiyon banyolarından adenoviral DNA izole edilen ABD kaynaklı salgın bildirimleriyle uyumludur.[8]

Klavyeler, kapı kolları ve göz damlası şişesi uçları gibi daha düşük riskli fomitlerde de daha düşük oranlarda olmakla birlikte viral DNA saptandı. Müdahale sonrasında tüm yüzey kategorilerinde pozitiflik azaldı. Tek tek cihaz türleri açısından azalmalar, muhtemelen her kategorideki örnek sayısının sınırlı olması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Ct değeri analizinde müdahale öncesi ve sonrası pozitif örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Müdahale sonrası Ct değerlerindeki mütevazı sayısal artış, daha düşük düzeyde rezidüel viral nükleik aside işaret ediyor olabilir; ancak bu yorum ihtiyatlı yapılmalıdır. Çevresel Ct değerleri sürüntü alma tekniği, yüzey materyali, son kontaminasyon olayından sonra geçen süre ve nükleik asit ekstraksiyon etkinliği gibi faktörlerden etkilenmektedir.[20] Daha düşük Ct değerleriyle yansıtılan daha yüksek viral yükün daha şiddetli inflamatuvar yanıtlarla ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da,[21] çevresel sürüntülerden elde edilen Ct değerleri aşırı yorumlanmamalıdır.

Çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, tek merkezli ve müdahale öncesi-sonrası çalışma tasarımı bulgularımızın genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca iki çalışma dönemi farklı mevsimlerde gerçekleşmiştir (Grup 1 yaz; Grup 2 sonbahar-kış) ve adenovirüs dolaşımı mevsimsel olarak değişebilir.

İkinci ve en önemli kısıtlılık, qPCR'nin viral canlılıktan bağımsız olarak viral nükleik asidi saptamasıdır. Viral kültür yapılmadığından, PCR pozitif örneklerin replikasyon yeteneğine sahip virüs içerip içermediği belirlenememiştir. Bu nedenle bulgularımız doğrulanmış enfektivite veya bulaşı değil, adenoviral DNA saptanmasını göstermektedir.[22]

Üçüncü olarak müdahale bir paket strateji şeklinde uygulanmış ve bu nedenle her bir bileşenin ayrı katkısı belirlenememiştir. Ayrıca el hijyeni ve dezenfeksiyon uygulamalarına uyum haftada üç kez gözlenmesine rağmen kantitatif uyum oranları sistematik olarak kaydedilmemiştir. Müdahale öncesi ve sonrası uyum oranlarının raporlanması değerlendirmeyi güçlendirebilirdi.

Dördüncü olarak istatistiksel analizde, özellikle çok değişkenli lojistik regresyonda yalnızca 13 PCR pozitif hastanın bulunması tahminlerin kesinliğini azaltmış ve geniş güven aralıklarına yol açmıştır. Bu küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle epifora ile PCR pozitifliği arasında saptanan ilişki, kesin bir kanıt olarak değil, gelecekteki çalışmalar açısından hipotez oluşturucu bir veri olarak değerlendirilmelidir.

Son olarak genotiplendirme yapılmamış olması, spesifik serotipler (HAdV-D8, D37 veya D64) ve bunların hastalık şiddeti veya yüzeylerde kalıcılık üzerindeki etkileri hakkında sonuç çıkarılmasını engellemektedir.[23]

Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmanın klinik ve çevresel örneklerin eş zamanlı değerlendirilmesi, moleküler sürveyans yaklaşımının kullanılması ve gerçek yaşam oftalmoloji kliniği verilerine dayanması gibi çeşitli güçlü yönleri bulunmaktadır. Çalışma, epidemik dönemlerin dışında dahi göz hastalıkları polikliniklerinde adenoviral DNA'nın saptanabildiğini göstermekte ve epiforayı PCR pozitifliği açısından potansiyel, hipotez oluşturucu bir klinik belirteç olarak ortaya koymaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma, yoğun hasta başvurusu olan göz hastalıkları polikliniklerinde ve rutin muayene cihazlarında adenoviral kontaminasyon riskinin epidemik olmayan dönemlerde dahi devam ettiğini göstermektedir. Personel eğitimi, sabunla mekanik el yıkama ve klor dioksit bazlı yüzey dezenfeksiyonunu içeren multimodal bir enfeksiyon kontrol paketinin uygulanması, hem klinik hem de çevresel örneklerde adenoviral DNA yükünü anlamlı ölçüde azaltmıştır.

Epifora gibi klinik bulgular adenovirüs şüphesinin yönlendirilmesine yardımcı olabilse de, yüksek hasta yoğunluğuna sahip klinik iş akışlarının oluşturduğu zorluklara rağmen, sağlık hizmeti ilişkili salgınların önlenmesinin temelini enfeksiyon kontrol önlemlerine tutarlı ve sıkı biçimde uyulması oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Jhanji V, Chan TC, Li EY, Agarwal K, Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(5):435-443.
2. Labib BA, Minhas BK, Chigbu DI. Management of adenoviral keratoconjunctivitis: challenges and solutions. Clin Ophthalmol. 2020; 14:837-852.
3. Martin C, Löw U, Quintin A, et al. Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(1):173-180.
4. Rutala WA, Peacock JE, Gergen MF, Sobsey MD, Weber DJ. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1419-1424. doi:10.1128/AAC.50.4.1419-1424.2006
5. Wißmann JE, Kirchhoff L, Brüggemann Y, Todt D, Steinmann J, Steinmann E. Persistence of Pathogens on Inanimate Surfaces: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2021;9(2):343. Published 2021 Feb 9. doi:10.3390/microorganisms9020343
6. Warren D, Nelson KE, Farrar JA, Hurwitz E, Hierholzer J, Ford E, et al. A large outbreak of epidemic keratoconjunctivitis: problems in controlling nosocomial spread. J Infect Dis. 1989;160(6):938-43.
7. OYong K, Killerby M, Pan CY, Huynh T, Green NM, Wadford DA, et al. Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by human adenovirus type D53 in an eye care clinic- Los Angeles County, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(48).
8. Centers for Disease Control and Prevention. Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis outbreaks four states, 2008-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(32):637-41

9. Ersoy Y, Otlu B, Türkçüoğlu P, Yetkin F, Aker S, Kuzucu C. Outbreak of adenovirus serotype 8 conjunctivitis in preterm infants in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect. 2012;80(2):144-9.
10. Rutala WA, Peacock JE, Gergen MF, Sobsey MD, Weber DJ. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1419-1424.
11. Tarka P, Chruściel A, Hreczuch W, Kanecki K, Nitsch-Osuch A. Virucidal activity of chlorine dioxide in combination with acetic acid or citric acid and a surfactant, in presence of interfering substances, against polio-, adeno- and murine norovirus in suspension-, carrier- and four-field tests. *GMS Hyg Infect Control*. 2024;19:Doc37. Published 2024 Aug 12.
12. Erdin BN, Pas SD, Durak İ, Schutten M, Sayıner AA. A 5-year study of adenoviruses causing conjunctivitis in Izmir, Turkey. J Med Virol. 2015;87(3):472-477.
13. Pinto RD, Lira RP, Arieta CE, Castro RS, Bonon SH. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Clinical Hospital of the State University of Campinas, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(11):748-750.
14. Matsui K, Saha S, Saitoh M, et al. Isolation and identification of adenovirus from conjunctival scrapings over a two-year period (between 2001 and 2003) in Yokohama, Japan. *J Med Virol*. 2007;79(2):200-205.
15. Afrasiabi V, Ghojoghi R, Hosseini SY, Sarvari J, Nekooei F, Joharinia N, et al. The molecular epidemiology, genotyping, and clinical manifestation of prevalent adenovirus infection during the epidemic keratoconjunctivitis, South of Iran. Eur J Med Res. 2023;28(1):108.
16. Chigbu DI, Labib BA. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect Drug Resist*. 2018; 11:981-993. Published 2018 Jul 17.
17. Hoffman J. Adenovirus: ocular manifestations. *Community Eye Health*. 2020;33(108):73-75.
18. Tuladhar E, Hazeleger WC, Koopmans M, Zwietering MH, Duizer E, Beumer RR. Reducing viral contamination from finger pads: handwashing is more effective than alcohol-based hand disinfectants. *J Hosp Infect*. 2015;90(3):226-234.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Safety: Hand Hygiene for Healthcare Workers. Available at: https://www.cdc.gov/clean-hands/hcp/clinical-safety/index.html (Accessed date:24.08.2026)
20. Jansson L, Akel Y, Eriksson R, Lavander M, Hedman J. Impact of swab material on microbial surface sampling. *J Microbiol Methods*. 2020;176:106006.
21. Isik P, Harbiyeli II, Ozturk G, Erdem E, Yagmur M, Yarkin F. The Relationship between Clinical Findings and Viral Load in Adenoviral Keratoconjunctivitis. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75(6):592-596.
22. Choi S, Jiang SC. Real-time PCR quantification of human adenoviruses in urban rivers indicates genome prevalence but low infectivity. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(11):7426-7433.
23. Seo JW, Lee SK, Hong IH, et al. Molecular Epidemiology of Adenoviral Keratoconjunctivitis in Korea. *Ann Lab Med*. 2022;42(6):683-687.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Grup 1 (n = 20)	Grup 2 (n = 20)	p
Yaş, yıl, ortalama ± SD	53.75 ± 11.59	48.90 ± 10.72	0.178[a]
Kadın, n (%)	10 (50.0)	9 (45.0)	1.000[b]

Özellik	Grup 1 (n = 20)	Grup 2 (n = 20)	p
Erkek, n (%)	10 (50.0)	11 (55.0)	1.000[b]
Sağlık çalışanı, n (%)	4 (20.0)	3 (15.0)	1.000[b]
Semptomlar, n (%)			
Görme keskinliğinde azalma	14 (70)	11 (55)	0.514[b]
Hiperemi	20 (100)	20 (100)	1.000[b]
Fotofobi	3 (15)	2 (10)	1.000[b]
Yabancı cisim hissi	18 (90)	13 (65)	0.127[b]
Epifora	14 (70)	12 (60)	0.740[b]
Boğaz ağrısı	1 (5)	5 (25)	0.182[b]
Klinik bulgular, n (%)			
Subepitelyal infiltratlar	2 (10)	1 (5)	1.000[b]
Foliküler reaksiyon	4 (20)	3 (15)	1.000[b]
Preauriküler lenfadenopati	4 (20)	2 (10)	0.661[b]
Psödomembran oluşumu	3 (15)	1 (5)	0.605[b]
Tedavi, n (%)			
Deksametazon damla	7 (35.0)	3 (15.0)	0.273[b]

Kısaltmalar: Grup 1, girişim öncesi; Grup 2, girişim sonrası; SD, standart sapma.

[a]Bağımsız örneklem t testi.

[b]Ki-kare testi.

Tablo 2. Hasta ve çevresel örneklerde adenovirüs PCR sonuçları

PCR pozitifliği	Grup 1	Grup 2	p
Toplam, n (%)	20 (36.4)	4 (7.3)	0.001[a]

PCR pozitifliği	Grup 1	Grup 2	p
Hasta örnekleri, n (%)	11 (55)	2 (10)	0.007[a]
Çevresel örnekler, n (%)	**9 (25.7)**	**2 (5.7)**	**0.049[a]**
Aplanasyon tonometresi	3 (42.9)	1 (14.3)	0.559[a]
Yarık lamba biyomikroskobu	3 (30)	1 (10)	0.582[a]
Kapı kolu	1 (16.7)	0 (0)	N/A
Klavye/fare	0 (0)	0 (0)	N/A
Tanısal ve terapötik lensler	1 (33.3)	0 (0)	N/A
Göz damlası şişeleri	1 (25)	0 (0)	N/A

Kısaltmalar: Grup 1, girişim öncesi; Grup 2, girişim sonrası; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; N/A, uygulanamaz.

[a]Ki-kare testi.

Tablo 3. Pozitif örneklerin Ct değerlerine göre karşılaştırmalı analizi

Örnek grubu	Grup 1	Grup 2	p
Toplam örnekler	34.64 (33.00-35.88)	35.23 (34.57-35.74)	0.575[a]
Hasta örnekleri	34.61 (32.75-35.63)	35.24 (35.01-35.46)	0.641[a]
Çevresel örnekler	34.68 (33.58-36.21)	34.91 (34.43-35.40)	1.000[a]

Kısaltmalar: Grup 1, girişim öncesi; Grup 2, girişim sonrası; Ct, döngü eşiği (cycle threshold).

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.

[a]Mann-Whitney U testi.

Tablo 4. Hastaların PCR pozitifliğine göre klinik özellikleri

Parametre	PCR (+) (n = 13)	PCR (−) (n = 27)	p
Yaş, yıl, medyan (IQR)	51 (38.5-60.5)	52 (42-62)	0.655[a]
Sağlık çalışanı, n (%)	3 (23.1)	4 (14.8)	0.662[b]
Deksametazon damla, n (%)	7 (53.8)	3 (11.1)	0.006[b]
Görme keskinliğinde azalma, n (%)	11 (84.6)	14 (51.9)	0.080[b]
Epifora, n (%)	12 (92.3)	14 (51.9)	0.015[b]
Yabancı cisim hissi, n (%)	13 (100)	18 (66.7)	0.019[b]
Psödomembran oluşumu, n (%)	3 (23.1)	1 (3.7)	0.092[b]
Subepitelyal infiltratlar, n (%)	2 (15.3)	1 (3.7)	0.189[b]
Foliküler reaksiyon, n (%)	4 (30.8)	3 (11.1)	0.187[b]
Preauriküler lenfadenopati, n (%)	4 (30.8)	2 (7.4)	0.075[b]

Kısaltmalar: PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; IQR, çeyrekler arası aralık.

[a]Bağımsız örneklem t testi.

[b]Ki-kare testi.

Tablo 5. Adenovirüs PCR pozitifliği ile ilişkili klinik faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	aOR	%95 CI	p
Epifora	10.077	1.096-92.617	**0.041**
Görme keskinliğinde azalma	4.489	0.757-26.629	0.098

Kısaltmalar: aOR, düzeltilmiş odds oranı (adjusted odds ratio); CI, güven aralığı (confidence interval).

Presentation ID / Sunum No=95

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7178-2164

Presentation ID / Sunum No=95

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7178-2164

Konvansiyonel Vasküler Erişimin Başarısız Olduğu Akut Büyük Damar Oklüzyonlarında Direkt Transkarotid Mekanik Trombektomi: Tek Merkez Deneyimi

[1]Dr. Özgür Zülfükar Ertuğrul

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Akut iskemik inmeye bağlı büyük damar oklüzyonlarında hedef damara hızlı erişim, mekanik trombektomi başarısının temel belirleyicilerindendir. Bu çalışmada, konvansiyonel vasküler erişim yollarının başarısız olduğu hastalarda kurtarıcı direkt transkarotid erişimle gerçekleştirilen mekanik trombektominin teknik ve klinik sonuçları değerlendirildi. Gereç ve Yöntem: Nisan 2023-Ocak 2026 arasında akut büyük damar oklüzyonu nedeniyle mekanik trombektomi uygulanan 1475 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. On iki hastada (%0,81) direkt transkarotid erişim kullanıldı. Ana karotis arter ultrasonografi eşliğinde 4 F mikropunktur setiyle ponksiyone edildi; 8 F kısa vasküler kılıf yerleştirildi ve trombektomi 5-6 F distal erişim kateterleriyle gerçekleştirildi. İşlem sonunda giriş yeri 8 F Angio-Seal ile kapatıldı. Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 76, başvuru NIHSS skoru 18 idi. Tüm oklüzyonlar sağ anterior dolaşımdaydı. Dört hastada bovine ark, 5 hastada çıkan aortada anevrizmatik dilatasyon (ortalama maksimum çap 52 mm) vardı; tüm hastalarda belirgin vasküler tortiyozite mevcuttu. Sekiz hastada mTICI 3, 4 hastada mTICI 2c reperfüzyon sağlandı; mTICI 2c-3 oranı %100 idi. Majör giriş yeri hematomu, karotis diseksiyonu veya majör işlem ilişkili hemoraji görülmedi. Altı aylık takipte 8 hastada (%66,7) mRS 0-2 elde edildi; 2 hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Sonuç: Direkt transkarotid erişim, konvansiyonel erişimin başarısız olduğu ve kompleks vasküler anatominin bulunduğu seçilmiş hastalarda etkili bir kurtarıcı yaklaşım olabilir. Uygun hastada geçiş kararının geciktirilmemesi reperfüzyona ulaşmayı kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik inme; mekanik trombektomi; direkt karotis ponksiyonu; transkarotid erişim; büyük damar oklüzyonu; alternatif vasküler erişim.

Direct Transcarotid Mechanical Thrombectomy for Acute Large-Vessel Occlusion After Failure of Conventional Vascular Access: A Single-Center Experience

Abstract

Objective: Rapid access to the target vessel is a major determinant of successful mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke caused by large-vessel occlusion. We evaluated the technical and clinical outcomes of rescue mechanical thrombectomy performed through direct transcarotid access after failure of conventional vascular access. Materials and Methods: We retrospectively reviewed 1,475 patients who underwent mechanical thrombectomy for acute large-vessel occlusion between April 2023 and January 2026. Direct transcarotid access was used in 12 patients (0.81%). Under ultrasound guidance, the common carotid artery was punctured with a 4 F micropuncture set, an 8 F short vascular

sheath was inserted, and thrombectomy was performed using 5-6 F distal access catheters. The access site was closed with an 8 F Angio-Seal device. Results: The mean age was 76 years and the mean admission NIHSS score was 18. All occlusions involved the right anterior circulation. Four patients had a bovine arch, 5 had aneurysmal dilatation of the ascending aorta (mean maximum diameter, 52 mm), and all had marked vascular tortuosity. Final reperfusion was mTICI 3 in 8 patients and mTICI 2c in 4, yielding a 100% mTICI 2c-3 rate. No major access-site hematoma, carotid dissection, or major procedure-related hemorrhage occurred. At 6 months, 8 patients (66.7%) achieved functional independence (mRS 0-2); 2 patients died from sepsis. Conclusion: Direct transcarotid access may be an effective rescue strategy in selected patients with complex vascular anatomy when conventional access fails. Timely conversion to transcarotid access may facilitate successful reperfusion.

Keywords: Acute ischemic stroke; mechanical thrombectomy; direct carotid puncture; transcarotid access; large-vessel occlusion; alternative vascular access.

1. Giriş

Mekanik trombektomi, akut iskemik inmeye yol açan büyük damar oklüzyonlarının tedavisinde temel endovasküler yöntemdir.[1] Klinik yarar yalnızca intrakraniyal trombüsün çıkarılmasına değil, hedef damara mümkün olan en kısa sürede ulaşılmasına ve yüksek dereceli reperfüzyon elde edilmesine de bağlıdır.[2] Bununla birlikte ileri yaş, periferik arter hastalığı, belirgin aortoiliak tortiyozite, tip II-III aortik ark, bovine ark, aortik anevrizmatik dilatasyon ve supra-aortik damar tortiyozitesi transfemoral kateterizasyonu belirgin biçimde güçleştirebilir.

Transfemoral yaklaşımın zor veya başarısız olduğu durumlarda transradyal ve transbrakiyal erişim alternatif seçeneklerdir.[3] Ancak kompleks ark ve servikal damar anatomisi bu yollarla da hedef karotis artere stabil erişimi engelleyebilir. Böyle bir durumda tekrarlayan başarısız kateterizasyon girişimleri reperfüzyon süresini uzatabilir. Direkt ana karotis arter ponksiyonu, bu anatomik engelleri büyük ölçüde devre dışı bırakarak intrakraniyal dolaşıma kısa ve doğrudan bir yol sağlayan kurtarıcı bir stratejidir.

Direkt karotis ponksiyonu yeni bir teknik olmamakla birlikte mekanik trombektomi çağında yeniden önem kazanmıştır.[4,5] Buna karşın boyun hematomu, karotis diseksiyonu, psödoanevrizma, hava yolu basısı ve giriş yerinin güvenli kapatılmasıyla ilgili kaygılar yöntemin yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle hasta seçimi, ultrasonografi eşliğinde ponksiyon, uygun kılıf yerleşimi ve güvenilir hemostaz tekniği kritik öneme sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, yüksek hacimli tek bir merkezde konvansiyonel vasküler erişim yollarının başarısız olduğu akut büyük damar oklüzyonlu hastalarda direkt transkarotid mekanik trombektominin teknik uygulanabilirliğini, reperfüzyon başarısını, erişim yeri güvenliğini ve altı aylık klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

2. Gereç Ve Yöntem

2.1. Çalışma Tasarımı Ve Hasta Grubu

Nisan 2023 ile Ocak 2026 tarihleri arasında merkezimizde akut büyük damar oklüzyonu nedeniyle mekanik trombektomi amacıyla işleme alınan toplam 1475 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların 36'sında transradyal ve/veya transbrakiyal erişim kullanıldı; 12 hastada (%0,81) direkt transkarotid erişimle trombektomi gerçekleştirildi. Geri kalan hastalarda transfemoral yaklaşım kullanıldı.

Transkarotid grubun 8'i kadın (%66,7), 4'ü erkek (%33,3) olup ortalama yaş 76 idi. Başvuru sırasındaki ortalama NIHSS skoru 18 idi. Direkt karotis ponksiyonu rutin ilk basamak erişim yolu olarak değil, konvansiyonel yollarla hedef damara güvenli ve zamanında ulaşılamayan seçilmiş olgularda kurtarıcı yaklaşım olarak kullanıldı.

2.2. Erişim Stratejisi

On hastada (%83,3) başlangıçta transfemoral erişim denenmiş, ardından transradyal ve/veya transbrakiyal girişime geçilmiş; ancak hedef karotis arterin stabil kateterizasyonu sağlanamamıştı. Bunun üzerine direkt transkarotid ponksiyon gerçekleştirildi. İki hasta (%16,7) dış merkezlerde transfemoral ve üst ekstremite erişim girişimlerinin başarısız olmasının ardından merkezimize sevk edildi. Bu hastalarda önceki başarısız girişimler ve vasküler anatomi göz önüne alınarak doğrudan karotis ponksiyonu tercih edildi.

2.3. Direkt Karotis Ponksiyonu Ve Trombektomi Tekniği

Direkt karotis erişimi kararı verildikten sonra hastalar, nörogirişimsel işlemler için anestezi desteğinin hızlı sağlanabildiği merkezimizde zaman kaybedilmeksizin genel anestezi altında entübe edildi. Ultrasonografi eşliğinde ana karotis arter 4 F mikropunktur setiyle ponksiyone edildi. İlk kılıf üzerinden anjiyografik yol haritası elde edildikten sonra 8 F kısa vasküler kılıf ana karotis artere yerleştirildi. Kılıfın gereğinden fazla intravasküler ilerletilmesinden kaçınılarak bir bölümü cilt seviyesinde bırakıldı.

İntrakraniyal trombektomi 5 F veya 6 F distal erişim kateterleri kullanılarak gerçekleştirildi. Altı hastada primer aspirasyon, 4 hastada stent-retriever yardımlı trombektomi ve 2 hastada kombine teknik kullanıldı. Reperfüzyon derecesi modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) skoru ile değerlendirildi.

2.4. Erişim Yerinin Kapatılması Ve Takip

Trombektomi tamamlandıktan sonra tüm hastalarda 8 F Angio-Seal vasküler kapama cihazıyla karotis giriş yeri kapatıldı. Kapama sonrasında ultrasonografiyle ana karotis arter ve görüntülenebilen internal karotis arter segmentlerinde damar açıklığı ve akım değerlendirildi. Hastalar entübe olarak nöroloji yoğun bakım ünitesine transfer edildi ve klinik durumun izin verdiği en erken dönemde ekstübasyon hedeflendi. Takip görüntülemelerinde hemorajik değişiklikler ve giriş yeri komplikasyonları değerlendirildi. Altıncı ay klinik sonuçları modified Rankin Scale (mRS) ile değerlendirildi; mRS 0-2 fonksiyonel bağımsızlık olarak kabul edildi.

2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tanımlayıcı niteliği ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle çıkarımsal karşılaştırma yapılmadı. Sürekli değişkenler ortalama, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu.

3. Bulgular

3.1. Vasküler Anatomi Ve Oklüzyon Lokalizasyonu

Tüm 12 hastada hedef lezyon sağ anterior dolaşımdaydı. Sekiz hastada (%66,7) proksimal M1, 3 hastada (%25,0) proksimal M2 süperior dal ve 1 hastada (%8,3) proksimal A2 segment oklüzyonu mevcuttu. Dört hastada (%33,3) bovine ark anatomisi saptandı. Beş hastada (%41,7) çıkan aortada anevrizmatik dilatasyon bulunmakta olup ortalama maksimum çap 52 mm idi. Tüm hasta grubunda belirgin aortik ve/veya supra-aortik vasküler tortiyozite mevcuttu.

3.2. Teknik Ve Anjiyografik Sonuçlar

Direkt karotis erişimiyle tüm hastalarda trombektomi tamamlanabildi. Sekiz hastada (%66,7) mTICI 3 tam reperfüzyon, 4 hastada (%33,3) mTICI 2c tama yakın reperfüzyon elde edildi. Böylece mTICI 2c-3 reperfüzyon oranı %100 olarak gerçekleşti.

3.3. Güvenlik Ve Klinik Sonuçlar

Hiçbir hastada işlem sırasında majör hemorajik komplikasyon gelişmedi. Beş hastada (%41,7) takip görüntülemelerinde iskemik alan içinde klinik olarak önemsiz minör hemorajik transformasyon izlendi. Direkt karotis erişimine bağlı majör giriş yeri hematomu veya ponksiyon düzeyinde karotis diseksiyonu görülmedi. İşlem sonrası ultrasonografik değerlendirmede değerlendirilebilen karotis segmentlerinde akım devamlılığı mevcuttu.

Ortalama NIHSS skoru takipte 18'den 6'ya geriledi. Altı aylık klinik değerlendirmede 8 hastada (%66,7) fonksiyonel bağımsızlık (mRS 0-2) sağlandı. İki hastada (%16,7) mRS 3-5 ile kötü fonksiyonel sonuç izlendi. İki hasta (%16,7) yoğun bakım izlemi sırasında sepsis nedeniyle kaybedildi (mRS 6).

Tablo 1. Direkt Transkarotid Trombektomi Grubunun Temel Özellikleri

Değişken	Sonuç
Toplam mekanik trombektomi	1475
Direkt transkarotid erişim	12 (%0,81)
Ortalama yaş	76 yıl
Kadın / erkek	8 / 4
Başvuru NIHSS	18
Takip NIHSS	6
Sağ anterior dolaşım oklüzyonu	12/12 (%100)
Proksimal M1	8 (%66,7)
Proksimal M2 süperior dal	3 (%25,0)
Proksimal A2	1 (%8,3)
Bovine ark	4 (%33,3)
Çıkan aorta anevrizmatik dilatasyonu	5 (%41,7)
Ortalama maksimum aort çapı	52 mm
Belirgin vasküler tortiyozite	12/12 (%100)
Primer aspirasyon	6 (%50,0)
Stent-retriever yardımlı teknik	4 (%33,3)
Kombine teknik	2 (%16,7)
mTICI 3	8 (%66,7)
mTICI 2c	4 (%33,3)
mTICI 2c-3	12/12 (%100)
Minör hemorajik transformasyon	5 (%41,7)
Majör erişim yeri hematomu	0
Karotis diseksiyonu	0
6. ay mRS 0-2	8 (%66,7)
6. ay mRS 3-5	2 (%16,7)
Mortalite	2 (%16,7), sepsis

4. Tartışma

Bu tek merkezli serinin temel bulgusu, konvansiyonel erişim yollarının başarısız olduğu ve belirgin derecede zor vasküler anatomiye sahip hastalarda direkt transkarotid mekanik trombektomiyle tüm olgularda mTICI 2c-3 reperfüzyon elde edilmiş olmasıdır. Buna majör karotis erişim komplikasyonunun eşlik etmemesi ve altı ayda hastaların üçte ikisinin mRS 0-2 düzeyinde fonksiyonel bağımsızlığa ulaşması, uygun hasta seçimi ile standardize erişim ve kapama tekniğinin önemini göstermektedir.

Direkt karotis erişiminin mekanik trombektomide kullanım oranı literatürde düşüktür ve yöntem çoğunlukla kurtarıcı olarak uygulanmaktadır. CARE çalışmasında 28.149 mekanik trombektomi içinde 108 hastada (%0,39) direkt karotis erişimi kullanılmış; 77 hastada (%71,3) mTICI ≥2b reperfüzyon ve 28 hastada (%25,9) 90 günlük mRS 0-2 bildirilmiştir.[6] Bizim serimizde de 1475 işlemin yalnızca 12'sinde (%0,81) transkarotid erişim gerekmesi, yöntemin rutin değil, yüksek derecede seçilmiş anatomik koşullarda kullanılan bir kurtarıcı strateji olduğunu desteklemektedir.

Akpınar ve arkadaşlarının Turkish Interventional Neurology Database verilerinden bildirdiği seride 1126 mekanik trombektominin 25'inde direkt ana karotis ponksiyonu uygulanmış; başarılı kılıf yerleşimi sağlanan 21 hastada mTICI 2b-3 reperfüzyon oranı %86 ve 90 günlük mRS 0-2 oranı %38 olarak bildirilmiştir.[7] Çalışmada zaman içinde transkarotid erişime geçiş kararının hızlandığı ve erken geçişin önem taşıdığı vurgulanmıştır. Bizim serimizde mTICI 2c-3 oranının %100 olması, güncel trombektomi yaklaşımında yalnızca başarılı değil, yüksek dereceli reperfüzyonun hedeflenmesi açısından dikkat çekicidir.

Cord ve arkadaşları prohibitif vasküler erişime sahip 20 hastalık direkt karotis ponksiyonu grubunda 19 hastada başarılı karotis erişimi ve bunların 16'sında (%84) TICI 2b-3 reperfüzyon bildirmiştir. Bu seride dört boyun hematomu, iki akımı kısıtlamayan ana karotis diseksiyonu ve bir gecikmiş fatal karotis komplikasyonu görülmüştür.[8] Bu bulgular transkarotid yaklaşımın etkili olmasına karşın giriş yerinin yönetiminin yöntemin en önemli güvenlik bileşenlerinden biri olduğunu göstermektedir.

CARE çalışmasında direkt karotis ponksiyonuna atfedilen servikal komplikasyon oranı %18,5 olarak bildirilmiş; hemostatik kapama cihazı kullanılmaması daha yüksek komplikasyon riskiyle ilişkili bulunmuştur.[6] Bu gözlem, serimizde tüm hastalarda 8 F Angio-Seal kullanılması ve majör giriş yeri hematomu ya da diseksiyon görülmemesi açısından önemlidir. Bununla birlikte 12 hastalık örneklem büyüklüğümüz nedeniyle sıfır majör servikal komplikasyon oranı daha geniş popülasyonlara genellenmemelidir.

Zhong ve arkadaşlarının 2022 tarihli sistematik derleme ve meta-analizinde altı çalışmadaki 80 karotis erişim girişiminin 72'si (%90) başarılı olmuş; direkt karotis ponksiyonu hastaların %87'sinde başarısız femoral erişim sonrasında kurtarma yöntemi olarak kullanılmıştır. Başarılı rekanalizasyon oranı %76, 90 günlük mRS ≤2 oranı %28 ve servikal komplikasyon oranı %26,5 olarak bildirilmiştir.[9] Bu sonuçlarla karşılaştırıldığında serimizdeki %100 mTICI 2c-3 ve %66,7 altı aylık mRS 0-2 oranları olumludur; ancak hasta seçimi, takip süresi ve reperfüzyon eşiklerinin farklı olması nedeniyle doğrudan üstünlük çıkarımı yapılmamalıdır.

Serimizin anatomik özellikleri ayrıca dikkat çekicidir. Hastaların tamamında belirgin vasküler tortiyozite bulunması, üçte birinde bovine ark ve %41,7'sinde ortalama 52 mm çapında çıkan aort anevrizmatik dilatasyonu bulunması, konvansiyonel kateterizasyonun neden başarısız olduğunu açıklayan önemli anatomik faktörlerdir. Tüm hedef oklüzyonların sağ anterior dolaşımda olması da dikkat çekici bir gözlemdir. Küçük örneklem nedeniyle bunun tesadüfi olup olmadığı belirlenemez; ancak sağ karotis kateterizasyonunu güçleştiren ark geometrisi ve vasküler elongasyonun rolü daha geniş serilerde araştırılabilir.

Bir diğer önemli nokta erişim algoritmasıdır. Serimizde 10 hastada transkarotid ponksiyondan önce hem transfemoral hem de transradyal/transbrakiyal yollar denenmiştir. Her başarısız erişim girişimi reperfüzyona kadar geçen süreyi uzatma potansiyeline sahiptir. İşlem öncesi CTA'da ileri ark patolojisi, aort anevrizmatik dilatasyonu ve yaygın supra-aortik tortiyozitenin tanınması, bazı hastalarda alternatif erişim stratejisinin daha erken planlanmasını sağlayabilir. Direkt karotis ponksiyonunun devreye alınması için standart bir süre eşiği bulunmamakla birlikte, literatürde de zamanında geçişin önemi vurgulanmaktadır.[7,8]

Teknik açıdan ultrasonografi eşliğinde ana karotis ponksiyonu, damar duvarı ve çevre yapıların doğrudan değerlendirilmesini sağlayarak güvenliği artırabilir. Kısa 8 F kılıfın gereğinden fazla ilerletilmemesi servikal damarda mekanik travmayı azaltabilir. İşlem sonunda kapama cihazı kullanılması ise özellikle antitrombotik tedavi alan akut inme hastalarında uzun süreli manuel kompresyon ve boyun hematomu riskini azaltabilecek bir strateji olarak değerlendirilebilir.[6,8] Bununla birlikte Angio-Seal'in karotis arterde kullanımı femoral uygulamadan farklı anatomik koşullara sahiptir ve deneyimli operatörlerce, dikkatli hasta seçimiyle uygulanmalıdır.

Klinik sonuçlar açısından hastaların %66,7'sinde altıncı ayda mRS 0-2 elde edilmesi olumlu bir bulgudur. İki ölümün de doğrudan işlem veya karotis erişimine bağlı olmayıp yoğun bakım izlemi sırasında sepsis nedeniyle gerçekleşmiş olması, prosedürel güvenlik değerlendirmesi açısından ayrıca belirtilmelidir. Bununla birlikte başlangıç klinik şiddeti, ASPECTS, kollateral durum, semptom başlangıcı-reperfüzyon süreleri ve eşlik eden hastalıkların klinik sonuca katkısı bu seride ayrıntılı çok değişkenli analizle değerlendirilememiştir.

5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif ve tek merkezli tasarımı ile hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Direkt transkarotid erişim yalnızca konvansiyonel erişimin başarısız olduğu seçilmiş hastalarda kullanıldığından belirgin seçim yanlılığı bulunmaktadır. Kontrol grubu yoktur. Ayrıca femoral/radyal erişimden karotis ponksiyonuna geçiş süresi, ponksiyon-reperfüzyon süresi, toplam işlem süresi ve ilk geçiş başarısı gibi zaman ve performans ölçütlerinin standart biçimde analize eklenmesi çalışmayı güçlendirecektir. Altı aylık mRS değerlendirmesi klinik sonlanım açısından değerli olmakla birlikte literatürde sık kullanılan 90 günlük mRS ile doğrudan karşılaştırmayı sınırlandırmaktadır. Daha geniş ve çok merkezli prospektif çalışmalar, direkt transkarotid erişime geçiş için optimal hasta seçimini ve zamanlamayı belirlemek açısından gereklidir.

6. Sonuç

Direkt transkarotid erişim, transfemoral ve üst ekstremite erişim yollarının başarısız olduğu, ileri derecede kompleks aortik ve supra-aortik anatomiye sahip akut büyük damar oklüzyonlu seçilmiş hastalarda etkili bir kurtarıcı mekanik trombektomi stratejisi olabilir. Serimizde tüm hastalarda mTICI 2c-3 reperfüzyon sağlanmış, %66,7 oranında mTICI 3 elde edilmiş ve altı ayda hastaların %66,7'si fonksiyonel bağımsızlığa ulaşmıştır. Majör erişim yeri hematomu veya karotis diseksiyonu gözlenmemiştir. İşlem öncesi vasküler anatominin dikkatle değerlendirilmesi, başarısız konvansiyonel erişim girişimleriyle zaman kaybının sınırlandırılması, ultrasonografi eşliğinde ponksiyon ve güvenli giriş yeri kapatılması bu yaklaşımın temel unsurlarıdır.

Kaynaklar

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387(10029):1723-1731. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

2. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA. 2016;316(12):1279-1288. doi:10.1001/jama.2016.13647.

3. Scoco AN, Addepalli A, Zhu S, et al. Trans-carotid and trans-radial access for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cureus. 2020;12(6):e8875. doi:10.7759/cureus.8875.

4. Jadhav AP, Ribo M, Grandhi R, et al. Transcervical access in acute ischemic stroke. J Neurointerv Surg. 2014;6(9):652-657. doi:10.1136/neurintsurg-2013-010971.

5. Roche A, Griffin E, Looby S, et al. Direct carotid puncture for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. J Neurointerv Surg. 2019;11(7):647-652. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014586.

6. Dumas V, Kaesmacher J, Ognard J, et al. Carotid artery direct access for mechanical thrombectomy: the Carotid Artery Puncture Evaluation (CARE) study. J Neurointerv Surg. 2022;14(12):1180-1185. doi:10.1136/neurintsurg-2021-017935.

7. Akpinar CK, Gurkas E, Aykac O, Inanc Y, Giray S, Ozdemir AO. Direct common carotid artery puncture: rescue mechanical thrombectomy strategy in acute ischemic stroke. Neurointervention. 2020;15(2):60-66. doi:10.5469/neuroint.2020.00010.

8. Cord BJ, Kodali S, Strander S, et al. Direct carotid puncture for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients with prohibitive vascular access. J Neurosurg. 2021;135(1):53-63. doi:10.3171/2020.5.JNS192737.

9. Zhong AJ, Kamal H, Uddin A, et al. Transcarotid access for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis and systematic review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022;31(5):106428. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106428.

Presentation ID / Sunum No=105

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9440-0392

Akut Pulmoner Emboli Hastalarında Laktat/Albümin Oranının Kötü Klinik Sonlanımı Öngörmedeki Prognostik Performansı: 50 Yaş Altı Hastalarda Retrospektif Bir Çalışma

Dr. Remzi Çetinkaya[1]

[1]SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi
*Corresponding author: Remzi ÇETİNKAYA

Özet

Amaç: Bu çalışmada, 50 yaş altındaki akut pulmoner emboli (PE) hastalarında laktat/albümin oranının (LAR) kötü klinik sonlanımı öngörmedeki prognostik değerini ve sPESI ile diğer klinik-radyolojik parametrelere ek katkısını değerlendirmek amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Tek merkezli retrospektif çalışmaya, 1 Ocak–31 Aralık 2025 tarihleri arasında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile akut PE tanısı doğrulanan 18–49 yaş arası 112 hasta dahil edildi. Primer sonlanım; başlangıç değerlendirmesinden sonra gelişen hemodinamik instabilite, vazopressör gereksinimi, invaziv mekanik ventilasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon veya hastane içi ölümden en az birinin görülmesi olarak tanımlandı. LAR, başvuru laktat/albümin oranı olarak hesaplandı. Prognostik performans ROC analiziyle, LAR'ın sPESI'ye ek katkısı ise hiyerarşik lojistik regresyonla değerlendirildi. Bulgular: Hastaların 15'inde (%13,4) kötü klinik sonlanım gelişti. Bu grupta kalp hızı, şok indeksi, laktat, LAR ve RV/LV oranı daha yüksek; sistolik-diyastolik kan basıncı ve SpO_2 daha düşüktü (tümü $p<0,05$). Troponin yüksekliği, saddle PE, RV/LV ≥1 ve IVC reflüsü daha sık görüldü. ROC analizinde laktat (AUC=0,934) ve LAR (AUC=0,930) en yüksek performansı gösterdi; iki AUC arasında anlamlı fark yoktu (p=0,648). LAR için ≥0,437 eşik değerinde sensitivite %93,3, spesifite %81,4 bulundu. LAR'ın sPESI'ye eklenmesi model uyumunu anlamlı iyileştirdi ($\Delta\chi^2$=6,218; p=0,013). Nihai modelde LAR'daki her 0,1 birim artış kötü sonlanım odds'unda 2,2 kat artışla ilişkiliydi (OR=2,201; %95 GA: 1,114–4,349). Sonuç: LAR, genç akut PE hastalarında yüksek prognostik performans gösteren ve sPESI'ye ek bilgi sağlayabilecek kolay hesaplanabilir bir belirteçtir. Bulguların bağımsız kohortlarda doğrulanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Emboli, Laktat/Albümin Oranı, Spesı, Kötü Klinik Sonlanım, Prognoz

Giriş

Akut pulmoner emboli (PE), klinik seyri düşük riskli tablolardan hemodinamik kollaps ve ölüme kadar değişebilen, erken risk sınıflandırmasının tedavi ve izlem kararları açısından kritik önem taşıdığı bir kardiyovasküler acildir. PE tanısı sonrasında kısa dönem prognozun belirlenmesinde Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI), basitleştirilmiş PESI (sPESI) ve çeşitli klinik risk modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel geniş kapsamlı bir sistematik derlemede, sPESI ve PESI'nin akut PE'de en sık değerlendirilen prognostik modeller arasında olduğu; sağ ventrikül dilatasyonu veya disfonksiyonu,

miyokardiyal hasar ve hemodinamik bozulmayı yansıtan laboratuvar değişkenlerinin de kısa dönem prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [1].

Bununla birlikte, klinik risk skorları hastalığın altında yatan tüm biyolojik ve hemodinamik süreçleri doğrudan yansıtmayabilir. Bu nedenle son yıllarda PE risk sınıflamasında biyobelirteçlerin rolüne yönelik ilgi artmıştır. Troponin ve natriüretik peptitler sağ ventrikül miyokardiyal hasarı ve gerilimini yansıtırken, laktat doku hipoperfüzyonu hakkında ek bilgi sağlayabilmektedir. Güncel çalışmalar, özellikle klinik skorların biyobelirteçler ve görüntüleme bulgularıyla birlikte değerlendirilmesinin daha bütüncül bir risk sınıflamasına olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir [2]. Bu çerçevede, rutin laboratuvar parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilen yeni bileşik biyobelirteçlerin prognostik değerinin araştırılması önem kazanmaktadır.

Genç PE hastaları ayrıca farklı bir klinik fenotipe sahip olabilir. RIETE kayıt sisteminden yaklaşık 59 bin akut PE hastasının değerlendirildiği güncel bir çalışmada, genç hastalarda kronik hastalık yükünün daha düşük olduğu, semptomların ve biyobelirteç profilinin ileri yaş gruplarından farklılık gösterebildiği bildirilmiştir [3]. Yaş ve yaşla ilişkili komorbiditelerin daha az belirleyici olduğu bu popülasyonda, hemodinamik bozulma ve doku hipoperfüzyonunu daha doğrudan yansıtabilecek parametrelerin prognostik değerinin ayrıca araştırılması klinik açıdan önemlidir.

Laktat/albümin oranı (LAR), iki rutin ve kolay ulaşılabilir laboratuvar parametresinin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayan basit bir göstergedir. Ancak özellikle genç akut PE hastalarında LAR'ın kötü klinik sonlanımı öngörmedeki değeri ve sPESI gibi yerleşik klinik risk skorlarına sağlayabileceği ek katkı yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada, 50 yaş altındaki akut PE hastalarında LAR'ın kötü klinik sonlanımla ilişkisini ve prognostik performansını değerlendirmek; ayrıca LAR'ın laktat, sPESI, SpO_2, şok indeksi ve sağ ventrikül yüklenmesini gösteren radyolojik parametrelerle karşılaştırmalı değerini ortaya koymak amaçlandı.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut pulmoner emboli (PE) tanısı alan 50 yaş altındaki hastaların verileri kullanılarak tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel olarak yürütüldü. Çalışmaya 1 Ocak 2025 ile 31 Aralık 2025 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzerinde ve 50 yaşın altında olan, akut PE tanısı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile doğrulanan ve klinik, laboratuvar, radyolojik ve hastane içi sonlanım verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edildi. Temel klinik, laboratuvar, görüntüleme veya hastane içi sonlanım verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi gibi demografik özellikleri ile sigara kullanımı, obezite, kronik akciğer hastalığı, kalp yetersizliği, aktif kanser, yakın dönem cerrahi, immobilizasyon, önceki venöz tromboembolizm ve diğer PE risk faktörleri hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Klinik ve laboratuvar değişkenlerinin değerlendirilmesinde acil servisteki başlangıç değerlendirmesi sırasında elde edilen ilk değerler esas alındı. Başvuru sırasındaki kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum sayısı ve periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) kaydedildi. Şok indeksi, aynı başlangıç değerlendirmesinde kaydedilen kalp hızının sistolik kan basıncına bölünmesiyle hesaplandı. Laboratuvar değerlendirmesinde başvuru sırasında elde edilen ilk hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, C-reaktif protein, kreatinin, D-dimer, troponin, laktat ve albümin değerleri kullanıldı. Laktat/albümin oranı (LAR), başvuru laktat düzeyinin albümin düzeyine bölünmesiyle hesaplandı. Ayrıca her hasta için basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (sPESI) hesaplandı.

BTPA incelemelerinde bilateral PE ve saddle PE varlığı, sağ ventrikül (RV) ve sol ventrikül (LV) çapları, RV/LV oranı, inferior vena cava (IVC) kontrast reflüsü ve pulmoner infarkt varlığı kaydedildi. RV/LV oranının ≥ 1 olması sağ ventrikül dilatasyonu lehine kategorik bir değişken olarak ayrıca değerlendirildi.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, başlangıç değerlendirmesinden sonra hastane izlemi sırasında gelişen kötü klinik sonlanım olarak belirlendi. Kötü klinik sonlanım; yeni gelişen hemodinamik instabilite, vazopressör gereksinimi, invaziv mekanik ventilasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon veya hastane içi ölüm olaylarından en az birinin görülmesi olarak tanımlandı. Başvuru

sırasında mevcut olan hipotansiyon veya hemodinamik instabilite tek başına sonlanım olayı olarak kabul edilmedi. Bu hastalarda takip sırasında vazopressör gereksinimi, invaziv mekanik ventilasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon veya hastane içi ölüm gelişmesi kötü klinik sonlanım olarak değerlendirildi. Hastalar kötü klinik sonlanım gelişen ve gelişmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (25.–75. persentil), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde [n (%)] olarak sunuldu. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldı; beklenen hücre sayısının yetersiz olduğu 2×2 tablolarda Fisher exact testi tercih edildi.

LAR, laktat, sPESI, SpO_2, RV/LV oranı, şok indeksi ve RV çapının kötü klinik sonlanımı ayırt etmedeki performansı receiver operating characteristic (ROC) analizi ile değerlendirildi. AUC değerleri %95 güven aralıkları ile raporlandı. Optimal eşik değerleri, sensitivite ve spesifitenin birlikte en yüksek olduğu noktayı belirlemek amacıyla maksimum Youden indeksi kullanılarak hesaplandı. LAR ve laktatın diskriminatif performanslarının doğrudan karşılaştırılması amacıyla aynı hastalardan elde edilen iki ROC eğrisinin AUC değerleri eşleştirilmiş nonparametrik ROC alan karşılaştırması ile değerlendirildi.

LAR'ın sPESI'ye ek prognostik katkısını değerlendirmek amacıyla hiyerarşik lojistik regresyon analizi uygulandı. İlk blokta sPESI, ikinci blokta LAR modele dahil edildi ve LAR eklenmesiyle model uyumunda meydana gelen değişim likelihood-ratio ki-kare testi ile değerlendirildi. LAR, yorumlanabilir bir odds oranı elde etmek amacıyla 10 ile çarpılarak ölçeklendirildi ve OR değerleri LAR'daki her 0,1 birim artış için raporlandı. Model uyumu Hosmer–Lemeshow testi ile değerlendirildi. Kötü klinik sonlanım sayısının sınırlı olması nedeniyle sonuçlar temkinli olarak yorumlandı. Tüm analizlerde iki yönlü $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kötü klinik sonlanım durumuna göre hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Kötü klinik sonlanım gelişen hastalarda kalp hızı, şok indeksi, laktat, LAR ve RV/LV oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunurken; sistolik ve diyastolik kan basıncı ile SpO_2 değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. Özellikle LAR ve laktat düzeylerindeki artış ile RV/LV oranındaki yükselme dikkat çekiciydi. Buna karşılık yaş, D-dimer ve albümin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Kötü klinik sonlanım durumuna göre hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Kötü klinik sonlanım yok (n=97)	Kötü klinik sonlanım var (n=15)	p değeri
Yaş, yıl	40 (35–45,5)	41 (32–49)	0,218
Kalp hızı, atım/dk	92 (80–105,5)	117 (92–127)	**0,005**
Sistolik kan basıncı, mmHg	126 (113,5–138)	94 (85–120)	**0,001**
Diyastolik kan basıncı, mmHg	72 (64,5–82)	58 (56–76)	**0,007**
SpO_2, %	95 (92–97,5)	87 (84–90)	**<0,001**
Şok indeksi	0,75 (0,64–0,86)	1,24 (0,97–1,43)	**<0,001**
D-dimer	2244 (1554–3012)	2212 (1349–4399)	0,908
Laktat, mmol/L	1,50 ± 0,37	2,61 ± 0,70	**<0,001**

Albumin, g/dL	4,12 (3,90–4,30)	4,08 (3,87–4,16)	0,168
LAR	0,367 (0,303–0,424)	0,687 (0,501–0,789)	**<0,001**
RV/LV oranı	0,886 (0,771–0,971)	1,252 (1,076–1,350)	**<0,001**

Veriler**,** normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (25.–75. persentil**)** olarak sunulmuştur. Normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir**.** SpO_2, periferik oksijen satürasyonu; LAR, laktat/albümin oranı; RV, sağ ventrikül; LV, sol ventrikül.

Kötü klinik sonlanım durumuna göre kategorik klinik, risk faktörü ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Kötü klinik sonlanım gelişen hastalarda dispne, troponin yüksekliği, saddle PE, RV/LV oranının ≥1 olması ve IVC reflüsü anlamlı olarak daha sık saptandı. Özellikle troponin yüksekliği, RV/LV ≥1 ve IVC reflüsü kötü klinik sonlanım grubunda belirgin şekilde daha yüksek oranlarda izlendi. Erkek cinsiyet, obezite, göğüs ağrısı, senkop, bilateral PE ve pulmoner infarkt açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 2. Kötü klinik sonlanım durumuna göre kategorik klinik, risk faktörü ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	Kötü klinik sonlanım yok (n=97)	Kötü klinik sonlanım var (n=15)	p değeri
Erkek cinsiyet	46 (47,4)	10 (66,7)	0,165
Obezite	32 (33,0)	7 (46,7)	0,301
Dispne	67 (69,1)	15 (100,0)	0,010*
Göğüs ağrısı	56 (57,7)	6 (40,0)	0,199
Senkop	9 (9,3)	2 (13,3)	0,641*
Troponin yüksekliği	19 (19,6)	11 (73,3)	<0,001*
Bilateral PE	61 (62,9)	11 (73,3)	0,432
Saddle PE	4 (4,1)	4 (26,7)	0,011*
RV/LV ≥1	19 (19,6)	13 (86,7)	<0,001*
IVC reflüsü	11 (11,3)	11 (73,3)	<0,001*
Pulmoner infarkt	22 (22,7)	2 (13,3)	0,519*

Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi; beklenen hücre frekanslarının yetersiz olduğu 2×2 tablolarda Fisher exact testi kullanılmıştır. Fisher exact testi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kötü klinik sonlanımı öngörmede değerlendirilen parametrelerin ROC analiz sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. En yüksek diskriminatif performans laktat (AUC=0,934) ve LAR'da (AUC=0,930) saptandı. LAR için ≥0,437 eşik değerinde sensitivite %93,3 ve spesifite %81,4; laktat için ≥2,115 mmol/L eşik değerinde sensitivite %80,0 ve spesifite %93,8 bulundu. LAR ve laktat ROC eğrilerinin eşleştirilmiş karşılaştırılmasında AUC değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (AUC farkı=−0,004; %95 GA: −0,022–0,014; p=0,648). sPESI, SpO_2, RV/LV oranı, şok indeksi ve RV çapı da kötü klinik sonlanım açısından anlamlı diskriminatif performans gösterdi.

Tablo 3. Kötü klinik sonlanımı öngörmede ROC analizi

Değişken	AUC	%95 GA	Optimal cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Youden J	p

Laktat	0,934	0,868–1,000	≥2,115 mmol/L	80,0	93,8	0,738	<0,001
LAR	0,930	0,860–1,000	≥0,437	93,3	81,4	0,747	<0,001
sPESI	0,895	0,795–0,995	≥2	66,7	95,9	0,626	<0,001
SpO_2	0,838	0,704–0,973	≤90,5%	80,0	86,6	0,666	<0,001
RV/LV oranı	0,818	0,686–0,950	≥1,056	86,7	83,5	0,702	<0,001
Şok indeksi	0,799	0,633–0,966	≥0,965	80,0	84,5	0,645	<0,001
RV çapı	0,777	0,630–0,924	≥44,35 mm	73,3	79,4	0,527	0,001

Optimal cut-off değeri maksimum Youden indeksi (sensitivite + spesifite − 1) kullanılarak belirlenmiştir. SPSS cut-off'u 1,50 verdiği için sPESI tam sayı olduğundan klinik karşılığı sPESI ≥2'dir.

Kötü klinik sonlanımla ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi Tablo 4'te gösterilmiştir. Yalnızca sPESI'nin yer aldığı başlangıç modeline LAR'ın eklenmesi model uyumunda anlamlı iyileşme sağladı ($\Delta\chi^2$=6,218; df=1; p=0,013) ve Nagelkerke R^2 değeri 0,570'ten 0,639'a yükseldi. LAR eklendikten sonra, LAR'daki her 0,1 birim artış kötü klinik sonlanım odds'unda yaklaşık 2,2 kat artışla (OR=2,201; %95 GA: 1,114–4,349; p=0,023), sPESI'deki her 1 puan artış ise yaklaşık 3,7 kat artışla ilişkiliydi (OR=3,721; %95 GA: 1,070–12,943; p=0,039). Nihai modelde anlamlı uyumsuzluk saptanmadı (Hosmer–Lemeshow p=0,548).

Tablo 4. Kötü klinik sonlanım ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	B	SE	Wald	OR	%95 GA	p değeri
LAR, her 0,1 birim artış	0,789	0,347	5,155	2,201	1,114–4,349	0,023
sPESI, her 1 puan artış	1,314	0,636	4,270	3,721	1,070–12,943	0,039

Model özellikleri: Omnibus χ^2=47,917; p<0,001. Nagelkerke R^2=0,639. Hosmer–Lemeshow χ^2=6,900; p=0,548. LAR analizde 10 ile çarpılarak ölçeklendirilmiştir; dolayısıyla OR değeri LAR'daki her 0,1 birim artışı ifade etmektedir. Kötü klinik sonlanım sayısının sınırlı olması nedeniyle regresyon sonuçları temkinli olarak yorumlanmalıdır.

Tartışma

Bu çalışmada, 50 yaş altındaki akut pulmoner emboli hastalarında kötü klinik sonlanımın yalnızca klasik klinik risk göstergeleriyle değil, hemodinamik bozulmayı, doku hipoperfüzyonunu ve sağ ventrikül yüklenmesini yansıtan parametrelerle yakından ilişkili olduğu gösterildi. Çalışmanın temel bulgusu, laktat/albümin oranının (LAR) kötü klinik sonlanım gelişen hastalarda belirgin olarak yüksek olması ve tek başına güçlü bir diskriminatif performans göstermesidir. Ayrıca LAR'ın sPESI ile birlikte değerlendirildiğinde de kötü klinik sonlanımla anlamlı ilişkisini koruması, özellikle genç PE hastalarında klasik klinik skorlara ek biyobelirteçlerin potansiyel katkısını düşündürmektedir. Bu bulgu önemlidir; çünkü 50 yaş altındaki hastalarda yaşa ve ileri yaş komorbiditelerine dayalı risk skorlarının bazı bileşenleri doğal olarak daha az ayırt edici hale gelebilir. Güncel PE risk sınıflandırma yaklaşımı da klinik şiddet skorlarının tek başına kullanılmasından ziyade hemodinamik durum, kardiyak biyobelirteçler, laktat ve sağ ventrikül fonksiyonunun birlikte değerlendirilmesini önermektedir. Dolayısıyla sonuçlarımız, genç PE hastalarında erken kötüleşme riskinin çok parametreli değerlendirilmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir.

ROC analizinde laktat ve LAR kötü klinik sonlanımı ayırt etmede en güçlü performansı gösteren parametreler arasında yer alırken, sPESI de yüksek prognostik değer gösterdi. LAR ve laktatın AUC değerleri arasında anlamlı fark saptanmaması, LAR'ın laktata üstünlüğünü desteklememektedir. Bununla birlikte, hiyerarşik lojistik regresyon analizinde LAR'ın sPESI'ye eklenmesi model uyumunda anlamlı iyileşme sağlamış ve LAR nihai modelde kötü klinik sonlanımla anlamlı ilişkisini sürdürmüştür. Bu bulgu, LAR'ın laktatın alternatifi olmaktan ziyade klinik risk değerlendirmesini tamamlayabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Xu ve ark.'nın kritik PE hastalarında gerçekleştirdiği MIMIC-IV analizinde de yüksek LAR düzeylerinin kısa dönem mortaliteyle ilişkili olduğu ve klinik risk skorlarına ek prognostik katkı sağlayabileceği bildirilmiştir [4]. Benzer şekilde, daha yakın tarihli üç bağımsız kohortun değerlendirildiği bir çalışmada LAR'ın akut PE hastalarında prognostik değer taşıdığı, ancak sPESI'ye eklenmesinin ayırt edici performansta yalnızca sınırlı bir artış sağladığı gösterilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda LAR'ın güçlü prognostik performans göstermesi; yalnızca 50 yaş altındaki hastaların değerlendirilmesi, mortalite yerine hemodinamik bozulma ve ileri yaşam desteği gereksinimini de içeren kompozit bir kötü klinik sonlanım kullanılması ve örneklem büyüklüğünün daha sınırlı olmasıyla ilişkili olabilir. Bu nedenle bulgularımız, LAR'ın laktata veya sPESI'ye üstün olduğunu göstermekten ziyade, genç PE hastalarında mevcut risk değerlendirmesini tamamlayabilecek, kolay hesaplanabilir bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik değişkenler değerlendirildiğinde kötü klinik sonlanım gelişen hastalarda kalp hızının ve şok indeksinin daha yüksek, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile SpO_2'nin ise daha düşük olduğu görüldü. Aynı grupta laktat ve LAR değerlerinin belirgin şekilde yüksek olması, bu hastalarda subklinik veya belirgin doku hipoperfüzyonunun prognostik önemini desteklemektedir. Güncel 2026 AHA/ACC PE kılavuzunda da akut PE'de kısa dönem komplikasyon ve mortalite riskinin belirlenmesinde laktat ölçümünün kullanılması önerilmekte; özellikle normotansif hastalarda dahi artmış laktatın gizli hipoperfüzyonu gösterebileceği vurgulanmaktadır [6]. Çalışmamızda kötü klinik sonlanım grubunda RV/LV oranının 1,252'ye yükselmesi de hemodinamik bozulmanın sağ ventrikül üzerindeki etkisini destekleyen önemli bir bulgudur. Nitekim 2025 tarihli sistematik derlemede BTPA'da RV/LV oranının >1 olmasının akut PE'de sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermek için pratik ve prognostik değeri olan bir belirteç olduğu bildirilmiştir [7]. Genç ve yaşlı PE hastalarını karşılaştıran güncel bir çalışmada da düşük başvuru SpO_2'si ve artmış RV/LV oranının hastane içi mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [8]. Buna karşılık çalışmamızda D-dimer ve albümin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi, trombüs oluşumunu veya tek başına protein düzeyini yansıtan belirteçlerden ziyade dolaşım yetersizliği ve RV yüklenmesini yansıtan dinamik parametrelerin kısa dönem klinik kötüleşmede daha belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Kategorik bulgular açısından kötü klinik sonlanım gelişen hastalarda dispne, troponin yüksekliği, saddle PE, RV/LV ≥1 ve IVC reflüsünün anlamlı olarak daha sık görülmesi de aynı patofizyolojik çerçeveyi desteklemektedir. Özellikle troponin yüksekliğinin kötü sonlanım grubunda %73,3'e karşı %19,6 oranında görülmesi, akut PE'de RV miyokardiyal gerilimi ve hasarının klinik önemini göstermektedir. 2025 yılında yayımlanan geniş bir sistematik derleme ve meta-analizde yüksek troponin düzeylerinin hastane içi mortalite, 30 günlük mortalite, RV disfonksiyonu, hemodinamik instabilite ve yoğun bakım yatışıyla güçlü biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir [9]. Benzer şekilde RV/LV ≥1 oranının kötü sonlanım grubunda %86,7 ve IVC reflüsünün %73,3 düzeyinde bulunması, sağ kalp basınç yüklenmesinin güçlü radyolojik göstergeleri olarak değerlendirilebilir. IVC kontrast reflüsünün düşük kardiyak indeks ve daha ağır RV sistolik disfonksiyonuyla ilişkili olduğu yakın tarihli çalışmalarda gösterilmiş[10]; 2026 tarihli bir çalışmada da RV/LV artışı ve IVC reflüsü hastane içi ciddi advers olaylarla güçlü biçimde ilişkili bulunmuştur [11]. Saddle PE'nin kötü sonlanım grubunda daha sık bulunması da dikkate değer olmakla birlikte, bu bulgu daha temkinli yorumlanmalıdır. Güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz, santral PE'nin kısa dönem PE'ye bağlı kötüleşme veya ölüm riskini artırdığını, ancak tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkisinin daha zayıf olduğunu göstermiştir [12]. Bu nedenle anatomik trombüs lokalizasyonundan çok, troponin yüksekliği, RV/LV artışı, IVC reflüsü ve hemodinamik bozulma gibi **trombüsün sağ ventrikül üzerindeki fizyolojik etkisinin** prognostik açıdan daha belirleyici olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli ve retrospektif tasarım ile örneklem büyüklüğünün, özellikle de kötü klinik sonlanım sayısının sınırlı olması bulguların

genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca ROC analizinde belirlenen optimal eşik değerleri aynı kohortta türetilmiş olup bağımsız bir popülasyonda doğrulanmamıştır. Çalışmanın yalnızca 50 yaş altındaki hastaları kapsaması bu özel popülasyona ilişkin bilgi sağlaması açısından önemli olmakla birlikte, sonuçların daha ileri yaş gruplarına doğrudan genellenmesini sınırlandırmaktadır. Bunun yanında, tüm hastaların 50 yaş altında olması nedeniyle sPESI'nin ileri yaş bileşeninin bu kohortta değişkenlik göstermemesi, skorun genel PE popülasyonundaki prognostik performansıyla doğrudan karşılaştırılmasını kısıtlayabilir. Bu nedenle elde edilen bulguların daha geniş örneklemli, çok merkezli ve bağımsız kohortlarda doğrulanması gereklidir.

Kaynaklar

1. Jimenez D, Bikdeli B, Tapson V, et al. Systematic review of prognostic scores and individual predictor variables for short-term mortality after acute pulmonary embolism. Pulmonology. 2026;32(1):2703889. doi:10.1080/25310429.2026.2703889
2. Moini C, Lay P, Jochmans S, et al. Risk stratification in pulmonary embolism: the expanding role of biomarkers. Biomedicines. 2026;14(5):1046. doi:10.3390/biomedicines14051046
3. Jossein T, Mazzolai L, Lorenzo Hernández A, et al. Failure rate of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for adults 35 years or younger: findings from the RIETE Registry. Acad Emerg Med. 2025;32(4):414-425. doi:10.1111/acem.15046
4. Xu J, Wu S, Li H, Chen X, Zhou Y, Xu Y. Relationship between the lactate-to-albumin ratio and 28-day overall mortality in critically ill patients with pulmonary embolism: a retrospective analysis of the MIMIC-IV database. Clin Appl Thromb Hemost. 2025;31:10760296251366420. doi:10.1177/10760296251366420
5. An J, Liu P, Ji Y. Developing and validating a lactate-to-albumin ratio-enhanced score for mortality prediction in ICU patients with acute pulmonary embolism: a multi-cohort study. Front Med (Lausanne). 2026;13:1819790. doi:10.3389/fmed.2026.1819790
6. Creager MA, Barnes GD, Giri J, et al. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN guideline for the evaluation and management of acute pulmonary embolism in adults. J Am Coll Cardiol. 2026;87(13):1626-1710. doi:10.1016/j.jacc.2025.11.005
7. Hanmandlu A, Mannari A, Abidov A. Diagnostic and prognostic value of RV strain defined as RV/LV ratio on chest CT in acute pulmonary embolism: a systematic review. Echocardiography. 2025;42(3):e70107. doi:10.1111/echo.70107
8. Ekici A, Ekici M, İleri Ş, Çimen AB, Aslan H. Characteristics of PE in elderly and young patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2025;31:10760296251386034. doi:10.1177/10760296251386034
9. Elmewafy AT, Waller J, Alaguraja P, Desor K, Antoun I. The prognostic value of troponin in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2025;106(7):3899-3916. doi:10.1002/ccd.70243
10. Yuriditsky E, Zhang RS, Zhang P, et al. Inferior vena cava contrast reflux grade is associated with a reduced cardiac index in acute pulmonary embolism. Thromb Res. 2024;244:109177. doi:10.1016/j.thromres.2024.109177
11. Cinezan C, Rus CB, Venter AC, Cozma A. Prognostic value of CT-derived indicators of right-heart strain and thrombus burden for in-hospital adverse events in acute pulmonary embolism. Diagnostics (Basel). 2026;16(2):290. doi:10.3390/diagnostics16020290
12. Briceño W, Velasco JM, Castillo A, et al. Prevalence and prognostic relevance of central pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. Arch Bronconeumol. 2026;62(3):162-170. doi:10.1016/j.arbres.2025.11.002

Presentation ID / Sunum No=120

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7247-8164

Şiddetli Hipokalemi ve Hipertansiyonun Atlanan Nedeni: Meyan Kökü Tüketimi

Asst. Prof. Dr. Hasan Açık[1], Asst. Prof. Dr. Gülen Açık[2]

[1] İç Hastalıkları Kliniği, Tıp Fakültesi, Okan Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Tıp Fakültesi, Okan Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Giriş: Meyan kökünde bulunan glisirizik asit, 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimini baskılayarak kortizolün mineralokortikoid etkisini artırır. Bunun sonucunda hipertansiyon, renal potasyum kaybı ve metabolik alkaloz gelişebilir. Olgu: Bilinen kronik hastalığı olmayan 55 yaşındaki erkek hasta, üç gündür artan kas güçsüzlüğü, çarpıntı ve yürümede zorlanma yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Kan basıncı 170/95mmHg olarak ölçüldü. Elektrokardiyografide T dalgalarında düzleşme ve belirgin U dalgaları izlendi. Serum potasyumu 2,2 mmol/L, sodyumu 146 mmol/L, magnezyumu 1,9 mg/dL ve kreatinini 0,9 mg/dL idi. Venöz kan gazında pH 7,49 ve bikarbonat 34 mmol/L bulundu. Spot idrar potasyum/kreatinin oranının 29 mEq/g olması renal potasyum kaybını destekledi. Hasta diüretik veya laksatif kullanmıyordu. Ayrıntılı anamnezde reflü ve bağışıklık artırmak için yaklaşık iki haftadır her gün 750 ml meyan kökü şerbeti tükettiği öğrenildi. Bu bulgular meyan kökü tüketimine bağlı psödohiperaldosteronizm olarak değerlendirildi. Meyan kökü kesildi; potasyum replasmanı ve kısa süreli spironolaktonhh tedavisi uygulandı. Beşinci günde serum potasyumu 3,8 mmol/L'ye, kan basıncı 138/84 mmHg'ye geriledi. Bir ay sonraki kontrolde herhangi bir antihipertansif tedavi kullanmaksızın potasyum düzeyi ve kan basıncı normaldi. Sonuç: Hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz birlikteliğinde bitkisel ürün ve içecek tüketimi mutlaka sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meyan Kökü, Hipokalemi, Hipertansiyon, Psödohiperaldosteronizm

An Overlooked Cause of Severe Hypokalemia and Hypertensıon: Licorice Root Consumption

Abstract

Case: A 55-year-old man with no known chronic disease presented to the emergency department with a three-day history of progressive muscle weakness, palpitations, and difficulty walking. His blood pressure was 170/95 mmHg. Electrocardiography showed flattened T waves and prominent U waves. Laboratory tests revealed a serum potassium level of 2.2 mmol/L, sodium level of 146 mmol/L, magnesium level of 1.9 mg/dL, and creatinine level of 0.9 mg/dL. Venous blood gas analysis showed a pH of 7.49 and a bicarbonate level of 34 mmol/L. A spot urine potassium-to-creatinine ratio of 29 mEq/g

supported renal potassium wasting. The patient denied using diuretics or laxatives. Further questioning revealed that he had consumed approximately 750 mL of licorice root sherbet daily for the previous two weeks to relieve reflux symptoms and boost his immunity. Based on the clinical and laboratory findings, licorice-induced pseudohyperaldosteronism was considered. Licorice consumption was discontinued, potassium replacement was administered, and short-term spironolactone treatment was initiated. By the fifth day, his serum potassium level had increased to 3.8 mmol/L and his blood pressure had decreased to 138/84 mmHg. At the one-month follow-up, his serum potassium level and blood pressure remained within the normal ranges without antihypertensive treatment. Conclusion: In patients presenting with hypertension, hypokalemia, and metabolic alkalosis, the consumption of herbal products and beverages should always be specifically investigated.

Keywords: Licorice Root, Hypokalemia, Hypertension, Pseudohyperaldosteronism

Giriş

Meyan kökü (Glycyrrhiza glabra), geleneksel tıpta ve çeşitli gıda, şekerleme ve içeceklerin hazırlanmasında uzun süredir kullanılan bir bitkidir. Meyan kökünün başlıca aktif bileşenlerinden biri glisirizindir (glycyrrhizin/glycyrrhizic acid). Glisirizin içeren ürünlerin düzenli veya aşırı tüketimi kan basıncında artış, hipokalemi ve renin-aldosteron sisteminde baskılanma ile ilişkili bulunmuştur (1). Bu klinik tablo, mineralokortikoid fazlalığını taklit ettiği için meyan kökü ilişkili psödohiperaldosteronizm olarak adlandırılmaktadır (2,3).

Mekanizmanın temelinde renal 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11β-HSD2) enziminin inhibisyonu yer alır. Normal koşullarda 11β-HSD2, kortizolü kortizona dönüştürerek kortizolün mineralokortikoid reseptörünü aktive etmesini sınırlar. Meyan kökünden türeyen glisirretinik asit ve ilişkili metabolitler 11β-HSD2 aktivitesini azaltınca kortizol mineralokortikoid reseptörüne erişebilir. Bunun sonucunda distal nefronda sodyum tutulumu artar, potasyum ve hidrojen iyonu atılımı hızlanır; hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz gelişebilir (2-4).

Klinik olarak bu durum primer aldosteronizme benzese de patofizyoloji farklıdır. Sodyum tutulumu ve ekstrasellüler hacim genişlemesi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini negatif geri bildirim yoluyla baskılar. Bu nedenle meyan kökü ilişkili psödohiperaldosteronizmde tipik hormonal desen düşük renin ve düşük aldosteron düzeyleridir (2,4). Meyan toksisitesi hafif kan basıncı yükselmesinden ağır hipokalemi, kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz, pulmoner ödem ve yaşamı tehdit eden aritmilere kadar geniş bir klinik spektrumda görülebilir; bu nedenle ilaç öyküsüne ek olarak bitkisel ürün, şekerleme, çay ve geleneksel içecek tüketiminin sorgulanması önemlidir (3,5).

Penninkilampi ve arkadaşlarının 18 çalışma ve 337 katılımcıyı içeren sistematik derleme ve meta-analizinde, kronik glisirizik asit maruziyeti sistolik kan basıncında ortalama 5,45 mmHg, diyastolik kan basıncında 3,19 mmHg artış ve serum potasyumunda yaklaşık 0,33 mmol/L azalma ile ilişkili bulunmuştur. Aynı analizde plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeylerinde de baskılanma bildirilmiştir (1). Bu veriler, meyan içeren ürünlerin hipokalemik hipertansiyonun gözden kaçabilen nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir.

Vaka

Bilinen kronik hastalığı olmayan 55 yaşında erkek hasta, yaklaşık üç gündür giderek artan kas güçsüzlüğü, çarpıntı ve yürümede zorlanma yakınmaları ile başvurdu. Başvuru sırasında kan basıncı 170/95 mmHg olarak ölçüldü.

Laboratuvar incelemelerinde serum potasyum düzeyi 2,2 mmol/L, sodyum 146 mmol/L, magnezyum 1,9 mg/dL ve kreatinin 0,9 mg/dL olarak saptandı. Kan gazında pH 7,49 ve bikarbonat düzeyi 34 mmol/L idi. Bu bulgular belirgin hipokalemi ile birlikte metabolik alkalozu göstermekteydi.

Elektrokardiyografide hipokalemi ile uyumlu olarak T dalgalarında düzleşme ve belirgin U dalgaları izlendi. Spot idrar potasyum/kreatinin oranı 29 mEq/g bulundu. Hipokalemik bir hastada spot idrar potasyum/kreatinin oranının 13 mEq/g'nin üzerinde olması renal potasyum kaybını destekleyen bir bulgudur (6). Böylece hastadaki potasyum kaybının renal kaynaklı olduğu düşünüldü.

Hastanın diüretik veya laksatif kullanmadığı öğrenildi. Ayrıntılı anamnezde, reflü yakınmaları ve "bağışıklığı artırmak" amacıyla yaklaşık iki haftadır her gün yaklaşık 750 mL meyan kökü şerbeti tükettiği ortaya çıktı. Hipertansiyon, renal potasyum kaybı, metabolik alkaloz ve belirgin meyan kökü maruziyetinin bir arada bulunması nedeniyle klinik olarak meyan kökü ilişkili psödohiperaldosteronizm düşünüldü.

Meyan kökü tüketimi kesildi, potasyum replasmanı uygulandı ve kısa süreli spironolakton tedavisi verildi. Tedavinin beşinci gününde serum potasyum düzeyi 3,8 mmol/L'ye, kan basıncı ise 138/84 mmHg'ye geriledi. Bir aylık takipte serum potasyumunun ve kan basıncının normal olduğu ve antihipertansif tedaviye ihtiyaç kalmadığı görüldü.

Tartışma

Bu olguda hipertansiyon, ağır hipokalemi, metabolik alkaloz ve renal potasyum kaybının birlikte bulunması mineralokortikoid fazlalığı fenotipini düşündürmektedir. Hipokalemik hipertansiyon varlığında primer aldosteronizm, Cushing sendromu veya ektopik ACTH üretimi, Liddle sendromu, kalıtsal görünür mineralokortikoid fazlalığı (apparent mineralocorticoid excess, AME) ve meyan kökü gibi edinilmiş 11β-HSD2 inhibitörleri ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (2,4).

Primer aldosteronizmde renin baskılanmışken aldosteron uygunsuz biçimde yüksek veya baskılanmamıştır. Buna karşılık meyan kökü ilişkili psödohiperaldosteronizmde kortizol aracılı mineralokortikoid reseptör aktivasyonu sodyum tutulumu ve hacim genişlemesine yol açtığından hem renin hem de aldosteron genellikle baskılanır (2,4). Bu olguda renin ve aldosteron düzeyleri bildirilmemiştir. Bununla birlikte meyan kökü ilişkili psödohiperaldosteronizmde tipik olarak düşük renin ve düşük aldosteron düzeyleri beklenir (2,4,11). Mevcut olguda yoğun meyan maruziyetinin bulunması ve maruziyetin kesilmesinden sonra potasyum ile kan basıncının düzelmesi tanıyı güçlü biçimde desteklemektedir.

Literatürde farklı meyan ürünlerinin benzer klinik tablolara yol açtığı çok sayıda vaka bildirilmiştir. Falet ve arkadaşları, meyan içeren çayın yoğun tüketiminin ardından hipertansif acil gelişen bir olgu bildirmiştir (7). Bu vaka, meyanın yalnızca şekerleme veya farmasötik preparatlar yoluyla değil, içecek formunda da klinik açıdan önemli maruziyet oluşturabileceğini göstermesi açısından sunulan olgu ile benzerlik taşımaktadır.

McHugh ve arkadaşlarının bildirdiği 79 yaşındaki kadın hastada aşırı meyan tüketimi sonrasında serum potasyumu 2,2 mmol/L'ye düşmüş; hipertansiyon ve metabolik alkaloz gelişmiştir. Olguda başlangıçta potasyum replasmanına rağmen hipokalemi sürmüş, daha sonra kan basıncı 239/114 mmHg'ye yükselmiş ve akut pulmoner ödem ortaya çıkmıştır. Renin ve aldosteron düzeylerinin baskılı bulunması meyan ilişkili psödohiperaldosteronizm tanısını desteklemiş, meyan tüketiminin kesilmesiyle klinik tablo düzelmiştir (8). Bu olgudaki 2,2 mmol/L'lik serum potasyum düzeyi, sunulan vakadaki değerle dikkat çekici biçimde aynıdır.

Kwon ve arkadaşları, uzun süreli meyan tüketimi olan 79 yaşındaki bir erkek hastada serum potasyumunun 1,8 mmol/L'ye kadar düştüğü ağır hipokalemi vakasını bildirmiştir. Hastada hipertansiyon, metabolik alkaloz, renal potasyum kaybı ve baskılanmış renin-aldosteron sistemi meyan ilişkili psödohiperaldosteronizmi desteklemiş; meyanın kesilmesi ve potasyum replasmanı sonrasında elektrolit bozukluğu düzelmiştir (9). Bu vaka, klinik şiddetin yalnızca semptomların yoğunluğuna göre öngörülemeyeceğini ve ayrıntılı maruziyet öyküsünün tanı açısından kritik olduğunu göstermektedir.

Kontrollü çalışmalar da vaka bildirimlerini desteklemektedir. af Geijerstam ve arkadaşlarının 28 sağlıklı katılımcıyla gerçekleştirdiği randomize çapraz çalışmada, günlük 100 mg glisirizik asit içeren meyan tüketimi iki haftalık dönemde evde ölçülen sistolik kan basıncını anlamlı olarak artırmış ve renin ile aldosteron konsantrasyonlarını baskılamıştır (10). Bu bulgu, meyanın kardiyovasküler ve hormonal etkilerinin yalnızca çok yüksek ve uzun süreli maruziyetlerle sınırlı olmayabileceğini göstermektedir.

Sabbadin ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımladığı olgu serisinde de meyan ilişkili psödohiperaldosteronizmin hipertansiyon, hipokalemi ve baskılanmış renin-aldosteron sistemi ile ortaya çıkabildiği; klinik şiddetin yaş, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ürün, tüketim süresi, miktarı ve bireysel duyarlılığa göre değişebildiği vurgulanmıştır (11). Olgu serisi ayrıca meyanın kesilmesinin tedavinin

temelini oluşturduğunu, ancak bazı hastalarda potasyum replasmanı ve mineralokortikoid reseptör antagonisti gerekebildiğini göstermektedir (11).

Şiddetli hipokaleminin kardiyak etkileri klinik açıdan önemlidir. Hipokalemi T dalgalarında düzleşme, ST segmentinde değişiklikler ve U dalgalarının belirginleşmesi gibi elektrokardiyografik bulgulara yol açabilir; daha ağır vakalarda ventriküler aritmiler görülebilir (6). Sunulan olguda çarpıntı ile birlikte T dalgalarında düzleşme ve belirgin U dalgalarının bulunması, hipokaleminin yalnızca laboratuvar anomalisi olmadığını ve kardiyak açıdan klinik önem taşıdığını göstermektedir.

Tedavinin temelini meyan içeren ürünün tamamen kesilmesi oluşturur. Potasyum replasmanı hipokaleminin derecesine, semptomlara ve elektrokardiyografik bulgulara göre planlanmalıdır. Belirgin mineralokortikoid fenotipi olan hastalarda spironolakton gibi mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanılabilir (2,3,11). Meyan metabolitlerinin etkisi maruziyet kesildikten sonra hemen ortadan kalkmayabileceğinden serum potasyumu ve kan basıncı klinik düzelme sağlanana kadar izlenmelidir (2,3).

Sunulan olgunun literatürdeki örneklerle karşılaştırıldığında dikkat çekici yönü, meyanın geleneksel bir içecek olan şerbet formunda ve yaklaşık iki haftalık görece kısa süreli tüketim sonrasında belirgin klinik fenotip oluşturmasıdır. Yaklaşık 750 mL/gün tüketim sonrasında hipertansiyon, 2,2 mmol/L düzeyinde ağır hipokalemi, renal potasyum kaybı, metabolik alkaloz ve elektrokardiyografik değişikliklerin birlikte görülmesi, geleneksel ve bitkisel ürünlerin ayrıntılı ilaç ve beslenme anamnezinin bir parçası olarak sorgulanması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç

Bu olgudan çıkarılacak temel sonuç, hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz birlikteliğinde ayrıntılı beslenme ve bitkisel ürün öyküsünün mutlaka sorgulanması gerektiğidir. Meyan kökü şerbeti kullanımının ortaya çıkarılması ve tüketimin kesilmesi sonrasında potasyum ile kan basıncının düzelmesi, klinik anamnezin tanıdaki belirleyici rolünü göstermektedir.

Referanslar

1. Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Human Hypertension. 2017;31(11):699-707. doi:10.1038/jhh.2017.45.

2. Yoshino T, Shimada S, Homma M, Makino T, Mimura M, Watanabe K. Clinical risk factors of licorice-induced pseudoaldosteronism based on glycyrrhizin-metabolite concentrations: a narrative review. Frontiers in Nutrition. 2021;8:719197. doi:10.3389/fnut.2021.719197.

3. Ceccuzzi G, Rapino A, Perna B, et al. Liquorice toxicity: a comprehensive narrative review. Nutrients. 2023;15(18):3866. doi:10.3390/nu15183866.

4. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(6):2384-2392. doi:10.1210/jc.2003-030138.

5. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2012;3(4):125-138. doi:10.1177/2042018812454322.

6. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. Endocrine Connections. 2018;7(4):R135-R146. doi:10.1530/EC-18-0109.

7. Falet JP, Elkrief A, Green L. Hypertensive emergency induced by licorice tea. CMAJ. 2019;191(21):E581-E583. doi:10.1503/cmaj.180550.

8. McHugh J, Nagabathula R, Kyithar MP. A life-threatening case of pseudo-aldosteronism secondary to excessive liquorice ingestion. BMC Endocrine Disorders. 2021;21(1):158. doi:10.1186/s12902-021-00816-4.

9. Kwon YE, Oh DJ, Choi HM. Severe asymptomatic hypokalemia associated with prolonged licorice ingestion: a case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(30):e21094. doi:10.1097/MD.0000000000021094.

10. af Geijerstam P, Joelsson A, Rådholm K, et al. A low dose of daily licorice intake affects renin, aldosterone, and home blood pressure in a randomized crossover trial. American Journal of Clinical Nutrition. 2024;119(3):682-691. doi:10.1016/j.ajcnut.2024.01.011.

11. Sabbadin C, Graziani A, Bavaresco A, et al. Pseudohyperaldosteronism due to licorice: a practice-based learning from a case series. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(13):7454. doi:10.3390/ijms25137454.

Presentation ID / Sunum No=121

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: ORCID:0000-0003-4920-4752

Taksanlara Bağlı Hipersensitivite Reaksiyonlarında Hızlı İlaç Desensitizasyonunun Güvenliliği ve Klinik Sonuçları

Dr. Hazal Kayıkçı[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı

Özet

Giriş ve Amaç: Taksanlar, birçok solid malignitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ancak hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilen kemoterapötik ajanlardır. Hızlı ilaç desensitizasyonu, hipersensitivite gelişen hastalarda sorumlu ilacın yeniden uygulanmasına ve optimal onkolojik tedavinin sürdürülmesine olanak sağlayabilir. Bu çalışmada, taksan hipersensitivitesi nedeniyle hızlı ilaç desensitizasyonu uygulanan hastaların klinik özelliklerinin, indeks reaksiyonlarının ve desensitizasyon sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Taksan hipersensitivitesi nedeniyle hızlı ilaç desensitizasyonu uygulanan 8 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, malignite tipi, sorumlu taksan, indeks hipersensitivite reaksiyonunun klinik özellikleri, deri testi sonuçları, desensitizasyon protokolü, toplam desensitizasyon sayısı ve breakthrough reaksiyonlar kaydedildi. Reaksiyon şiddeti Brown sınıflamasına göre değerlendirildi. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 55.0 ± 10.9 yıl olup, 7'si (%87.5) kadındı. Tüm hastalarda solid tümör vardı; en sık kadın genital sistem tümörleri (%50.0) ve meme kanseri (%37.5) saptandı. Altı (%75.0) hastaya paklitaksel, iki (%25.0) hastaya dosetaksel desensitizasyonu uygulandı. İndeks reaksiyonların tamamı kemoterapi infüzyonu sırasında gelişti. Solunum sistemi tutulumu hastaların %75.0'inde, deri tutulumu %62.5'inde ve kardiyovasküler tutulum %50.0'sinde görüldü. Altı hastada (%75.0) anafilaksi mevcuttu ve tüm indeks reaksiyonlar Brown grade 2 olarak sınıflandırıldı. Deri testi uygulanan dört hastanın tamamında sonuç negatifti. İki hastada (%25.0) 12 basamaklı, altı hastada (%75.0) 16 basamaklı protokol kullanıldı. Toplam 27 hızlı ilaç desensitizasyonu gerçekleştirildi ve 26'sı (%96.3) breakthrough reaksiyon olmaksızın tamamlandı. Yalnızca bir hastada breakthrough reaksiyon gelişti; hasta bazında oran %12.5, işlem bazında ise %3.7 idi. Reaksiyon Brown grade 2 şiddetinde, solunum ve kardiyovasküler sistem tutulumu ile seyretti. Sonuç: Bu çalışmada, hızlı ilaç desensitizasyonunun taksan hipersensitivitesi olan hastaların çoğunda tedavinin sürdürülmesine olanak sağladığı ve breakthrough reaksiyon oranının düşük olduğu gösterilmiştir. Bulgular, taksanlara bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında hızlı ilaç desensitizasyonunun klinik pratikte uygulanabilir olduğunu ve düşük breakthrough reaksiyon oranı ile gerçekleştirilebildiğini desteklemektedir. Bununla birlikte, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sonuçların daha geniş hasta serilerinde doğrulanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Taksan; Hipersensitivite; Hızlı İlaç Desensitizasyonu; Breakthrough Reaksiyon; Anafilaksi

Safety and Clinical Outcomes of Rapid Drug Desensitization for Taxane Hypersensitivity Reactions

Abstract

Background and Objective: Taxanes are chemotherapeutic agents widely used in the treatment of various solid malignancies but may cause hypersensitivity reactions. Rapid drug desensitization enables the re-administration of the culprit drug in patients who develop hypersensitivity and may allow continuation of optimal oncologic therapy. This study aimed to evaluate the clinical characteristics, index reactions, and desensitization outcomes of patients who underwent rapid drug desensitization for taxane hypersensitivity. Materials and Methods: Eight patients who underwent rapid drug desensitization for taxane hypersensitivity were retrospectively evaluated. Demographic characteristics, comorbidities, type of malignancy, culprit taxane, clinical characteristics of the index hypersensitivity reaction, skin test results, desensitization protocol, total number of desensitization procedures, and breakthrough reactions were recorded. Reaction severity was assessed according to the Brown classification. Results: The mean age of the patients was 55.0 ± 10.9 years, and seven (87.5%) were female. All patients had solid tumors; the most common were female genital tract malignancies (50.0%) and breast cancer (37.5%). Six patients (75.0%) underwent desensitization to paclitaxel and two (25.0%) to docetaxel. All index reactions occurred during chemotherapy infusion. Respiratory, cutaneous, and cardiovascular involvement was observed in 75.0%, 62.5%, and 50.0% of patients, respectively. Anaphylaxis occurred in six patients (75.0%), and all index reactions were classified as Brown grade 2. Skin testing was negative in all four patients who underwent testing. A 12-step protocol was used in two patients (25.0%), while a 16-step protocol was used in six (75.0%). A total of 27 rapid drug desensitization procedures were performed, of which 26 (96.3%) were completed without a breakthrough reaction. Only one patient experienced a breakthrough reaction, corresponding to a patient-based rate of 12.5% and a procedure-based rate of 3.7%. The breakthrough reaction was Brown grade 2 and involved the respiratory and cardiovascular systems. Conclusion: In this study, rapid drug desensitization allowed continuation of treatment in most patients with taxane hypersensitivity and was associated with a low rate of breakthrough reactions. These findings support rapid drug desensitization as a feasible approach for taxane-induced hypersensitivity reactions, with a low breakthrough reaction rate in clinical practice. However, given the small sample size, these findings should be confirmed in larger patient cohorts.

Keywords: Taxane; Hypersensitivity; Rapid Drug Desensitization; Breakthrough Reaction; Anaphylaxis.

Giriş ve Amaç: Taksanlar, birçok solid malignitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ancak hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilen kemoterapötik ajanlardır. Hızlı ilaç desensitizasyonu, hipersensitivite gelişen hastalarda sorumlu ilacın yeniden uygulanmasına ve optimal onkolojik tedavinin sürdürülmesine olanak sağlayabilir. Taksan hipersensitivitesi nedeniyle hızlı ilaç desensitizasyonu uygulanan hastaların klinik özelliklerinin, indeks reaksiyonlarının ve desensitizasyon sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Taksan hipersensitivitesi nedeniyle hızlı ilaç desensitizasyonu uygulanan sekiz hastadan oluşan retrospektif olgu serisi değerlendirildi. Demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, malignite tipi, sorumlu taksan, indeks hipersensitivite reaksiyonunun klinik özellikleri, deri testi sonuçları, desensitizasyon protokolü, toplam desensitizasyon sayısı ve breakthrough reaksiyonlar kaydedildi. Reaksiyon şiddeti Brown sınıflamasına göre değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 55.0 ± 10.9 yıl olup, 7'si (%87.5) kadındı. Tüm hastalarda solid tümör vardı; en sık kadın genital sistem tümörleri (%50.0) ve meme kanseri (%37.5) saptandı. Altı (%75.0) hastaya paklitaksel, iki (%25.0) hastaya dosetaksel desensitizasyonu uygulandı. İndeks reaksiyonların tamamı kemoterapi infüzyonu sırasında gelişti. Solunum sistemi tutulumu hastaların %75.0'inde, deri tutulumu %62.5'inde ve kardiyovasküler tutulum %50.0'sinde görüldü. Altı hastada (%75.0) indeks reaksiyon anafilaksi kriterlerini karşılıyordu. Tüm indeks reaksiyonlar Brown sınıflamasına göre grade 2 şiddetindeydi. Deri testi uygulanan dört hastanın tamamında sonuç negatifti. İki hastada (%25.0) 12 basamaklı, altı hastada (%75.0) 16 basamaklı protokol kullanıldı. Toplam 27 hızlı ilaç desensitizasyonu gerçekleştirildi ve 26'sı (%96.3) breakthrough reaksiyon olmaksızın tamamlandı. Yalnızca bir hastada breakthrough reaksiyon gelişti; hasta bazında oran %12.5, işlem bazında ise %3.7 idi. Reaksiyon Brown grade 2 şiddetinde, solunum ve kardiyovasküler sistem tutulumu ile seyretti.

Sonuç: Bu retrospektif olgu serisinde, taksan hipersensitivitesi olan hastalarda hızlı ilaç desensitizasyonunun çoğu hastada tedavinin sürdürülmesine olanak sağladığı ve düşük breakthrough reaksiyon oranı ile uygulanabildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle bulguların daha geniş hasta serilerinde doğrulanması gereklidir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken, n (%)	**Toplam (n=8)**
Yaş, yıl, ortalama ± SS	55.0 ± 10.9
Kadın cinsiyet	7 (87.5)
BKİ, kg/m², ortalama ± SS	27.85 ± 6.75
Obezite	4 (50.0)
Başka ilaç alerjisi öyküsü	1 (12.5)
Atopi öyküsü	2 (25.0)
Astım	0 (0)
Hipertansiyon	1 (12.5)
Kardiyovasküler hastalık	1 (12.5)
Sigara öyküsü	1 (12.5)
Ailede ilaç alerjisi öyküsü	1 (12.5)
Malignite tipi	
Solid malignite Kadın genital sistem tümörü Meme tümörü Baş-boyun tümörü	8 (100) 4 (50.0) 3 (37.5) 1 (12.5)
Kombinasyon kemoterapisi, n (%)	8 (100)
Desensitizasyon uygulanan taksan	
Paklitaksel Dosetaksel	6 (75.0) 2 (25.0)

SS: standart sapma; **BKİ:** beden kitle indeksi

Tablo 2. İndeks aşırı duyarlılık reaksiyonu ve desensitizasyon özellikleri

Değişken, n (%)	Toplam (n=8)
İndeks reaksiyon özellikleri	
Reaksiyon zamanı, dk, medyan (ÇAA)	7.5 (3–30)
Reaksiyonun geliştiği siklus, medyan (ÇAA)	1.5 (1–2.75)
İndeks reaksiyon dozu, mg, medyan (ÇAA)	275 (142.5–301.3)
Deri tutulumu	5 (62.5)
Solunum sistemi tutulumu	6 (75.0)
Kardiyovasküler tutulum	4 (50.0)
Gastrointestinal tutulum	3 (37.5)
Bel/sırt ağrısı	2 (25.0)
Nörolojik tutulum	1 (12.5)
Ateş	0 (0)
Deri testleri (n=4)	
DPT pozitif IDT pozitif	0 (0) 0 (0)
Desensitizasyon özellikleri	
12 basamaklı protokol 16 basamaklı protokol	2 (25.0) 6 (75.0)
Hasta başına toplam desensitizasyon sayısı, medyan (ÇAA)	3.0 (1.75–4)
Toplam desensitizasyon sayısı	27
Breakthrough reaksiyon gelişen hasta sayısı	1 (12.5)
Breakthrough reaksiyon oranı	1/27 (3.7)

ÇAA: Çeyrekler arası aralık; **DPT:** Deri prick test; **İDT:** İntradermal test

Tablo 3. Breakthrough reaksiyonun klinik özellikleri

Değişken	n (%)

Breakthrough reaksiyon gelişen hasta	1/8 (12.5)
Tüm desensitizasyonlar içinde breakthrough oranı	1/27 (3.7)
Reaksiyonun geliştiği desensitizasyon	1. desensitizasyon
Reaksiyon zamanı	45 dk
Reaksiyonun geliştiği basamak	3. basamak
Brown şiddeti	Grade 2 (orta)
Reaksiyonun düzelme süresi	30 dk
İlgili desensitizasyonun tamamlanabilmesi	Hayır

Presentation ID / Sunum No=131

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5209-5564

65 Yaş ve Üzeri Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Eritrosit Transfüzyon Gereksiniminin Öngörülmesinde Başvuru Laktat, Albümin ve Üre Düzeylerinin Değeri

Exp. Dr. Şilan Göger Ülgüt[1]

[1]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Özet

Amaç: Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, ileri yaş grubunda önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Eritrosit transfüzyon gereksiniminin erken dönemde öngörülmesi hasta yönetimi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, 65 yaş ve üzeri GİS kanamalı hastalarda başvuru laktat, albümin ve üre düzeylerinin eritrosit transfüzyon gereksinimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmaya GİS kanaması tanısıyla başvuran 65 yaş ve üzeri 262 hasta dahil edildi. Hastalar eritrosit transfüzyonu alan ve almayan gruplara ayrıldı. Başvuru laktat, albümin ve üre düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Parametrelerin transfüzyon gereksinimini öngörme performansı ROC analizi ile değerlendirildi. Ayrıca üç parametrenin bağımsız etkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Destekleyici analiz olarak yüksek transfüzyon gereksinimi ≥3 ünite eritrosit transfüzyonu olarak değerlendirildi. Bulgular: Hastaların 223'ü (%85,1) eritrosit transfüzyonu alırken, 39'u (%14,9) transfüzyon almadı. Transfüzyon alan hastalarda laktat düzeyi daha yüksek [1,93 (1,20–2,80) ve 1,60 (1,15–2,00); p=0,032], albümin düzeyi daha düşük bulundu [2,80 (2,33–3,12) ve 3,03 (2,67–3,49); p=0,002]. Üre düzeyi transfüzyon alan grupta daha yüksek olmakla birlikte sınırda anlamlıydı (p=0,050). Üç parametrenin birlikte değerlendirildiği modelin AUC değeri 0,683 bulundu. Çok değişkenli analizde albümin transfüzyon gereksinimi ile bağımsız olarak ilişkiliydi (OR: 0,373; %95 GA: 0,188–0,743; p=0,005). ≥3 ünite transfüzyon gereksiniminde laktat ve albümin bağımsız olarak anlamlı bulundu. Sonuç: Başvuru laktat yüksekliği ve albümin düşüklüğü, 65 yaş ve üzeri GİS kanamalı hastalarda eritrosit transfüzyon gereksinimi ile ilişkilidir. Bu kolay ulaşılabilir parametrelerin birlikte değerlendirilmesi erken risk değerlendirmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal Sistem Kanaması, Eritrosit Transfüzyonu, Laktat, Albümin, Yaşlı Hasta

The Value of Admission Lactate, Albumin, and Urea Levels in Predicting Red Blood Cell Transfusion Requirement in Patients Aged 65 Years and Older With Gastrointestinal Bleeding

Abstract

Objective: Gastrointestinal (GI) bleeding is an important cause of morbidity and mortality in older adults. Early prediction of red blood cell transfusion requirement may contribute to patient management. This study aimed to evaluate the association of admission lactate, albumin, and urea levels with red blood cell transfusion requirement in patients aged 65 years and older presenting with GI bleeding. Materials and Methods: This retrospective study included 262 patients aged 65 years and older who presented with GI bleeding. Patients were divided into transfusion and non-transfusion groups. Admission lactate, albumin, and urea levels were compared between groups. The predictive performance of these parameters for transfusion requirement was evaluated using receiver operating characteristic analysis. Multivariable logistic regression analysis was performed to assess their independent associations. As a supportive analysis, high transfusion requirement was defined as receiving ≥3 units of red blood cells. Results: Of the 262 patients, 223 (85.1%) received red blood cell transfusion. Lactate levels were significantly higher and albumin levels were significantly lower in the transfusion group (p=0.032 and p=0.002, respectively). Urea levels were higher in the transfusion group, with borderline statistical significance (p=0.050). The combined model including lactate, albumin, and urea demonstrated an AUC of 0.683. In multivariable analysis, albumin was independently associated with transfusion requirement (OR: 0.373, 95% CI: 0.188–0.743; p=0.005). In the analysis of high transfusion requirement, lactate and albumin remained independently associated with receiving ≥3 units. Conclusion: Elevated admission lactate and lower albumin levels are associated with red blood cell transfusion requirement in older patients with GI bleeding. Combined evaluation of these readily available parameters may contribute to early risk assessment.

Keywords: Gastrointestinal Bleeding, Red Blood Cell Transfusion, Lactate, Albumin, Older Adults

1. GİRİŞ

Üst gastrointestinal sistem kanaması, acil değerlendirme ve tedavi gerektiren, klinik seyri hastadan hastaya belirgin biçimde değişebilen önemli bir klinik tablodur. [1]

Güncel kılavuzlar, başvuru sırasında risk sınıflandırmasının yapılmasını ve uygun hastalarda klinik kararların risk değerlendirmesi ile desteklenmesini önermektedir. [1]

İleri yaşta komorbidite yükünün ve çoklu ilaç kullanımının daha fazla olması, üst gastrointestinal sistem kanamasının yönetimini daha karmaşık hale getirebilir. [9]

Glasgow-Blatchford skoru, hemoglobin ve üre gibi laboratuvar değişkenleri ile klinik bulguları kullanarak tedavi gereksinimini öngörmek amacıyla geliştirilmiştir. [2]

Rockall skoru ise yaş, şok, komorbidite ve endoskopik özellikleri temel alan prognostik bir değerlendirme aracıdır. [3]

AIMS65 skoru; albümin, INR, mental durum, sistolik kan basıncı ve 65 yaş ve üzeri olma bileşenlerinden oluşmakta olup başlangıçta özellikle hastane içi mortalite ve diğer klinik sonuçların öngörülmesi amacıyla geliştirilmiştir. [4]

Risk skorlarının yaşlı hastalarda farklı klinik sonuçları öngörme performansları değişkenlik gösterebilir. Yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada Glasgow-Blatchford skorunun kan transfüzyonu gereksinimini öngörmede Rockall ve AIMS65 skorlarından daha başarılı olduğu bildirilmiştir. [10]

Laktat, doku hipoperfüzyonu ve fizyolojik stresin bir göstergesi olarak üst gastrointestinal sistem kanamasında prognozla ilişkilendirilmiştir. [5]

Üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda yapılan sistematik derleme ve meta-analizde yüksek laktat düzeyinin eritrosit transfüzyonu gereksinimi dahil olmak üzere olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. [6]

Albümin yalnızca beslenme durumunu yansıtan bir belirteç değildir; yaşlı hastalarda komorbidite yükü ve fizyolojik rezerv ile ilişkili olabilecek prognostik bilgi de sağlayabilir. Yaşlı varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda düşük albümin düzeyinin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. [7]

Bu çalışmada 65 yaş ve üzerindeki üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda başvuru laktat, albümin ve üre düzeylerinin eritrosit transfüzyon gereksinimi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca bu biyobelirteçlerin ayırt edici performansını hemoglobin ve mevcut risk skorları ile karşılaştırdık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma tasarımı ve hasta seçimi

Bu retrospektif, tek merkezli çalışma, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine 1 Ocak 2025 ile 31 Aralık 2025 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle başvuran 65 yaş ve üzerindeki hastalarda gerçekleştirildi. Üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı, klinik başvuru bulguları ve hastane kayıtları temel alınarak değerlendirildi. Yinelenen kayıtlar ile eksik, şüpheli veya yanlış kodlanmış veriler çalışma dışı bırakıldı. Nihai analiz 262 hasta üzerinden yapıldı.

2.2. Değişkenler ve sonlanım

Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri ile diabetes mellitus, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı ve malignite varlığı kaydedildi. Melena, hematemez, hematokezya ve senkop başvuru bulguları olarak değerlendirildi. Warfarin, asetilsalisilik asit, klopidogrel ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımları kaydedildi.

Başvuru vital bulguları sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızını içeriyordu. Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, laktat, INR, üre, kreatinin ve albümin değerleri kullanıldı. Glasgow-Blatchford skoru, özgün tanımlamasına uygun olarak başvuru verilerinden hesaplandı. [2]

Rockall ve AIMS65 skorları mevcut klinik veriler kullanılarak değerlendirildi. [3,4]

Primer sonlanım eritrosit transfüzyonu uygulanması olarak tanımlandı. Hastalar transfüzyon alan ve almayan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

2.3. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri değerlendirildi ve sonuçlar medyan ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Transfüzyon alan ve almayan grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenler için uygun olduğunda Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Hemoglobin, laktat, albümin, üre ve risk skorlarının eritrosit transfüzyon gereksinimini ayırt etme performansı ROC eğrisi analizi ve eğri altında kalan alan ile değerlendirildi. Kesim noktaları Youden indeksi kullanılarak belirlendi ve %95 güven aralıkları yeniden örnekleme yöntemiyle hesaplandı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet, laktat, albümin ve üre değişkenlerini içeren Model 1 oluşturuldu. Sonuçlar olasılık oranı ve %95 güven aralığı ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Demografik, klinik ve ilaç kullanım özellikleri

Çalışmaya toplam 262 hasta dahil edildi. Hastaların 223'ü (%85,1) eritrosit transfüzyonu alırken 39'u (%14,9) transfüzyon almadı. Transfüzyon alan ve almayan gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı. Kadın ve erkek cinsiyet dağılımı da gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi.

Komorbiditeler değerlendirildiğinde koroner arter hastalığı transfüzyon alan grupta daha sık görüldü (p=0,028). Diğer komorbiditeler, başvuru bulguları ve değerlendirilen ilaç kullanımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Transfüzyon durumuna göre demografik, klinik ve ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Transfüzyon yok (n=39)	Transfüzyon var (n=223)	p
Yaş, yıl, medyan (çeyrekler arası aralık)	74,00 (70,00–79,50)	77,00 (71,00–83,00)	0,129
Cinsiyet, n (%)			0,082
— Kadın	12 (30,8)	102 (45,7)	
— Erkek	27 (69,2)	121 (54,3)	
Diabetes mellitus, n (%)	11 (28,2)	79 (35,4)	0,381
Hipertansiyon, n (%)	18 (46,2)	136 (61,0)	0,083
Serebrovasküler hastalık, n (%)	4 (10,3)	36 (16,1)	0,346
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	7 (17,9)	57 (25,6)	0,307
Koroner arter hastalığı, n (%)	7 (17,9)	80 (35,9)	0,028
Malignite, n (%)	3 (7,7)	26 (11,7)	0,589*
Melena, n (%)	23 (59,0)	141 (63,2)	0,612
Hematemez, n (%)	29 (74,4)	143 (64,1)	0,214
Hematokezya, n (%)	0 (0,0)	2 (0,9)	1,000*
Senkop, n (%)	2 (5,1)	8 (3,6)	0,647*
Warfarin kullanımı, n (%)	3 (7,7)	14 (6,3)	0,725*
ASA kullanımı, n (%)	14 (35,9)	99 (44,4)	0,323
Klopidogrel kullanımı, n (%)	3 (7,7)	23 (10,3)	0,777*
NSAİİ kullanımı, n (%)	11 (28,2)	46 (20,6)	0,290

Kısaltmalar: ASA: asetilsalisilik asit; NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

Dipnot: Sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, beklenen hücre değerinin ≥5 olduğu durumlarda Pearson ki-kare testi ile; en az bir hücrede beklenen değerin <5 olduğu durumlarda (*) Fisher'in kesin testi ile karşılaştırılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.2. Başvuru vital bulguları, laboratuvar değerleri ve risk skorları

Transfüzyon alan hastalarda diyastolik kan basıncı daha düşüktü (p=0,019). Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri transfüzyon alan grupta belirgin olarak daha düşüktü (her ikisi için p<0,001).

Laktat düzeyi transfüzyon alan grupta daha yüksek (p=0,032), albümin düzeyi ise daha düşük bulundu (p=0,002). Üre düzeyi transfüzyon alan grupta daha yüksek olmakla birlikte fark sınırda anlamlıydı (p=0,050).

Glasgow-Blatchford, Rockall ve AIMS65 skorlarının tamamı transfüzyon alan grupta daha yüksekti (sırasıyla p<0,001, p=0,002 ve p=0,006) (Tablo 2).

Tablo 2. Transfüzyon durumuna göre başvuru vital bulguları, laboratuvar değerleri ve risk skorlarının karşılaştırılması

Değişken	Transfüzyon yok (n=39)	Transfüzyon var (n=223)	p
Sistolik kan basıncı, mmHg	120,00 (105,00–130,00)	110,00 (99,00–129,00)	0,155
Diyastolik kan basıncı, mmHg	70,00 (61,00–80,00)	65,00 (60,00–71,00)	0,019
Kalp hızı, /dk	95,00 (79,00–108,50)	101,00 (84,50–120,50)	0,144
Hemoglobin, g/dL	11,70 (10,20–12,88)	8,00 (6,33–9,13)	<0,001
Hematokrit, %	35,40 (32,60–38,23)	24,60 (19,69–28,17)	<0,001
Lökosit, ×10⁹/L	9,38 (7,85–13,03)	10,28 (7,88–14,72)	0,425
Trombosit, ×10⁹/L	203,00 (147,70–270,45)	210,00 (160,85–274,00)	0,429
Laktat, mmol/L	1,60 (1,15–2,00)	1,93 (1,20–2,80)	0,032
INR	1,10 (1,04–1,31)	1,14 (1,01–1,37)	0,666
Üre, mg/dL	70,00 (53,00–132,50)	93,00 (64,00–143,50)	0,050
Kreatinin, mg/dL	0,98 (0,77–1,42)	1,09 (0,79–1,86)	0,302
Albümin, g/dL	3,03 (2,67–3,49)	2,80 (2,33–3,12)	0,002
GBS	8,00 (7,00–11,50)	13,00 (11,00–15,00)	<0,001
Rockall toplam	5,00 (3,00–6,00)	6,00 (5,00–7,00)	0,002
AIMS65	2,00 (1,00–2,00)	2,00 (1,00–3,00)	0,006

Kısaltmalar: INR: uluslararası normalleştirilmiş oran; GBS: Glasgow-Blatchford Skoru; AIMS65: albümin, INR, mental durum, sistolik kan basıncı ve 65 yaş ve üzeri olma bileşenlerinden oluşan skor.

Dipnot: Sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm değişkenler için geçerli gözlem sayısı transfüzyon almayan grupta n=39, transfüzyon alan grupta n=223'tür. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.3. ROC eğrisi analizi

ROC analizinde eritrosit transfüzyon gereksinimini ayırt etmede en yüksek AUC hemoglobinde saptandı (0,878; %95 GA 0,804–0,940). Glasgow-Blatchford skoru ikinci en yüksek performansı gösterdi (AUC 0,797; %95 GA 0,703–0,881).

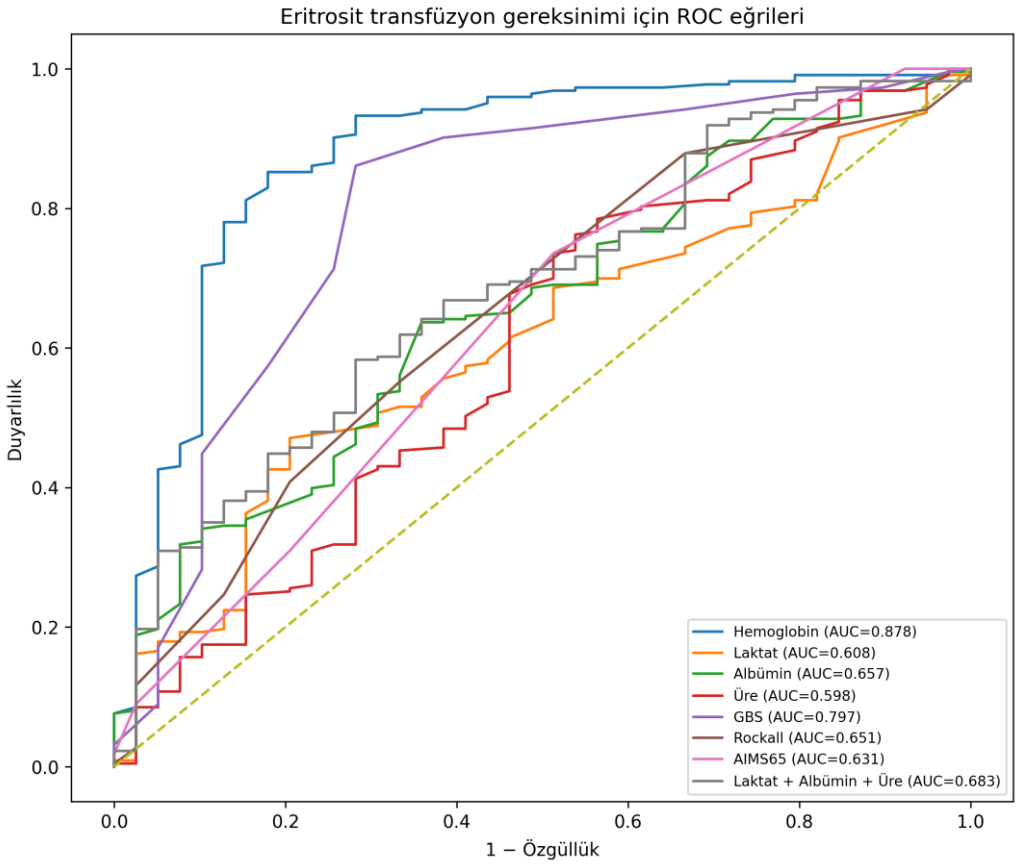
Laktat, albümin ve ürenin AUC değerleri sırasıyla 0,608, 0,657 ve 0,598 idi. Bu üç parametrenin birlikte değerlendirildiği modelin AUC değeri 0,683 olarak bulundu. Rockall ve AIMS65 skorlarının AUC değerleri sırasıyla 0,651 ve 0,631 idi (Tablo 3 ve Şekil 1).

Tablo 3. Eritrosit transfüzyon gereksinimini öngörmede ROC eğrisi analizi

Parametre/model	AUC	%95 GA	Youden kesim değeri	Duyarlılık, %	Özgüllük, %	n
Hemoglobin	0,878	0,804–0,940	9,70	85,2	82,1	262
Laktat	0,608	0,514–0,692	2,01	47,1	79,5	262
Albümin	0,657	0,561–0,743	2,90	63,7	64,1	262
Üre	0,598	0,497–0,699	64,00	76,2	46,2	262
GBS	0,797	0,703–0,881	11,00	86,1	71,8	262
Rockall	0,651	0,556–0,739	6,00	55,2	66,7	262
AIMS65	0,631	0,530–0,729	2,00	73,5	48,7	262
Laktat + Albümin + Üre	0,683	0,590–0,771	0,85	58,3	71,8	262

Kısaltmalar: AUC: eğri altında kalan alan; GA: güven aralığı; GBS: Glasgow-Blatchford Skoru; AIMS65: albümin, INR, mental durum, sistolik kan basıncı ve 65 yaş ve üzeri olma bileşenlerinden oluşan skor.

Dipnot: AUC, transfüzyon alan ve almayan hastaları ayırt etme gücünü göstermektedir; 0,50 değeri ayırt ediciliğin olmadığını, 1,00 değeri mükemmel ayırt ediciliği ifade eder. Kesim noktaları Youden indeksi ile belirlenmiştir. %95 güven aralıkları yeniden örnekleme yöntemiyle hesaplanmıştır. Laktat + Albümin + Üre modelinin kesim noktası olasılık temellidir ve doğrudan klinik eşik değer olarak kullanılmamalıdır.



Şekil 1. Eritrosit transfüzyon gereksinimi için ROC eğrileri

3.4. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Yaş, cinsiyet, laktat, albümin ve üreyi içeren çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yalnızca albümin düzeyi eritrosit transfüzyon gereksinimi ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (OR 0,391; %95 GA 0,197–0,777; p=0,007).

Yaş, erkek cinsiyet, laktat ve üre düzeyleri aynı model içinde istatistiksel olarak anlamlı bağımsız ilişki göstermedi (Tablo 4).

Tablo 4. Eritrosit transfüzyon gereksinimi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Model	Değişken	OR (%95 GA)	p
Model 1*	Yaş (her 1 yıl)	1,025 (0,976–1,077)	0,326
	Erkek cinsiyet	0,559 (0,260–1,200)	0,136
	Laktat (her 1 mmol/L)	1,332 (0,937–1,895)	0,110
	Albümin (her 1 g/dL)	0,391 (0,197–0,777)	0,007
	Üre (her 1 mg/dL)	1,002 (0,996–1,008)	0,534

*Kısaltmalar: OR: olasılık oranı; GA: güven aralığı. *Model 1 yaş, cinsiyet, laktat, albümin ve üre değişkenlerini içermektedir. OR>1 ilgili değişken arttıkça transfüzyon olasılığının artması, OR<1 ise azalması yönünde ilişkiyi ifade eder. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada 65 yaş ve üzeri üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda eritrosit transfüzyonu alan hastaların başvuru sırasında daha düşük hemoglobin ve albümin, daha yüksek laktat düzeylerine sahip olduğu saptandı. Üre düzeyi de transfüzyon alan grupta daha yüksekti, ancak bu fark sınırda anlamlıydı.

ROC analizinde hemoglobin transfüzyon gereksinimini ayırt etmede en yüksek performansı gösterdi ve Glasgow-Blatchford skoru hemoglobinden sonra ikinci sırada yer aldı. Bu bulgu, Glasgow-Blatchford skorunun özgün olarak kan transfüzyonu ve diğer tedavi gereksinimlerini öngörmek üzere geliştirilmiş olmasıyla uyumludur. [2]

Önceki karşılaştırmalı çalışmalarda da Glasgow-Blatchford skorunun kan transfüzyonu gereksinimini öngörmede diğer yaygın kullanılan risk skorlarından daha iyi performans gösterebildiği bildirilmiştir. [8,10]

Bizim çalışmamızda Rockall ve AIMS65 skorlarının transfüzyon alan grupta daha yüksek olması, bu skorların hasta grupları arasında klinik risk farklılıklarını yansıtabildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ROC analizinde bu iki skorun transfüzyon gereksinimi için ayırt edici performansı Glasgow-Blatchford skorundan daha düşüktü.

Laktat düzeyinin transfüzyon alan hastalarda daha yüksek bulunması literatürdeki verilerle uyumludur. [5] Acil serviste üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda yapılan bir çalışmada venöz laktat düzeyinin eritrosit transfüzyonu gereksinimini öngörmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir. [5]

Daha geniş bir sistematik derleme ve meta-analizde yüksek laktat düzeyinin eritrosit transfüzyonu gereksinimi, mortalite, yeniden kanama ve yoğun bakım ihtiyacı gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. [6]

Bununla birlikte, bizim çok değişkenli modelimizde laktat bağımsız bir belirleyici olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum, laktatın transfüzyon gereksinimi ile olan ilişkisinin tek başına doğrudan bir etkiden ziyade kanamanın şiddeti, dolaşım bozukluğu ve eşlik eden fizyolojik stres gibi diğer klinik faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın temel bulgularından biri albüminin yaş, cinsiyet, laktat ve üre için düzeltme yapıldıktan sonra eritrosit transfüzyon gereksinimi ile bağımsız ilişki göstermesidir. Albümin düzeyindeki her 1 g/dL artış transfüzyon alma olasılığında azalma ile ilişkiliydi.

Albümin, AIMS65 skorunun bileşenlerinden biridir ve düşük albümin düzeyi üst gastrointestinal sistem kanamasında daha yüksek klinik risk ile ilişkilendirilmiştir. [4]

Yaşlı varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda yapılan bir çalışmada da düşük başvuru albümin düzeyinin mortalite için bağımsız prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir. [7]

Bu nedenle albüminin bizim çalışmamızda transfüzyon gereksinimi ile bağımsız ilişki göstermesi, yaşlı hastalarda düşük fizyolojik rezerv ve daha ağır klinik durumun bir göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak bu gözlemsel çalışma albümin ile transfüzyon gereksinimi arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermez.

Ürenin Glasgow-Blatchford skorunda yer alması ve üst gastrointestinal sistem kanamasında klinik değerlendirmede kullanılan laboratuvar parametrelerinden biri olması nedeniyle çalışmamıza dahil edilmesi klinik açıdan anlamlıydı. [2]

Bizim verilerimizde üre düzeyi transfüzyon alan grupta daha yüksek olsa da çok değişkenli analizde bağımsız ilişki göstermedi. Bu sonuç, ürenin yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu, hidrasyon durumu ve diğer eşlik eden faktörlerden etkilenebilmesi ile ilişkili olabilir.

Laktat, albümin ve ürenin birlikte değerlendirildiği modelin AUC değeri 0,683 olarak bulundu. Bu sonuç üç parametrenin birlikte orta düzeyde bir ayırt edici performans sağlayabildiğini, ancak hemoglobin veya Glasgow-Blatchford skorundan üstün olmadığını göstermektedir.

Dolayısıyla çalışmanın ana mesajı, bu üç biyobelirtecin yeni ve hemoglobinin yerine geçebilecek bir skor oluşturduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Daha uygun yorum, özellikle başvuru sırasında elde edilen kolay erişilebilir parametrelerin klinik risk değerlendirmesine ek bilgi sağlayabileceği; çok değişkenli analizde ise düşük albümin düzeyinin yaş, cinsiyet, laktat ve üreden bağımsız olarak transfüzyon gereksinimi ile ilişkili olduğudur.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif ve tek merkezli tasarım nedeniyle seçilim yanlılığı ve kayıt verilerinden kaynaklanan bilgi eksikliği olasılığı vardır. Transfüzyon kararı klinisyenin değerlendirmesinden etkilenmiş olabilir ve yalnızca laboratuvar parametrelerine bağlı değildir. Ayrıca çalışmanın yalnızca 65 yaş ve üzerindeki hastaları içermesi sonuçların daha genç popülasyonlara doğrudan genellenmesini sınırlamaktadır. Buna karşın çalışma, yaşlı ve klinik açıdan yüksek riskli bir hasta grubunda 262 hastanın temizlenmiş verileri üzerinden başvuru biyobelirteçlerini, yaygın risk skorlarını ve çok değişkenli analizi birlikte değerlendirmektedir.

5. SONUÇ

65 yaş ve üzeri üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda eritrosit transfüzyonu alan hastalarda hemoglobin ve albümin düzeyleri daha düşük, laktat düzeyi daha yüksek bulundu. Glasgow-Blatchford, Rockall ve AIMS65 skorlarının tamamı transfüzyon alan grupta daha yüksek olmakla birlikte, ROC analizinde hemoglobin ve Glasgow-Blatchford skoru en yüksek ayırt edici performansı gösterdi.

Yaş, cinsiyet, laktat ve üre ile birlikte yapılan çok değişkenli analizde yalnızca albümin düzeyi eritrosit transfüzyon gereksinimi ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Başvuru albümin düzeyi, yaşlı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda erken risk değerlendirmesine katkı sağlayabilecek kolay erişilebilir bir parametre olabilir. Bu bulgunun farklı merkezlerde ve daha geniş hasta gruplarında prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. Am J Gastroenterol. 2021;116(5):899-917. doi:10.14309/ajg.0000000000001245.
2. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet. 2000;356(9238):1318-1321. doi:10.1016/S0140-6736(00)02816-6.
3. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut. 1996;38(3):316-321. doi:10.1136/gut.38.3.316.
4. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2011;74(6):1215-1224. doi:10.1016/j.gie.2011.06.024.
5. Gulen M, Satar S, Tas A, Avci A, Nazik H, Toptas Firat B. Lactate Level Predicts Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. Gastroenterol Res Pract. 2019;2019:5048078. doi:10.1155/2019/5048078.
6. Zeng F, Du L, Ling L. Lactate level as a predictor of outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2024;27(3):113. doi:10.3892/etm.2024.12401.
7. González-González JA, Monreal-Robles R, García-Compean D, Paz-Delgadillo J, Wah-Suárez M, Maldonado-Garza HJ. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in elderly people: Clinical outcomes and prognostic factors. J Dig Dis. 2017;18(4):212-221. doi:10.1111/1751-2980.12459.
8. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. Gastrointest Endosc. 2016;83(6):1151-1160. doi:10.1016/j.gie.2015.10.021.
9. Stolow E, Moreau C, Sayana H, Patel SN. Management of Non-Variceal Upper GI Bleeding in the Geriatric Population: An Update. Curr Gastroenterol Rep. 2021;23(4):5. doi:10.1007/s11894-021-00805-6.
10. Kalkan C, Soykan I, Karakaya F, Tüzün A, Bıyıklı Gençtürk Z. Comparison of three scoring systems for risk stratification in elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(4):575-583. doi:10.1111/ggi.12757.

Presentation ID / Sunum No=134

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 1) 0000-0002-7199-436X

Herediter Anjiyoödem Olgusunda Üç Büyük Dil Modelinin Basamaklı Klinik Yanıt Performanslarının Karşılaştırılması

Dr. Fikriye Kalkan[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Özet

Amaç: Bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan üç büyük dil modelinin (ChatGPT, Claude ve Gemini) herediter anjiyoödemli (HAE) bir olgu üzerinden basamaklı klinik akıl yürütme, tanı ve tedavi performanslarının karşılaştırılması amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Güncel HAE kılavuz ve konsensüsleri temel alınarak hastanın öykü, klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve aile öyküsünün aşamalı olarak sunulduğu 14 açık uçlu sorudan oluşan basamaklı bir klinik senaryo oluşturuldu. Aynı sorular üç modele aynı sıra ve koşullar altında yöneltildi. Yanıtlar, önceden belirlenmiş standart bir değerlendirme anahtarı kullanılarak 0-3 puanlık bir sistemle değerlendirildi (maksimum toplam puan 42). Model performansları Friedman testi ile karşılaştırıldı. Bulgular: ChatGPT 39/42 (%92,9) puan ile sayısal olarak en yüksek toplam performansa ulaşırken, Claude ve Gemini 38/42 (%90,5) puan aldı. Üç model de HAE Tip I tanısını, patofizyolojiyi, genetik geçişi ve uzun dönem profilaksi seçeneklerini doğru şekilde tanımladı. Hiçbir model herhangi bir soruda 0 veya 1 puan almadı. Üç modelin soru bazındaki performans puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (χ^2=0,400; sd=2; p=0,819). Sonuç: ChatGPT, Claude ve Gemini, HAE'li bir olguda basamaklı açık uçlu klinik sorulara yüksek ve birbirine yakın performansla yanıt vermiştir. Modeller tanı ve hastalığın mekanizmasına ilişkin sorularda başarılı olurken, girişimler öncesindeki koruyucu tedavi yaklaşımında bazı eksiklikler gözlenmiştir. Büyük dil modelleri HAE konusunda bilgi desteği açısından yararlı olabilir; ancak hasta güvenliğini doğrudan etkileyen konularda uzman değerlendirmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Herediter Anjiyoödem, Büyük Dil Modelleri, Yapay Zekâ, Klinik Akıl Yürütme, ChatGPT, Claude, Gemini

Comparison of the Stepwise Clinical Response Performances of Three Large Language Models in a Hereditary Angioedema Case

Abstract

Objective: This study aimed to compare the stepwise clinical reasoning, diagnostic, and treatment performance of three widely used large language models (ChatGPT, Claude, and Gemini) using a case of hereditary angioedema (HAE). Methods: Based on current HAE guidelines and consensus statements, a stepwise clinical scenario comprising 14 open-ended questions was developed, with history, clinical features, laboratory findings, and family history presented progressively. The same questions were

posed to all three models under identical conditions. Responses were scored using a predefined standardized 0-3 point scale (maximum total score 42). Model performances were compared using the Friedman test. Results: ChatGPT achieved the numerically highest total score, 39/42 (92.9%), while Claude and Gemini each scored 38/42 (90.5%). All three models correctly identified HAE type I, its pathophysiology, genetic inheritance, and long-term prophylaxis options. No model scored 0 or 1 on any question. No statistically significant difference was found among the models' question-based performance scores (χ^2=0.400; df=2; p=0.819). Conclusion: ChatGPT, Claude, and Gemini demonstrated high and similar performance in responding to stepped open-ended clinical questions in a case of HAE. While the models were successful in questions regarding diagnosis and disease mechanisms, some shortcomings were observed in the approach to preventive treatment before interventions. Large language models can be useful in providing information support regarding HAE; however, expert evaluation is necessary in areas that directly affect patient safety.

Keywords: Hereditary Angioedema, Large Language Models, Artificial İntelligence, Clinical Reasoning, ChatGPT, Claude, Gemini

1. GİRİŞ

Yapay zekâ (YZ) ve büyük dil modellerinin (Large Language Models, LLM) sağlık alanındaki kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. ChatGPT, Claude ve Gemini gibi büyük dil modelleri; klinik sorulara hızlı yanıt verebilme, ayırıcı tanı oluşturma, laboratuvar sonuçlarını yorumlama ve tedavi seçenekleri sunma potansiyelleri nedeniyle sağlık alanında giderek daha fazla ilgi görmektedir.(4–7) Bununla birlikte, bu modellerin performansının kullanılan modelin özellikleri, verilen komutun yapısı ve değerlendirilen klinik alan gibi birçok faktörden etkilenebildiği ve klinik açıdan önemli hataların ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.(4–9) Bu nedenle büyük dil modellerinin yalnızca tıbbi bilgi sorularındaki doğruluğunun değil, gerçek klinik pratiğe daha yakın senaryolarda ardışık bilgileri yorumlama ve klinik kararlarını yeni veriler doğrultusunda şekillendirme yeteneklerinin de değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Herediter anjiyoödem (HAE), tekrarlayan subkutan ve/veya submukozal ödem ataklarıyla karakterize nadir bir hastalık grubudur. C1 esteraz inhibitörü (C1-INH) eksikliği veya fonksiyon bozukluğuyla seyreden HAE'de temel medyatör bradikinindir. Ürtiker ve kaşıntının genellikle eşlik etmemesi, tekrarlayan abdominal atakların görülebilmesi ve antihistaminik ve kortikosteroidlere yanıt alınmaması hastalığın önemli klinik özelliklerindendir.1,2 Gastrointestinal sistem tutulumu şiddetli abdominal semptomlara, üst hava yolu tutulumu ise yaşamı tehdit edebilen laringeal ödeme neden olabilir.(1,2)

HAE Tip I ve Tip II tanısında C4 düzeyi ile C1-INH antijenik düzeyi ve fonksiyonunun birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Tip I'de C1-INH antijenik düzeyi ve fonksiyonu düşükken, Tip II'de C1-INH antijenik düzeyi çoğunlukla normal veya yüksek, fonksiyonu ise düşüktür.(1,2) Ayrıca C1-INH düzeyi ve fonksiyonu normal olan farklı herediter anjiyoödem alt tiplerinin tanımlanmış olması, tekrarlayan bradikinin aracılı anjiyoödemin ayırıcı tanısını daha karmaşık hale getirmiştir.(3)

HAE'nin nadir görülmesi, farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmesi ve akut laringeal atakların yaşamı tehdit edebilmesi nedeniyle doğru tanısal yaklaşım ve uygun tedavi seçimi özellikle önemlidir.(1–3)Büyük dil modellerinin HAE gibi nadir hastalıklardaki performanslarının değerlendirilmesi yalnızca nihai tanıya ulaşıp ulaşamadıklarının belirlenmesinden ibaret olmamalıdır. Klinik ipuçlarının tanınması, uygun ayırıcı tanının oluşturulması, gerekli laboratuvar testlerinin seçilmesi, sonuçların yorumlanması, genetik geçişin değerlendirilmesi ve akut ve uzun dönem tedavi yaklaşımlarının doğru şekilde önerilmesi klinik akıl yürütmenin farklı basamaklarını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan üç büyük dil modelinin (ChatGPT, Claude ve Gemini) herediter anjiyoödemli (HAE) kurgusal bir olguya ilişkin basamaklı, açık uçlu klinik sorulara verdikleri yanıtların doğruluk ve klinik yeterlilik açısından karşılaştırılması amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Klinik Senaryonun ve Soruların Hazırlanması

Çalışmada, güncel HAE kılavuz ve konsensüsleri temel alınarak herediter anjiyoödem tanısına yönelik basamaklı bir klinik senaryo oluşturuldu.(1–3)Klinik senaryo başlangıçta yalnızca hastanın öykü ve klinik özelliklerini içerecek şekilde sunuldu; sonraki aşamalarda rutin laboratuvar incelemeleri, kompleman ve C1-INH sonuçları ile aile öyküsüne ilişkin bilgiler aşamalı olarak eklendi.

Böylece modellerin yalnızca nihai tanıyı bilme düzeylerinin değil, yeni klinik bilgiler eklendikçe ayırıcı tanılarını ve klinik yaklaşımlarını uygun şekilde geliştirme becerilerinin değerlendirilmesi hedeflendi.

Aynı klinik senaryo ve sorular ChatGPT, Claude ve Gemini modellerine aynı sıra ile yöneltildi. Her modelden her soru için tek yanıt üretildi ve yanıtlar herhangi bir değişiklik yapılmadan kaydedildi. Bu nedenle çalışma, modellerin tekrarlı yanıt tutarlılığını değil, değerlendirme zamanındaki tek üretime dayalı yanıt performansını inceleyen keşifsel bir karşılaştırma olarak planlandı.

Çalışmada, değerlendirmelerin gerçekleştirildiği 2026 tarihinde kullanıcıların erişimine açık olan en güncel model sürümleri kullanıldı: ChatGPT 5.5 Fast, Claude Opus 4.8 High ve Gemini 3.5 Flash. Tüm sorgular aynı çalışma döneminde gerçekleştirildi. Klinik senaryo, her modele aynı içerik ve sırayla sunuldu ve yanıt dili Türkçe olarak belirlendi. Modeller arasındaki karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla, sorular dışında herhangi bir ek yönlendirici sistem mesajı veya rol komutu kullanılmadı.

Başlangıç senaryosunda, 20 yaşında erkek hastanın sabah saatlerinde göz çevresinde başlayan ve daha sonra dudaklar ile yüze yayılan şişlik yakınmasıyla başvurduğu, belirgin bir alerjen maruziyeti veya travma öyküsünün bulunmadığı ve parenteral kortikosteroid ve antihistaminik tedaviye rağmen klinik düzelme görülmediği belirtildi. Ayrıca hastanın 16 yaşından itibaren tekrarlayan karın ağrısı ataklarının bulunduğu ve birinci derece akrabalarında benzer hastalık öyküsü olmadığı bilgisi verildi.

Ardışık tasarımda, her yeni soruda o aşamaya kadar açıklanan klinik bilgiler korunarak bir sonraki soru yöneltildi. Böylece yanıtlar bağımsız bilgi soruları olarak değil, aynı kurgusal olgunun ilerleyen basamaklarına verilen yanıtlar olarak değerlendirildi.

2.2. Büyük Dil Modellerine Yöneltilen Sorular

Soru 1 – Ayırıcı tanı:
En olası üç tanınız nedir?

Soru 2 – Tanısal inceleme:
Hemogram, rutin biyokimyasal incelemeler, tam idrar tetkiki ve gaitada parazit incelemesi normal bulunan hastada tanıya yönelik hangi ek laboratuvar incelemelerini istersiniz?

Soru 3 – Laboratuvar sonuçlarının yorumlanması:
Serum C4 düzeyi 3 mg/dL (referans: 10–40 mg/dL), C1 esteraz inhibitör düzeyi 5,67 mg/dL (referans: 18–40 mg/dL) ve C1 inhibitör fonksiyonel aktivitesi %7 (referans: %70–130) bulunan hastada en olası tanınız nedir?

Soru 4 – Aile öyküsü ve genetik:
Hastanın birinci derece akrabalarında herediter anjiyoödem veya benzer şikâyet öyküsü bulunmamasını nasıl açıklarsınız?

Soru 5 – Patofizyolojik ayrım:
Bu hastadaki anjiyoödemin histaminerjik değil, bradikinin aracılı olduğunu düşündüren klinik özellikler nelerdir?

Soru 6 – Akut atak yönetimi:
Hasta laringeal ödem ve nefes darlığı ile acil servise başvursaydı nasıl tedavi ederdiniz?

Soru 7 – Tedavi yanıtsızlığının mekanizması:
HAE atağında antihistaminiklerin, kortikosteroidlerin ve adrenalinin neden genellikle etkisiz olduğunu açıklayınız.

Soru 8 – HAE Tip I/Tip II ayrımı:
HAE Tip I ile Tip II laboratuvar olarak nasıl ayırt edilir?

Soru 9 – Genetik inceleme:
Bu hastada tanıyı genetik olarak doğrulamak amacıyla öncelikle hangi gen araştırılmalıdır?

Soru 10 – Aile taraması:
Hastanın asemptomatik birinci derece akrabalarının taranması gerekir mi? Gerekirse hangi testler kullanılmalıdır?

Soru 11 – Tetikleyici faktörler:
HAE ataklarını tetikleyebilecek faktörler nelerdir?

Soru 12 – Kısa dönem profilaksi:
Bu hastaya diş çekimi yapılması planlanmaktadır. İşlem öncesinde ve sonrasında nasıl bir yaklaşım izlersiniz?

Soru 13 – Uzun dönem profilaksi:
HAE'de uzun dönem profilaksi hangi durumlarda düşünülmelidir ve güncel tedavi seçenekleri nelerdir?

Soru 14 – Kaçınılması gereken ilaçlar:
Bu hastaya özellikle hangi ilaçlardan kaçınması gerektiğini söylersiniz?

2.3. Yanıtların Değerlendirilmesi

Modellerin açık uçlu sorulara verdikleri yanıtlar, güncel uluslararası HAE kılavuz ve konsensüsleri temel alınarak oluşturulan önceden belirlenmiş standart bir değerlendirme anahtarı kullanılarak doğruluk ve klinik yeterlilik açısından değerlendirildi.1–3

Yanıtlar, iki alerji ve klinik immünoloji uzmanı tarafından birbirinden bağımsız ve model kimliğine kör olarak değerlendirildi. Değerlendiriciler arasındaki puanlama farklılıkları uzlaşı yoluyla çözüldü. Her soru için beklenen temel yanıt bileşenleri ve önceden belirlenmiş puanlama ölçütleri esas alındı. Modellerin ham yanıtları ve puan kaybına neden olan gerekçelerin, değerlendirme sürecinin şeffaflığını ve yeniden değerlendirilebilirliğini sağlamak amacıyla ek dosyada sunulması planlandı.

Her soru için yanıtların doğruluğu ve klinik yeterliliği dört puanlı bir sistem kullanılarak değerlendirildi:

- **0 puan – Yanlış:** Yanıtın temel olarak yanlış olması, sorunun ana unsurunu karşılamaması veya yanlış klinik yönlendirme içermesi.
- **1 puan – Kısmen doğru:** Doğru bilgiler içermekle birlikte klinik açıdan önemli eksiklik veya hata bulunması.
- **2 puan – Doğru:** Sorunun temel unsurlarının doğru şekilde yanıtlanması ve klinik açıdan önemli hata bulunmaması.
- **3 puan – Tam doğru:** Yanıtın doğru, kapsamlı, klinik açıdan uygun ve güncel önerilerle uyumlu olması.

On dört sorunun her birinden alınabilecek maksimum puan 3, toplam maksimum puan ise 42 olarak belirlendi. Her model için toplam performans yüzdesi, elde edilen toplam puanın maksimum toplam puana oranı kullanılarak hesaplandı.

2.4. İstatistiksel Analiz

Soru bazındaki ordinal performans puanları sayı, yüzde, ortalama ve medyan ile tanımlayıcı olarak sunuldu. Üç büyük dil modelinin aynı 14 sorudan elde edilen puanları keşifsel olarak Friedman testiyle karşılaştırıldı. Genel testin anlamlı bulunması durumunda ikili karşılaştırmaların Wilcoxon işaretli sıralar testiyle gerçekleştirilmesi planlandı. Üç ikili karşılaştırma için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p<0,017$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi; genel karşılaştırmada iki yönlü $p<0,05$ kullanıldı. Soruların aynı olgunun ardışık basamakları olması, puanların üst sınıra yığılması ve çok

sayıdaki eşitlik nedeniyle çıkarımsal analizlerin sınırlı olduğu ve test sonucunun model eşdeğerliği kanıtı olarak yorumlanamayacağı önceden kabul edildi.

3. BULGULAR

ChatGPT, Claude ve Gemini'nin herediter anjiyoödem olgusu üzerinden yöneltilen 14 açık uçlu soruya verdikleri yanıtlar değerlendirildi. Üç model de klinik senaryonun temel tanısal özelliklerini doğru şekilde tanıdı ve düşük C4, düşük C1-INH antijenik düzeyi ve düşük C1-INH fonksiyonel aktivitesinin birlikte bulunmasını C1-INH eksikliğine bağlı herediter anjiyoödem Tip I ile uyumlu olarak değerlendirdi.

Toplam 42 puan üzerinden ChatGPT 39 puan (%92,9**)** ile sayısal olarak en yüksek toplam performans puanına ulaştı. Claude ve Gemini ise 38'er puan (%90,5) aldı. Ortalama soru puanı ChatGPT için 2,79, Claude ve Gemini için 2,71olarak bulundu.

ChatGPT 14 sorunun 11'inde (%78,6) maksimum 3 puan, üçünde (%21,4) 2 puan aldı. Claude ve Gemini ise 14 sorunun 10'unda (%71,4) maksimum 3 puan, dördünde (%28,6) 2 puan aldı. Hiçbir model herhangi bir soruda 0 veya 1 puan almadı.

Tablo 1. Büyük dil modellerinin soru bazında klinik performans puanları

Soru	Değerlendirilen alan	ChatGPT	Claude	Gemini
1	Ayırıcı tanı	3	3	3
2	Tanısal test seçimi	2	3	2
3	Nihai tanı	3	3	3
4	Aile öyküsü/genetik	3	3	3
5	Bradikinin-histamin ayrımı	3	3	3
6	Akut laringeal atak	2	3	3
7	Patofizyoloji	3	3	3
8	HAE Tip I/Tip II ayrımı	3	2	3
9	Genetik inceleme	3	3	3
10	Aile taraması	3	3	3
11	Tetikleyici faktörler	3	2	2
12	Kısa dönem profilaksi	2	2	2
13	Uzun dönem profilaksi	3	3	3
14	Kaçınılması gereken ilaçlar	3	2	2
Toplam	Maksimum 42	39	38	38
Başarı oranı (%)		92,9	90,5	90,5

Modellerin soru bazındaki performansları incelendiğinde Soru 1, 3, 4, 5, 7, 9, 10 ve 13'te üç modelin de maksimum puan aldığı görüldü. Diş çekimi öncesinde kısa dönem profilaksinin değerlendirildiği Soru 12 ise üç modelin de 2 puan aldığı tek soru oldu.

ChatGPT'nin maksimum puana ulaşamadığı sorular tanısal inceleme (Soru 2), akut laringeal atak yönetimi (Soru 6) ve kısa dönem profilaksi (Soru 12) idi. Claude; HAE Tip I/Tip II ayrımı (Soru 8), tetikleyici faktörler (Soru 11), kısa dönem profilaksi (Soru 12) ve kaçınılması gereken ilaçlara ilişkin

soruda (Soru 14) 2 puan aldı. Gemini ise tanısal inceleme (Soru 2), tetikleyici faktörler (Soru 11), kısa dönem profilaksi (Soru 12) ve kaçınılması gereken ilaçlara ilişkin soruda (Soru 14) 2 puan aldı.

Friedman testi sonucunda üç modelin soru bazındaki performans puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (ortalama sıralar: ChatGPT 2,07; Claude 1,96; Gemini 1,96; χ^2=0,400; sd=2; p=0,819). Genel karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmadığından post-hoc ikili karşılaştırmalar yapılmadı.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada ChatGPT, Claude ve Gemini'nin herediter anjiyoödemli bir olguda basamaklı klinik akıl yürütme performansları değerlendirildi. Üç model de yüksek performans gösterdi. ChatGPT 39/42 (%92,9) puan ile sayısal olarak en yüksek toplam puana ulaşırken, Claude ve Gemini 38/42 (%90,5) puan aldı. Bununla birlikte, modellerin performans puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgu, üç büyük dil modelinin bu klinik senaryoda genel performanslarının yüksek ve birbirine oldukça yakın olduğunu göstermektedir.

Üç modelin de ayırıcı tanı, HAE Tip I tanısının konulması, negatif aile öyküsünün yorumlanması, histaminerjik ve bradikinin aracılı anjiyoödemin ayrımı, patofizyoloji, genetik inceleme, aile taraması ve uzun dönem profilaksi konularında maksimum puana ulaşması, modellerin HAE'nin temel klinik, laboratuvar ve patofizyolojik özellikleri konusunda yüksek bilgi düzeyine sahip olduğunu düşündürmektedir. HAE tanısında C4 ile C1-INH antijenik düzeyi ve fonksiyonunun birlikte değerlendirilmesi güncel uluslararası kılavuzlarda önerilmektedir.1,2 Bu çalışmada da üç model, düşük C4, düşük C1-INH antijenik düzeyi ve düşük fonksiyonel aktivitenin birlikte bulunmasını HAE Tip I olarak doğru şekilde yorumlamıştır.

Aile öyküsünün bulunmaması HAE tanısını dışlamamaktadır. C1-INH eksikliğine bağlı HAE otozomal dominant geçişli olmakla birlikte, de novo SERPING1 varyantları nedeniyle ailede daha önce benzer hastalık bulunmaksızın olgular ortaya çıkabilmektedir.1,2 Modellerin aile öyküsü bulunmamasını HAE tanısına karşı bir bulgu olarak değerlendirmemesi ve genetik mekanizmayı doğru biçimde açıklayabilmesi klinik açıdan önemli bir bulgudur.

Ayrıca hiçbir modelin herhangi bir soruda 0 veya 1 puan almaması dikkat çekicidir. Modellerde gözlenen eksiklikler tamamen yanlış yanıtlardan çok, temel olarak doğru olmakla birlikte bazı klinik ayrıntıları eksik içeren yanıtlar şeklindeydi. Bu durum, modeller arasındaki farklılıkların temel tıbbi bilginin varlığı veya yokluğundan ziyade yanıtların kapsamlılığı, klinik nüansları içermesi ve uygulamaya yönelik ayrıntıları doğru biçimde aktarmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, toplam performansların birbirine yakın olması soru bazında farklılıkların bulunmadığı anlamına gelmemektedir. ChatGPT tanısal inceleme ve akut laringeal atak yönetiminde maksimum puana ulaşamazken, Claude HAE Tip I/Tip II ayrımı ve tetikleyici faktörlere ilişkin sorularda puan kaybetti. Gemini'de ise tanısal inceleme ve tetikleyici faktörlere ilişkin yanıtlar maksimum puanın altında değerlendirildi. Bu bulgular, modellerin genel performansları benzer olsa da belirli klinik alt başlıklardaki kapsamlılıklarının farklılık gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

Akut HAE ataklarının erken ve etkili şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Özellikle üst hava yolunu etkileyen ataklar tıbbi acil durum olarak kabul edilmekte ve hava yolu güvenliği ile birlikte HAE'ye özgü tedavilerin gecikmeden uygulanması önerilmektedir. C1-INH konsantreleri ve ikatibant akut tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.(1,2)Bu nedenle akut laringeal atak yönetimi konusunda doğru ancak eksik yanıtların dahi klinik açıdan dikkate alınması gerekmektedir.

Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri, diş çekimi planlanan hastada kısa dönem profilaksiyi değerlendiren soruda üç modelin de maksimum puana ulaşamamasıdır. Dental girişimler ve üst aerodigestif sistemde mekanik etkiye yol açan işlemler HAE atağını tetikleyebilir. Güncel kılavuzlarda bu tür girişimler öncesinde kısa dönem profilaksinin değerlendirilmesi ve akut atak tedavisinin ulaşılabilir durumda olması önerilmektedir.(1,2) Üç modelin de bu soruda 2 puan alması, girişim öncesi ve sonrası klinik yaklaşım gibi daha spesifik ve uygulamaya yönelik konularda model yanıtlarının temel olarak doğru olmakla birlikte tam kapsamlı olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu ortak performans kaybı, doğru tanıya ulaşılmasının klinik yönetimin bütün aşamalarında aynı düzeyde eksiksiz performans gösterileceği anlamına gelmediğini ortaya koymaktadır.

Benzer şekilde, tetikleyici faktörler ve kaçınılması gereken ilaçlara ilişkin sorularda Claude ve Gemini'nin maksimum puanın altında kalması dikkat çekicidir. ACE inhibitörleri bradikinin metabolizmasını etkileyerek anjiyoödem riskini artırabileceğinden HAE hastalarında kaçınılması gereken ilaçlar arasındadır. Östrojen içeren ilaçlar da bazı hastalarda atakların sıklığını veya şiddetini artırabilir.(1,2)Bu nedenle tetikleyici faktörlerin ve ilaçların doğru biçimde tanımlanması hasta eğitimi ve uzun dönem yönetim açısından önem taşımaktadır.

HAE tedavisinde yalnızca akut atakların yönetilmesi değil, kısa ve uzun dönem profilaksinin hastaya özgü olarak planlanması da önemlidir. Uzun dönem profilaksi kararı atak sıklığı, hastalık yükü, yaşam kalitesi, akut tedaviye erişim ve hasta tercihi gibi faktörler birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir. Güncel kılavuzlarda plazma kaynaklı C1-INH, lanadelumab ve berotralstat uzun dönem profilakside kullanılan başlıca seçenekler arasında yer almaktadır.(1,2) Üç modelin de uzun dönem profilaksi sorusunda maksimum puan alması, güncel tedavi seçeneklerinin genel olarak doğru tanındığını göstermektedir.

Büyük dil modellerinin alerji ve klinik immünoloji alanındaki performansını değerlendiren çalışmalar son yıllarda artmaktadır.(4–9) ChatGPT'nin 120 disiplinler arası alerji sorusundaki performansını değerlendiren bir çalışmada genel performans yüksek bulunmakla birlikte, klinik açıdan önemli hataların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.(8) Alerji ve klinik immünoloji uzmanlık sınavı sorularını kullanan başka bir çalışmada ise farklı büyük dil modellerinin performansları arasında farklılıklar saptanmıştır.(9) Bu bulgular, yüksek toplam doğruluk oranlarının modellerin tüm klinik alanlarda hatasız olduğu şeklinde yorumlanmaması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmanın önemli özelliklerinden biri, büyük dil modellerinin performansının yalnızca tek doğru seçeneğin bulunduğu çoktan seçmeli sorular üzerinden değil, aynı hastaya ait bilgilerin aşamalı olarak sunulduğu açık uçlu bir klinik senaryo üzerinden değerlendirilmesidir. Çoktan seçmeli sorularda doğru yanıtın seçenekler arasında bulunması, modellerin performansını kolaylaştırabilir ve yüksek performans gösteren modeller arasında tavan etkisine yol açabilir. Buna karşılık açık uçlu ve basamaklı klinik senaryo, modellerin ayırıcı tanı oluşturma, uygun tetkikleri seçme, yeni laboratuvar bulgularını yorumlama ve sonraki yönetim basamaklarını belirleme becerilerinin ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu yaklaşım, toplam performanslar birbirine çok yakın olsa bile modellerin farklı güçlü ve zayıf alanlarının ortaya çıkarılmasını sağlamıştır. ChatGPT toplam puan açısından sayısal olarak en yüksek performansı göstermiş olmakla birlikte hiçbir model tüm sorularda maksimum puana ulaşmamıştır. Ayrıca ChatGPT ile diğer iki model arasındaki toplam fark yalnızca bir puandır ve Friedman analizinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu nedenle bulgular herhangi bir modelin diğerlerinden üstün olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Daha uygun yorum, üç modelin HAE ile ilgili bu basamaklı klinik senaryoda yüksek ve benzer genel performans gösterdiği, ancak soru bazında farklı eksikliklerinin bulunduğudur.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak değerlendirme tek bir herediter anjiyoödem olgusu ve 14 açık uçlu soru üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle sonuçların HAE'nin tüm klinik fenotiplerine, diğer anjiyoödem tiplerine veya farklı nadir hastalıklara doğrudan genellenmesi mümkün değildir. Özellikle normal C1-INH düzeyi ve fonksiyonuyla seyreden HAE alt tiplerinin tanısı daha karmaşık bir klinik yaklaşım gerektirmektedir.3 Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda HAE-nC1INH ve edinsel anjiyoödem gibi farklı klinik senaryoların da değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

İkinci olarak, açık uçlu yanıtların puanlanması çoktan seçmeli sorulara kıyasla değerlendirici yorumuna daha açıktır. Önceden tanımlanmış standart bir değerlendirme anahtarının kullanılması bu sınırlılığı azaltmakla birlikte tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Üçüncü olarak, modellerin performanslarının birbirine çok yakın olması ve puanların büyük ölçüde üst sınıra yığılması, modeller arasındaki küçük farklılıkları istatistiksel olarak saptama gücünü azaltmış olabilir. Aynı 14 soru üzerinden yalnızca üç modelin karşılaştırılmış olması ve puanlarda çok sayıda eşitlik bulunması nedeniyle çıkarımsal istatistiksel sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

Son olarak, büyük dil modellerinin sürümleri ve performansları hızla değişmektedir. Güncellenen modellerin aynı klinik sorular karşısındaki performansı zaman içerisinde farklılık gösterebilir(.6,7)Bu

nedenle çalışmanın sonuçları yalnızca değerlendirme sırasında kullanılan modellerin performansını yansıtmaktadır.

Ayrıca her modelden her soru için yalnızca tek yanıt alınmıştır. Büyük dil modellerinin aynı girdiye farklı üretimlerde farklı yanıtlar verebilmesi nedeniyle çalışma, yanıt değişkenliği ve model içi tutarlılık hakkında bilgi sağlamamaktadır. Tekrarlı bağımsız oturumların bulunmaması sonuçların güvenilirliğini ve genellenebilirliğini sınırlar.

Sorular aynı kurgusal olgunun ardışık basamaklarını oluşturduğundan tamamen bağımsız gözlemler değildir. On dört soru, yoğun tavan etkisi ve çok sayıdaki eşitlik Friedman testinin küçük farklılıkları saptama gücünü azaltmıştır. Bu nedenle anlamlı fark saptanmaması modellerin eşdeğer olduğu biçiminde yorumlanmamalıdır.

Buna karşın çalışmanın bazı güçlü yönleri bulunmaktadır. Aynı hastaya ait bilgilerin aşamalı olarak sunulması gerçek klinik karar sürecini klasik çoktan seçmeli sorulara göre daha yakından taklit etmektedir. Modellerin yalnızca nihai tanıya ulaşma yetenekleri değil; ayırıcı tanı, tetkik seçimi, laboratuvar yorumlama, patofizyoloji, genetik değerlendirme, akut tedavi ve profilaksi gibi farklı klinik yeterlilik alanları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca açık uçlu soruların kullanılması, modellerin hazır seçenekler arasından seçim yapmak yerine kendi klinik yanıtlarını oluşturmalarını gerektirmiştir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda birden fazla HAE fenotipinin, normal C1-INH ile seyreden HAE, edinsel C1-INH eksikliği ve farklı anjiyoödem tiplerinin dahil edildiği daha geniş klinik senaryo setlerinin kullanılması modeller arasındaki farklılıkların daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini sağlayabilir.(3)Ayrıca aynı soruların bağımsız oturumlarda tekrarlanması, model yanıtlarının yalnızca doğruluğunun değil, tutarlılığının da değerlendirilmesine olanak sağlayabilir.

5. SONUÇ

ChatGPT, Claude ve Gemini, tipik özellikler taşıyan kurgusal bir herediter anjiyoödem Tip I olgusuna ilişkin basamaklı açık uçlu sorularda yüksek ve birbirine yakın puanlar elde etmiştir. ChatGPT sayısal olarak en yüksek toplam puana ulaşmış olmakla birlikte üç model arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu modellerin eşdeğerliğini göstermemekte; yalnızca bu sınırlı, tek üretimli senaryoda fark saptanmadığını ifade etmektedir. Modeller özellikle tanının tanınması, temel laboratuvar örüntüsünün yorumlanması, patofizyoloji ve genetik konularında başarılı olurken, girişim öncesi ve sonrası klinik yaklaşım gibi daha spesifik alanlarda bazı eksiklikler göstermiştir.

Bu sonuçlar, büyük dil modellerinin HAE konusunda eğitim ve bilgi desteği açısından yararlı araçlar olabileceğini, ancak yüksek genel performansın her klinik alt başlıkta eksiksiz yanıt anlamına gelmediğini göstermektedir. Özellikle akut tedavi, girişim öncesi ve sonrası yaklaşım ve profilaksi gibi hasta güvenliğini doğrudan etkileyebilecek alanlarda model yanıtlarının güncel klinik öneriler doğrultusunda uzman değerlendirmesinden geçirilmesi önemini korumaktadır. Daha geniş ve farklı klinik senaryoları içeren çalışmalar, büyük dil modellerinin nadir hastalıklardaki gerçek klinik akıl yürütme kapasitelerinin daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

ETİK BEYAN

Bu çalışma gerçek bir hastaya ait veri veya tanımlayıcı kişisel bilgi kullanılmadan, güncel herediter anjiyoödem kılavuz ve konsensüsleri temel alınarak oluşturulan tamamen kurgusal bir klinik senaryo üzerinden yürütülmüştür.

YAPAY ZEKÂ KULLANIMI BEYANI

Bu çalışmada ChatGPT, Claude ve Gemini modellerinin ürettiği yanıtlar araştırmanın birincil verisini oluşturmuştur. Makalenin taslak oluşturma ve dil düzenleme aşamalarında üretken yapay zekâ desteğinden yararlanılmış; bilimsel içerik, yorumlar ve nihai metin yazar(lar) tarafından gözden geçirilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77(7):1961-1990. doi:10.1111/all.15214.
2. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-150.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.046.
3. Zuraw BL, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. Clin Rev Allergy Immunol. 2025;68(1):24. doi:10.1007/s12016-025-09027-4.
4. Goktas P, Karakaya G, Kalyoncu AF, Damadoglu E. Artificial Intelligence Chatbots in Allergy and Immunology Practice: Where Have We Been and Where Are We Going? J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(9):2697-2700. doi:10.1016/j.jaip.2023.05.042.
5. Park YJ, Pillai A, Deng J, et al. Assessing the research landscape and clinical utility of large language models: a scoping review. BMC Med Inform Decis Mak. 2024;24(1):72. doi:10.1186/s12911-024-02459-6.
6. Moreno E, Moreno V, Curto B, Dávila I. Future Perspectives for Artificial Intelligence in Allergy: Advances in Diagnosis, Monitoring, and Personalized Care. J Investig Allergol Clin Immunol. 2026 Apr 14;36(2):85-99. doi: 10.18176/jiaci.1154. Epub 2026 Mar 10. PMID: 41805731.
7. Indolfi C, Klain A, Dinardo G, Decimo F, Miraglia Del Giudice M. Artificial intelligence in the transition of allergy: a valuable tool from childhood to adulthood. Front Med (Lausanne). 2024 Aug 15;11:1469161. doi: 10.3389/fmed.2024.1469161. PMID: 39219791; PMCID: PMC11363185.
8. Xiao N, Huang X, Wu Y, Li B, Zang W, Shinwari K, Tuzankina IA, Chereshnev VA, Liu G. Opportunities and challenges with artificial intelligence in allergy and immunology: a bibliometric study. Front Med (Lausanne). 2025 Apr 9;12:1523902. doi: 10.3389/fmed.2025.1523902. PMID: 40270494; PMCID: PMC12014590.
9. Dumanoğlu B, Çerçi P, Can Bostan Ö, Şahiner Ü. Performance analysis of large language models on a specialized medical examination: allergy and clinical immunology. Alergol Pol. 2025;12(4):271-277. doi:10.5114/pja.2025.156158.

Presentation ID / Sunum No=148

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6416-8510

Adolesanlarda Elektronik Sigara Kullanımı: Güncel Literatürün Anlatısal Derlemesi

Dr. Hicran Altın[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
*Corresponding author: Hicran ALTIN

Özet

Amaç: Elektronik sigara (e-sigara) kullanımı, adolesanlar arasında giderek yaygınlaşan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu derlemede, adolesanlarda e-sigara kullanımının epidemiyolojisi, ilişkili risk faktörleri, sağlık üzerindeki etkileri ve korunma yaklaşımlarına ilişkin güncel bilimsel kanıtların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, anlatısal literatür derlemesi olarak hazırlanmıştır. PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science ve Google Scholar veri tabanlarında öncelikli olarak 2010–2026 yılları arasında yayımlanan çalışmalar taranmış; ayrıca uluslararası kuruluşların güncel raporları incelenmiştir. Sistematik derlemeler, meta-analizler, prospektif kohort ve kesitsel çalışmalar, klinik rehberler ve sürveyans raporlarından elde edilen kanıtlar; epidemiyoloji, risk faktörleri, sağlık etkileri ve korunma yaklaşımları başlıkları altında anlatısal olarak sentezlenmiştir. Bulgular: Güncel sürveyans verilerinde adolesanlarda e-sigara kullanımının yaygın olduğu ve kullanım sıklığının ülkeler arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD) 2024 verilerine göre, 15–16 yaşındaki öğrencilerin %44'ünün yaşamları boyunca en az bir kez e-sigara kullandığı, %22'sinin son 30 gün içinde kullanım bildirdiği ve %16'sının e-sigarayı 13 yaşından önce denediği belirlenmiştir. Akran etkisi, aromalı ürünler, düşük zarar algısı, sosyal medya maruziyeti ve dijital pazarlama, kullanımla ilişkili başlıca etmenler olarak tanımlanmıştır. E-sigara kullanımı; nikotin bağımlılığı, solunumsal semptomlar, kardiyovasküler değişiklikler ve ruh sağlığı sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca adolesan dönemde e-sigara kullanımı ile daha sonraki konvansiyonel sigaraya başlama arasında ilişki bildirilmiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların önemli bir bölümünün gözlemsel çalışmalara dayanması nedeniyle nedensellik ve uzun dönem sağlık sonuçlarına ilişkin kesin çıkarımlar sınırlıdır. Sonuç: Mevcut bilimsel kanıtlar, e-sigaraların adolesanlar açısından güvenli ürünler olarak değerlendirilmesini desteklememektedir. E-sigara kullanımının önlenmesinde aile, okul, sağlık sistemi ve düzenleyici politikaları kapsayan çok düzeyli yaklaşımların benimsenmesi önem taşımaktadır. Rutin adolesan izlemlerinde e-sigara kullanımının sorgulanması, nikotin bağımlılığının erken dönemde belirlenmesi ve uygun danışmanlığın sağlanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, Elektronik Sigara, Nikotin, Vaping, Korunma, Halk Sağlığı

Electronic Cigarette Use Among Adolescents: A Narrative Review of the Current Literature

Abstract

Objective: Electronic cigarette (e-cigarette) use has become an increasingly prevalent public health concern among adolescents. This review aimed to evaluate current scientific evidence on the epidemiology, associated risk factors, health effects, and prevention strategies related to e-cigarette use among adolescents. Materials and Methods: This study was conducted as a narrative literature review. PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar were searched, primarily for studies published between 2010 and 2026, and recent reports from international organizations were also reviewed. Evidence from systematic reviews, meta-analyses, prospective cohort and cross-sectional studies, clinical guidelines, and surveillance reports was narratively synthesized under four main themes: epidemiology, risk factors, health effects, and prevention strategies. Results: Current surveillance data indicate that e-cigarette use is prevalent among adolescents, although rates vary across countries. According to the 2024 European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD), 44% of students aged 15–16 years had used e-cigarettes at least once in their lifetime, 22% reported use within the past 30 days, and 16% had tried e-cigarettes before the age of 13 years. Peer influence, flavored products, low perceived harm, social media exposure, and digital marketing were identified as major factors associated with use. E-cigarette use has been associated with nicotine dependence, respiratory symptoms, cardiovascular changes, and mental health problems. An association between adolescent e-cigarette use and subsequent initiation of conventional cigarette smoking has also been reported. However, because a substantial proportion of the available evidence is observational, causal inference and conclusions regarding long-term health outcomes remain limited. Conclusion: Current scientific evidence does not support considering e-cigarettes safe for adolescents. Multilevel prevention strategies involving families, schools, health care systems, and regulatory policies are important. Routine adolescent health care should include assessment of e-cigarette use, early identification of nicotine dependence, and appropriate counseling.

Keywords: Adolescent, Electronic Cigarette, Nicotine, Vaping, Prevention, Public Health

Giriş

Elektronik sigaralar veya elektronik nikotin iletim sistemleri (electronic nicotine delivery systems [ENDS]), nikotin içerebilen bir sıvının ısıtılmasıyla inhalasyon için aerosol oluşturan elektronik cihazlardır. E-sıvılar genellikle propilen glikol ve/veya gliserol, nikotin ve aroma vericiler içerirken, oluşan aerosolde karboniller, uçucu organik bileşikler, iz elementler ve tütüne özgü nitrozaminler gibi potansiyel olarak toksik bileşenlerin de bulunabildiği gösterilmiştir.[1, 2] Elektronik sigara kullanımı, özellikle çocuklar ve adolesanlar arasındaki yaygınlığı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Güncel bir küresel meta-analizde öğrenciler arasında yaşam boyu ENDS kullanım prevalansı %22,0, güncel kullanım prevalansı ise %10,2 olarak bildirilmiş; Avrupa verilerinde kullanım sıklığı ve zaman içindeki değişimin ülkeler arasında belirgin farklılık gösterdiği ortaya konmuştur.[3, 4] Son yıllarda aromalı, yüksek nikotin iletimli ve özellikle tek kullanımlık ürünlerin yaygınlaşması gençlerin kullandığı ürün profilini değiştirmiştir.[5, 6] Adolesan dönemde nörogelişimin devam etmesi ise nikotin maruziyeti ve bağımlılık açısından bu yaş grubunun ayrıca ele alınmasını gerektirmektedir.[7]

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımına ilişkin çalışmalar, kullanımın bireysel ve davranışsal özelliklerin yanı sıra aile, akran ve daha geniş sosyal çevreyle ilişkili çok boyutlu bir örüntü gösterdiğini ortaya koymaktadır. Akran veya aile çevresinde tütün ve elektronik sigara kullanımı, merak, düşük zarar algısı ve ürünlerin sosyal kabulü en sık bildirilen ilişkili faktörler arasında yer alırken; aroma çeşitliliği ve ürün özelliklerinin de gençler açısından çekicilikle ilişkili olduğu bildirilmektedir.[8, 9] Sosyal medya ve dijital pazarlama, elektronik sigarayla ilişkili içeriklere maruziyet açısından önemli alanlar olarak tanımlanmaktadır.[10, 11] Elektronik sigara kullanımı konvansiyonel sigara ve diğer tütün ve nikotin

ürünlerinin kullanımıyla da sıklıkla örtüşmekte; boylamsal çalışmalar ve meta-analizlerde, başlangıçta sigara içmeyen gençlerde elektronik sigara kullanımının daha sonraki konvansiyonel sigaraya başlama ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.[12, 13] Sağlık sonuçları açısından ise elektronik sigara kullanımı solunum sistemi sorunları, kardiyovasküler risk göstergeleri ve ruh sağlığı sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir.[14, 15]

Mevcut kanıt birikimine karşın, literatürün yorumlanmasını güçleştiren önemli sınırlılıklar bulunmaktadır. Elektronik sigara teknolojisinin hızla değişmesi, daha eski çalışmalarda değerlendirilen maruziyetlerin güncel ürün ve kullanım örüntülerini ne ölçüde temsil ettiği konusunda belirsizlik yaratmaktadır.[16, 17] Yaşam boyu kullanım, son 30 günde kullanım ve kullanım sıklığı gibi ölçütlerin çalışmalar arasında farklı tanımlanması bulguların karşılaştırılmasını güçleştirirken, araştırmaların önemli bir bölümünün öz bildirime dayanması ve biyokimyasal doğrulama içermemesi de kanıtların yorumlanmasını sınırlandırmaktadır.[18, 19] Ayrıca uzun dönem kardiyopulmoner ve nörogelişimsel sonuçlara ilişkin veriler ile adolesanlara özgü korunma ve bırakma müdahalelerini değerlendiren yüksek nitelikli çalışmalar sınırlıdır.[18-20]

Elektronik sigaralara ilişkin kanıtların epidemiyoloji, davranışsal ve sosyal belirleyiciler, bağımlılık, sağlık sonuçları ve bırakma yaklaşımları gibi farklı alanlarda hızla genişlemesi, güncel bulguların adolesan sağlığı açısından bütüncül biçimde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Pediatrik uygulamada elektronik sigara kullanımının yalnızca varlığının değil; kullanım örüntüsünün, nikotin bağımlılığının, eş zamanlı tütün ve madde kullanımının ve ilişkili sağlık sorunlarının birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır.[21, 22] Güncel rehber ve pozisyon belgelerinde elektronik sigara ve diğer nikotin ürünlerinin rutin adolesan izlemlerinde doğrudan sorgulanması ve kullanım saptandığında uygun danışmanlık ve bırakma desteğinin sunulması önerilmektedir.[22, 23] Bununla birlikte, elektronik sigara bırakmaya özgü müdahalelere ilişkin kanıtların sınırlı olması, güncel verilerin pediatrik uygulama açısından birlikte değerlendirilmesini özellikle önemli hâle getirmektedir.[24]

Bu anlatısal derlemenin amacı, adolesanlarda elektronik sigara kullanımının epidemiyolojisi, kullanım örüntüleri ve ilişkili faktörleri, sağlık sonuçları ile korunma ve bırakma yaklaşımlarına ilişkin güncel kanıtları pediatrik bir perspektiften bütüncül olarak değerlendirmektir.

Yöntem

Derleme Tasarımı

Bu çalışma, adolesanlarda elektronik sigara kullanımına ilişkin güncel literatürün incelendiği anlatısal bir derleme olarak hazırlanmıştır. Elektronik sigara kullanımının epidemiyolojisi, kullanım örüntüleri ve ilişkili faktörleri, sağlık sonuçları ile korunma ve bırakma yaklaşımları adolesan sağlığı ve pediatrik uygulama açısından değerlendirilmiştir.

Literatür Tarama Stratejisi

Literatür taraması PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science ve Google Scholar veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Temel olarak 2010–2026 yılları arasında yayımlanan çalışmalar taranmış; konuya ilişkin güncel uluslararası kuruluş raporları ve klinik rehberler de incelenmiştir. Son tarama Ağustos 2026'da yapılmıştır. Aramalarda "electronic cigarette", "e-cigarette", "electronic nicotine delivery systems", "ENDS" ve "vaping" terimleri; "adolescent", "youth" ve "young people" terimleriyle farklı kombinasyonlarda kullanılmıştır. İncelenen konuya göre aramalara "epidemiology", "prevalence", "risk factors", "nicotine dependence", "nicotine salts", "health effects", "respiratory", "cardiovascular", "neurodevelopment", "mental health", "oral health", "dental health", "secondhand aerosol", "passive exposure", "social media", "marketing", "prevention" ve "cessation" terimleri eklenmiştir.

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımının epidemiyolojisi, kullanım örüntüleri ve ilişkili faktörleri, fiziksel ve ruhsal sağlık sonuçları ile korunma ve bırakma yaklaşımlarını ele alan yayınlar değerlendirilmiştir. Sistematik derleme ve meta-analizlerin yanı sıra prospektif kohort çalışmaları, geniş örneklemli gözlemsel çalışmalar, klinik rehberler ve sürveyans raporlarından yararlanılmıştır. Elektronik sigara ürünleri ve kullanım biçimlerindeki hızlı değişim nedeniyle güncel yayınlar ön planda

tutulmuş; temel kavramların ve literatürdeki gelişimin açıklanması açısından gerekli görülen daha eski çalışmalara da yer verilmiştir. Adolesanlara özgü sonuçlar sunan ve derlemenin kapsamıyla doğrudan ilişkili yayınlar tercih edilmiştir. Bulgular nicel olarak birleştirilmemiş, belirlenen temalar doğrultusunda anlatısal olarak sentezlenmiştir.

Epidemiyoloji ve Kullanım Eğilimleri

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımı küresel ölçekte yaygındır. Altmış dokuz ülke ve bölgeden ulusal verilerin değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizde, çocuk ve adolesanlarda yaşam boyu elektronik sigara kullanımı %17,2, güncel kullanım %7,8 ve günlük kullanım %0,8 olarak bildirilmiştir.[25] Daha yakın tarihli, 53 ülkeden 4.189.145 öğrenciyi kapsayan bir meta-analizde ise yaşam boyu kullanım prevalansı %22,0, güncel kullanım prevalansı %10,2 olarak saptanmıştır.[4]

Avrupa'daki güncel veriler daha yüksek kullanım düzeylerine işaret etmektedir. European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD) 2024 araştırmasında, 37 ülkeden 15–16 yaşındaki 113.882 öğrenci değerlendirilmiş; öğrencilerin %44'ü yaşamları boyunca en az bir kez, %22'si ise son 30 gün içinde elektronik sigara kullandığını bildirmiştir. Ayrıca öğrencilerin %16'sının elektronik sigarayı 13 yaşında veya daha erken dönemde denediği belirlenmiştir. Güncel kullanımın kızlarda erkeklere göre daha yüksek olması da son dönem Avrupa verilerinin dikkat çekici bulgularından biridir.[26] Tekrarlayan sürveyans verileri bazı Avrupa ülkelerinde kullanımın zaman içinde arttığını gösterirken, ABD'de lise öğrencilerinde güncel kullanım 2017'de %11,7'den 2019'da %27,5'e yükselmiş, izleyen yıllarda ise gerileme eğilimi göstermiştir.[3, 27-29]

Türkiye'de adolesanlara özgü ulusal prevalans verileri sınırlı olup mevcut kanıtlar büyük ölçüde yerel örneklemlere dayanmaktadır. Okul temelli bir çalışmada yaşam boyu elektronik sigara kullanımı %15,2, elektronik sigara kullanımı ise %1,0 olarak bildirilmiştir.[30] Buna karşılık, 14–18 yaş grubunu kapsayan tek merkezli bir pediatri çalışmasında yaşam boyu ve son 30 günlük elektronik sigara kullanımı sırasıyla %18,5 ve %9,2 olarak saptanmıştır.[31] Örneklem özellikleri ve araştırma ortamlarındaki farklılıklar nedeniyle bu bulgular ulusal prevalans göstergeleri olarak yorumlanmamalıdır.

Elektronik sigara kullanımındaki değişim prevalansla sınırlı olmayıp kullanılan ürünler ve kullanım biçimleri de zaman içinde farklılaşmıştır. İlk dönemde yaygın olan cigalike ve tank sistemlerinin ardından 2015 sonrasında pod tabanlı cihazlar, 2020'li yıllarda ise tek kullanımlık (disposable) elektronik sigaralar genç kullanıcılar arasında öne çıkmıştır.[32, 33] Pod sistemlerinde nikotin tuzlarının kullanılması, yüksek nikotin konsantrasyonlarının daha az boğaz irritasyonuyla inhale edilebilmesine olanak sağlamıştır.[34, 35] Kanada, İngiltere ve ABD'yi kapsayan tekrarlayan kesitsel bir araştırmada, 2023 yılında elektronik sigara kullanan gençler arasında tek kullanımlık ürünlerin en sık tercih edilen cihaz olduğu bildirilmiştir.[36] Tütün dışı, özellikle meyve ve tatlı aromalarının genç kullanıcılar arasında yaygın olması da güncel kullanım profilinin belirgin özelliklerindendir.[37] Kullanım sıklığı açısından ise ABD verilerinde 2014–2021 yılları arasında aylık kullanım gün sayısının arttığı gösterilmiştir.[12]

Kullanım Örüntüleri ve İlişkili Faktörler

Bireysel ve Davranışsal Faktörler

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımıyla ilişkili bireysel etkenler arasında düşük zarar algısı, merak, yenilik arayışı ve ürün özellikleri öne çıkmaktadır. Elektronik sigaranın zararsız veya konvansiyonel sigaradan daha az zararlı olarak algılanması, kullanıma yatkınlık ve başlama ile ilişkili bulunmuştur.[38, 39] Daha önce herhangi bir tütün ürünü kullanmamış gençlerin izlendiği PATH çalışmasında, elektronik sigarayı "zararsız" olarak değerlendirenlerde kullanıma başlama olasılığının, ürünü "çok zararlı" olarak değerlendirenlere göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[39]

Merak ve yenilik arayışının özellikle ilk denemeyle, aroma ve diğer ürün özelliklerinin ise deneme isteği ve kullanımın sürdürülmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.[40, 41]

Akran, Aile ve Sosyal Çevre

Sosyal çevreye ilişkin etkenler arasında akran kullanımı, adolesanlarda elektronik sigara kullanımıyla en tutarlı ilişki gösteren faktörlerden biridir. Prospektif çalışmaların meta-analizinde elektronik sigara kullanan arkadaşlara sahip olmanın hem yaşam boyu hem de güncel kullanımla ilişkili olduğu; boylamsal PATH verilerinde ise elektronik sigara kullanan yakın arkadaş sayısı arttıkça kullanım olasılığının yükseldiği bildirilmiştir.[42, 43] Aile üyelerinin tütün kullanımıyla da ilişki saptanmış, ancak bu ilişkinin akran kullanımına kıyasla daha zayıf olduğu ve özellikle kardeş kullanımında belirginleştiği bildirilmiştir.[44] Elektronik sigara kullanımının akran grubunda yaygın veya kabul edilebilir olarak algılanması kullanımla ilişkili bulunurken, evde tütün ve nikotin ürünlerine erişimin sınırlandırılması ve bu ürünlere ilişkin aile kurallarının bulunması daha düşük kullanım olasılığıyla ilişkilendirilmiştir.[45-47]

Sosyal Medya ve Dijital Pazarlama

Sosyal medya, adolesanların elektronik sigarayla ilişkili içeriklere maruz kaldığı önemli ortamlardan biridir. Boylamsal çalışmalarda sosyal medya kullanımı ve elektronik sigarayla ilişkili içeriklere maruziyetin, daha önce elektronik sigara kullanmamış adolesanlarda kullanıma yatkınlık ve daha sonraki kullanıma başlama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[48, 49] TikTok ve Instagram gibi görsel ağırlıklı platformlarda tütün ve nikotin içerikleriyle daha sık karşılaşan gençlerde elektronik sigara kullanımının daha sık bildirildiği saptanmıştır.[50] Influencer paylaşımları ve kullanıcılar tarafından oluşturulan içeriklerin ticari tanıtım ile gündelik sosyal etkileşim arasındaki sınırı belirsizleştirebildiği; bu tür içeriklere maruziyetin elektronik sigaraya yönelik olumlu tutumlar ve sosyal kabul algısıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[51, 52]

Eşlik Eden Davranışlar ve Psikososyal Etkenler

Elektronik sigara kullanımı, adolesanlarda sıklıkla daha geniş bir tütün ve madde kullanımı örüntüsü içinde görülmektedir. Sistematik derlemelerde konvansiyonel sigara kullanımının en tutarlı eşlik eden davranış olduğu; alkol, kannabis ve diğer madde kullanımlarının da elektronik sigara kullanan gençlerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[9, 53] Prospektif çalışmalarda elektronik sigara kullanımı ile daha sonraki alkol ve kannabis kullanımı arasında ilişkiler bildirilmiş olmakla birlikte, ortak yatkınlıklar ve ölçülmemiş karıştırıcı etkenler bu ilişkilerin nedensel olarak yorumlanmasını sınırlandırmaktadır.[54] Depresif belirtiler, anksiyete, dürtüsellik, algılanan stres ve dışa yönelim davranışlarıyla bildirilen ilişkiler ise ağırlıklı olarak kesitsel verilere dayanmakta olup ilişkinin yönü belirsizliğini korumaktadır.[18, 55]

Eş Zamanlı Tütün ve Nikotin Ürünü Kullanımı

Elektronik sigara kullanımı, adolesanlarda diğer tütün ve nikotin ürünlerinin kullanımıyla sıklıkla örtüşmektedir. Sistematik derlemeler ve geniş örneklemli çalışmalarda konvansiyonel sigarayla birlikte kullanımın yaygın olduğu, ancak bildirilen oranların ülkeye, yaş grubuna ve kullanılan tanımlara göre değiştiği bildirilmiştir.[9, 56] Nargile ve diğer tütün ürünlerinin de kullanım örüntüsüne eklenmesiyle bazı adolesanlarda çoklu tütün ürünü kullanımı görülmektedir.[57] Boylamsal çalışmalarda, başlangıçta elektronik sigara ve konvansiyonel sigarayı birlikte kullanan gençlerin bir bölümünün izlem sürecinde en az bir ürünü kullanmayı sürdürdüğü bildirilmiştir.[58]

Elektronik sigara ile konvansiyonel sigara arasındaki ilişki eş zamanlı kullanımla sınırlı değildir. Başlangıçta sigara içmeyen adolesanların değerlendirildiği boylamsal çalışmalar ve meta-analizlerde, elektronik sigara kullanımının daha sonraki konvansiyonel sigaraya başlama ile tutarlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir.[13, 59, 60] Bununla birlikte, karıştırıcı değişkenlerin daha kapsamlı biçimde kontrol

edildiği analizlerde ilişkinin büyüklüğünün azalması, dürtüsellik, akran etkisi ve diğer madde kullanımları gibi ortak yatkınlıkların gözlenen ilişkinin bir bölümünü açıklayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle mevcut kanıtlar, elektronik sigara kullanımı ile daha sonraki konvansiyonel sigaraya başlama arasında tutarlı bir ilişki bulunduğunu göstermekle birlikte, bu ilişkinin nedensel olarak yorumlanması için yeterli değildir.[61, 62]

Nikotin Bağımlılığı

Elektronik sigara kullanan adolesanlarda nikotin bağımlılığı klinik açıdan önemli bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Bağımlılık belirtilerinin prevalansı kullanılan ölçüm aracına ve kullanım örüntüsüne göre değişmekle birlikte, daha sık kullanım, daha erken yaşta başlama ve daha uzun kullanım süresi daha yüksek bağımlılık düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur.[63, 64] Nikotin kullanma isteği, yoksunluk belirtileri, kullanım üzerinde kontrol kaybı ve başarısız bırakma girişimleri adolesanlarda bildirilen başlıca bağımlılık belirtileri arasındadır.[65]

Yüksek nikotin konsantrasyonuna sahip pod sistemleri ve tek kullanımlık elektronik sigaraların kullanımı daha yüksek bağımlılık göstergeleriyle ilişkilendirilmiştir.[66, 67] Bununla birlikte, özellikle nikotin tuzu içeren yeni nesil ürünlere ilişkin doğrudan adolesan verilerinin sınırlı olması, ürün özelliklerinin hızla değişmesi ve çalışmaların önemli bölümünün gözlemsel nitelikte olması, bu ilişkilerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bağımlılığın değerlendirilmesinde farklı ölçüm araçları ve eşik değerlerinin kullanılması da çalışmalar arasındaki karşılaştırılabilirliği sınırlandırmaktadır.[63, 67]

Sağlık Etkileri

Elektronik sigara aerosollerinin yalnızca su buharından oluşmadığı; nikotinin yanı sıra karboniller, uçucu organik bileşikler, ince ve ultra ince partiküller, metaller ve diğer potansiyel toksik bileşenleri içerebildiği gösterilmiştir.[17, 20] Adolesanlarda yürütülen biyobelirteç çalışmalarında elektronik sigara kullanımı, akrolein ve akrilonitril gibi uçucu organik bileşiklere ölçülebilir iç maruziyetle ilişkilendirilmiştir.[68]

Solunum Sistemi Etkileri

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımına ilişkin sağlık sonuçları arasında en tutarlı bulgular solunum sistemiyle ilişkilidir. Boylamsal çalışmalarda elektronik sigara kullanımı bronşitik semptomlar ve dispneyle ilişkili bulunmuş; dört yıllık prospektif bir kohortta diğer tütün ve kannabis maruziyetleri dikkate alındıktan sonra da bronşitik semptomlar (OR 1,55; %95 GA 1,18–2,05) ve dispne (OR 1,48; %95 GA 1,01–2,18) ile ilişkinin sürdüğü gösterilmiştir.[69] Öksürük, balgam ve hışıltının da elektronik sigara kullanan gençlerde daha sık görülebildiği bildirilmekle birlikte, hışıltıya ilişkin boylamsal bulgular daha az tutarlıdır. Astım açısından sistematik derleme ve meta-analizlerde pozitif ilişkiler bildirilmiş, ancak bazı boylamsal çalışmalarda yeni gelişen astım veya hışıltı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.[70, 71]

Akciğer fonksiyonuna ilişkin kanıtlar semptom çalışmalarına göre daha sınırlıdır. Genç elektronik sigara kullanıcılarında akciğer fonksiyonunun değerlendirildiği çalışmaların sistematik derlemesinde spirometrinin en sık kullanılan yöntem olduğu, ancak çalışmalar arasında yöntem ve maruziyet özellikleri açısından belirgin heterojenlik bulunduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda FEV_1, FVC, PEF, FEV_1/FVC ve FEF25–75% gibi parametrelerde değişiklikler saptanmış olmakla birlikte, çalışma sayısının azlığı ve uzun dönem verilerinin sınırlı olması nedeniyle bu değişikliklerin klinik önemi ve kalıcılığı henüz belirlenememiştir.[72]

Elektronik sigara veya vaping ürünü kullanımıyla ilişkili akciğer hasarı (e-cigarette or vaping product use-associated lung injury, EVALI), kronik solunumsal semptomlardan ayrı değerlendirilmesi gereken akut veya subakut ve potansiyel olarak ağır bir klinik tablodur. ABD'de 2019–2020 salgını sırasında 2.668 hastaneye yatış bildirilmiş ve olguların %82'sinde tetrahidrokannabinol (THC) içeren ürün

kullanımı saptanmıştır.[73] Epidemiyolojik ve laboratuvar bulguları EVALI ile özellikle THC içeren ürünler ve vitamin E asetat arasında güçlü bir ilişkiye işaret etmekle birlikte, diğer kimyasal etkenlerin olası katkısı bütünüyle dışlanamamıştır.[74]

Kardiyovasküler Etkiler

Elektronik sigaraların kardiyovasküler etkilerine ilişkin kanıtlar büyük ölçüde erişkinlerde ve genç erişkinlerde gerçekleştirilen akut maruziyet çalışmalarından elde edilmiştir. Nikotin içeren elektronik sigara kullanımının kalp hızı ile sistolik ve diyastolik kan basıncında geçici artışlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[75] Deneysel çalışmalarda ise endotel fonksiyonunda bozulma, arteriyel sertlikte artış ve oksidatif stres göstergelerinde değişiklikler saptanmıştır.[76]

Nörogelişimsel ve Bilişsel Etkiler

Adolesan dönemde devam eden beyin gelişimi nedeniyle nikotin maruziyetinin olası nörogelişimsel etkileri önem taşımaktadır. İnsan çalışmalarından elde edilen veriler sınırlı olmakla birlikte, adolesan dönemde nikotin maruziyeti ile bazı bilişsel ve nörodavranışsal sonuçlar arasında ilişkiler bildirilmiştir; ancak mevcut kanıtların büyük ölçüde gözlemsel olması nedensel çıkarımları sınırlandırmaktadır.[77] Yakın tarihli boylamsal verilerde, elektronik sigara kullanan adolesanlarda belirli bilişsel alanlarda, özellikle okuma tanıma performansında daha düşük skorlar bildirilmiş; ancak bu bulguların daha büyük örneklemli ve uzun süreli çalışmalarla doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır.[78] Deneysel hayvan çalışmalarında ise adolesan dönemde nikotin maruziyetinin öğrenme, bellek, ödül işleme ve ilişkili nörobiyolojik süreçlerde değişikliklerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[77, 79]

Ruh Sağlığı

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımı ile depresif belirtiler, anksiyete ve psikolojik sıkıntı arasında ilişkiler bildirilmiştir.[55] Bununla birlikte, ilişkinin yönü kesin olarak belirlenememiştir. Boylamsal çalışmalarda depresif ve anksiyöz belirtilerin daha sonraki elektronik sigara kullanımıyla ilişkili olduğu, sürdürülen elektronik sigara kullanımının da izlem sırasında depresif belirtilerde artışla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[80, 81]

Ağız ve Diş Sağlığı

Elektronik sigara kullanımı ile ağız ve diş sağlığı arasındaki ilişkiye yönelik adolesan ve genç erişkin verileri sınırlıdır. Güncel derlemelerde elektronik sigara kullanımı; gingival ve periodontal değişikliklerin yanı sıra ağız kuruluğu, tükürük özelliklerindeki değişiklikler ve diş çürüğü ile ilişkilendirilmiştir.[82, 83] Oral mikrobiyotada disbiyoz ve periodontal patojenlerle ilişkili değişiklikler de bildirilmiştir.[84] Bununla birlikte, mevcut kanıtların önemli bir bölümünün erişkin ve genç erişkin örneklemlerinden ve kesitsel çalışmalardan elde edilmiş olması, bulguların adolesanlara genellenebilirliğini ve nedensel olarak yorumlanmasını sınırlandırmaktadır.[82]

İkinci El Elektronik Sigara Aerosolüne Maruziyet

Elektronik sigara kullanmayan çocuk ve adolesanlar, çevredeki kullanıcılar tarafından ortama yayılan ikinci el elektronik sigara aerosolüne maruz kalabilmektedir. Çocuklarda yapılan biyobelirteç çalışmalarında, ikinci el aerosol maruziyeti olanlarda kotinin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve pasif nikotin maruziyetinin nesnel olarak gösterilebildiği bildirilmiştir.[85] Adolesanlarda ise ikinci el aerosol maruziyeti hışıltı, bronşitik semptomlar ve diğer solunumsal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.[86, 87] Bununla birlikte, çalışmaların çoğunlukla gözlemsel olması, maruziyetin öz bildirime dayanabilmesi ve diğer tütün ürünleri ile çevresel maruziyetlerin olası karıştırıcı etkileri nedeniyle uzun dönem sağlık sonuçlarına ilişkin kanıtlar sınırlıdır.[86, 87]

Korunma ve Bırakma Yaklaşımları

Elektronik Sigara Kullanımının Önlenmesi

Elektronik sigara kullanımının önlenmesinde, daha önce kullanmamış adolesanların ürüne ilişkin yanlış veya eksik algılarının ele alınması önemlidir. Düşük zarar ve bağımlılık algısının yanı sıra elektronik sigaraya ilişkin olumlu algıların kullanımla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[88] Bu nedenle önleme yaklaşımlarında olası sağlık zararlarının ve nikotinin bağımlılık potansiyelinin ele alınması önem taşımaktadır. Deneysel önleme mesajlarını değerlendiren bir meta-analizde, bu mesajların zarar ve bağımlılık algısını artırdığı ve kullanma niyetini azaltabildiği bildirilmiştir.[89] Bununla birlikte, bu değişikliklerin kullanıma başlamanın uzun dönemde önlenmesine ne ölçüde yansıdığı belirsizdir ve çocuk ve gençlere yönelik önleme müdahalelerine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.[90]

Okul temelli programlar, geniş adolesan gruplarına ulaşılması ve kullanım öncesinde müdahale olanağı sağlaması açısından önemli bir korunma yaklaşımıdır. Sistematik derleme ve meta-analizlerde bu programların bilgi, tutum, zarar algısı ve kullanma niyeti gibi sonuçlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiş olmakla birlikte, elektronik sigara kullanımının uzun dönemde önlenmesine ilişkin kanıtlar daha sınırlıdır.[91] Buna karşılık, 40 okuldan 5.157 öğrencinin katıldığı OurFutures Vaping küme randomize kontrollü çalışmasında, dört derslik web tabanlı program uygulanan grupta 12 aylık izlemde elektronik sigara kullanma olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir.[92]

Korunma stratejilerinde aile, akran çevresi ve dijital ortamın da dikkate alınması önemlidir. Ebeveyn ve aileyle ilişkili faktörlerin yanı sıra akran etkisi ve sosyal normların adolesanlarda elektronik sigara kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[53] Dijital ortamda elektronik sigarayı özendirici içeriklere maruziyet de önleme yaklaşımlarında medya okuryazarlığı ve karşı pazarlama stratejilerinin dikkate alınmasını gerektirmektedir. Bununla birlikte, çocuk ve gençlere yönelik önleme müdahalelerinin uzun dönemde kullanıma başlamayı önlediğine ilişkin doğrudan kanıtlar sınırlıdır.[90]

Bireysel, aile ve okul düzeyindeki girişimlerin, elektronik sigaraya erişimi ve ürünlerin gençler açısından çekiciliğini azaltmayı amaçlayan nüfus temelli politikalarla birlikte ele alınması daha kapsamlı bir korunma çerçevesi sunmaktadır. Yaş sınırlamaları, vergilendirme, aroma kısıtlamaları ile reklam ve pazarlamanın sınırlandırılması başlıca düzenleyici araçlardır. Sistematik derlemelerde aroma kısıtlamalarının gençlerde elektronik sigara kullanımındaki azalmayla ilişkili olduğu, vergilendirme politikalarının kullanım üzerinde etkili olabileceği ve yaş sınırlamalarına ilişkin bulguların daha değişken olduğu bildirilmiştir.[93, 94]

Bırakmaya Yönelik Davranışsal Müdahaleler

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımının bırakılmasına yönelik davranışsal yaklaşımlar arasında motivasyonel görüşme, danışmanlık, bilişsel-davranışsal yaklaşımlar ve sosyal destek yer almaktadır.[95] Bununla birlikte, elektronik sigara kullanan adolesanlara özgü doğrudan kanıtlar sınırlıdır ve bu yaklaşımlara ilişkin öneriler önemli ölçüde konvansiyonel sigara bırakma literatüründen elde edilen verilere dayanmaktadır.[24, 95] Güncel Cochrane derlemesinde adolesanlarda elektronik sigara bırakmaya yönelik yalnızca bir randomize kontrollü çalışmanın değerlendirmeye alınabilmiş olması da kanıt tabanının sınırlılığını göstermektedir.[24]

Adolesanlara özgü çalışmalar arasında kısa mesaj temelli davranışsal müdahaleler öne çıkmaktadır. Graham ve arkadaşlarının 13–17 yaşındaki elektronik sigara kullanıcılarıyla yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada, bilişsel ve davranışsal baş etme becerileri ile sosyal destek bileşenlerini içeren This is Quitting kısa mesaj programı değerlendirilmiştir. Yedi aylık izlemde, öz bildirime dayalı 30 günlük bırakma oranı müdahale grubunda %37,8, kontrol grubunda %28,0 olarak saptanmış ve bırakma olasılığı müdahale grubunda daha yüksek bulunmuştur (RR: 1,35; %95 GA: 1,17–1,57).[96]

Diğer dijital yaklaşımlara ilişkin kanıtlar daha sınırlıdır. Akran destekli mobil müdahalelerin uygulanabilirliği ve katılımcı etkileşimi açısından olumlu bulgular bildirilmiş olmakla birlikte, bu alandaki çalışmaların küçük ve pilot nitelikte olması etkinliğe ilişkin kesin çıkarımları sınırlandırmaktadır.[97]

Mevcut kanıtlar, adolesanlarda elektronik sigara kullanımının bırakılmasında kişiselleştirilmiş kısa mesaj temelli müdahalelerin umut verici olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, kanıtların sınırlı sayıda randomize çalışmaya dayanması nedeniyle diğer davranışsal ve dijital yaklaşımların etkinliğine ilişkin kesin çıkarımlarda bulunmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.[24]

Farmakolojik Tedavi

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımının bırakılmasına yönelik farmakolojik tedavilere ilişkin kanıtlar, davranışsal müdahalelere kıyasla daha sınırlıdır. Mevcut önerilerin önemli bir bölümü konvansiyonel sigara bırakma çalışmalarından elde edilen verilere dayanmakta olup elektronik sigara kullanan adolesanlara özgü doğrudan farmakoterapi verileri sınırlıdır.[95, 98]

Nikotin replasman tedavisi (NRT) ve bupropiona ilişkin bulgular büyük ölçüde adolesanlarda konvansiyonel sigara bırakma çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda tedavi sonunda bazı olumlu sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte, uzun dönem bırakmanın sürdürülmesine ilişkin kanıtlar sınırlı ve tutarsızdır.[99] NRT'nin adolesanlarda kısa dönem güvenlilik profilinin genel olarak kabul edilebilir olduğu bildirilse de tedaviye uyumdaki değişkenlik ve uzun dönem etkinliğe ilişkin verilerin sınırlılığı bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir.[100] Elektronik sigara kullanan adolesanlarda NRT ve bupropionun bırakma üzerindeki etkinliğini doğrudan değerlendiren verilerin yetersiz olması nedeniyle, konvansiyonel sigara bırakma çalışmalarından elde edilen bulguların bu gruba genellenmesinde temkinli olunmalıdır.[95, 98]

Vareniklin, gençlerde elektronik sigara kullanımının bırakılmasına yönelik doğrudan randomize kontrollü verinin bulunması bakımından diğer farmakolojik seçeneklerden ayrılmaktadır. Evins ve arkadaşlarının 16–25 yaşındaki, düzenli konvansiyonel sigara kullanmayan 261 gençle yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada, biyokimyasal olarak doğrulanmış sürekli bırakma oranları vareniklin grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tedavinin son dört haftasında sürekli bırakma oranları vareniklin ve plasebo gruplarında sırasıyla %51 ve %14, 24. haftaya kadar değerlendirilen sürekli bırakma oranları ise %28 ve %7 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, katılımcıların yaş ortalamasının 21,4 yıl olması, 16 yaşından küçük adolesanların çalışmaya alınmaması ve düzenli konvansiyonel sigara kullananların dışlanması, bulguların tüm adolesanlara ve her iki ürünü birlikte kullanan gençlere genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.[101]

Mevcut kanıtlar, farmakoterapinin adolesanlarda elektronik sigara bırakmadaki yerinin henüz kesinleşmediğini göstermektedir. Güncel klinik rehberlerde adolesanlarda nikotin kullanımının tedavisinde vareniklin ve bupropion için koşullu öneriler bulunmakla birlikte, bu öneriler çok düşük kesinlikte kanıtlara dayanmaktadır.[23] Elektronik sigara kullanımına özgü farmakoterapi verilerinin sınırlılığı dikkate alındığında, tedavi yaklaşımında nikotin bağımlılığının düzeyi, bırakma motivasyonu ve eşlik eden durumların yanı sıra davranışsal desteğin de değerlendirilmesi önem taşımaktadır.[98] Vareniklin çalışmasında farmakolojik tedavinin davranışsal danışmanlık ve kısa mesaj desteğiyle birlikte uygulanmış olması da sonuçların bu bütüncül müdahale bağlamında yorumlanmasını gerektirmektedir.[101]

Pediatrik İzlemde Tarama ve Kısa Müdahale

Adolesanlarda elektronik sigara kullanımının erken dönemde belirlenebilmesi için tütün ve nikotin kullanımının rutin sağlık izlemleri kapsamında sorgulanması önerilmektedir. Taramanın yalnızca konvansiyonel sigara kullanımına yönelik genel sorularla sınırlandırılmaması, elektronik sigara ve diğer nikotin ürünlerinin de doğrudan sorgulanması önem taşımaktadır.[23] Klinik uygulamada elektronik sigaraya özgü taramanın diğer tütün ürünlerine yönelik taramaya kıyasla daha düşük düzeyde kaldığı bildirilmiştir.[102]

Elektronik sigara kullanımı belirlendiğinde kullanılan ürün ve cihaz türü, kullanım sıklığı ve eş zamanlı diğer tütün veya nikotin ürünü kullanımı değerlendirilmelidir. Cihaz özellikleri ve kullanım örüntülerinin nikotin bağımlılığı düzeyiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[67] Nikotin kullanma isteği,

tolerans ve yoksunluk belirtileri, kullanım üzerinde kontrol kaybı ve bırakmada güçlük gibi belirtiler bağımlılık açısından göz önünde bulundurulmalıdır.[65] Bağımlılığın daha yapılandırılmış değerlendirilmesinde E-Cigarette Dependence Scale (EDS) ve Penn State Electronic Cigarette Dependence Index (PS-ECDI) gibi ölçüm araçlarından yararlanılabilir.[103] Bununla birlikte, bu araçlar ürün özellikleri, kullanım örüntüsü ve bırakma öyküsünü kapsayan klinik değerlendirmenin tamamlayıcısı olarak ele alınmalıdır.

Nikotin kullanımının yanı sıra eşlik eden ruhsal belirtiler ve diğer madde kullanımları da klinik değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır. Elektronik sigara kullanımı depresif belirtiler ve anksiyete ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte, mevcut kanıtların büyük ölçüde gözlemsel nitelikte olması nedensel yorumları sınırlandırmaktadır.[55] Solunum sistemi açısından öksürük, hışıltı ve nefes darlığı gibi yakınmaların sorgulanması da önem taşımaktadır; prospektif çalışmalarda elektronik sigara kullanımı ile bazı solunum semptomları arasında ilişki bildirilmiştir.[69]

Adolesanla görüşme mahremiyet gözetilerek ve yargılayıcı olmayan bir yaklaşımla yürütülmeli; bırakmaya hazır oluş değerlendirilmeli ve gelişimsel düzeye uygun danışmanlık sunulmalıdır. Bırakmaya istekli adolesanlara davranışsal destek sunulması ve gereksinim durumunda daha yoğun bırakma desteğine yönlendirilmesi önerilmektedir.[95]

Kanıtların Sınırlılıkları ve Gelecek Araştırmalar

Elektronik sigara kullanımı ile adolesan sağlığı arasındaki ilişkilere yönelik kanıtların önemli bir bölümü gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle maruziyet ile sağlık sonuçları arasındaki zamansal ilişkinin ve nedenselliğin değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Özellikle elektronik sigara kullanımı ile daha sonraki konvansiyonel sigaraya başlama arasında boylamsal çalışmalarda tutarlı ilişkiler bildirilmiş olmakla birlikte, davranışsal ve psikososyal özellikler, akran etkisi ve diğer tütün veya madde kullanımları gibi ortak belirleyiciler artık karıştırıcılık olasılığını gündeme getirmektedir.[61] Güncel bir sistematik derlemede de elektronik sigara kullanımı ile sonraki sigara başlama arasındaki ilişkinin tutarlı olduğu, ancak kanıt kesinliğinin çok düşük olması nedeniyle bu bulguların nedensel bir ilişki olarak yorumlanamayacağı belirtilmiştir.[62]

Kanıtların yorumlanmasını güçleştiren bir diğer etmen, elektronik sigara kullanımının çalışmalar arasında farklı biçimlerde tanımlanmasıdır. Yaşam boyu kullanım, son 30 günde kullanım ve günlük kullanım gibi farklı ölçütlerin kullanılması, farklı maruziyet düzeylerine sahip adolesanların aynı başlık altında değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Ayrıca kullanım yoğunluğu ve süresi gibi özelliklerin her çalışmada ayrıntılı olarak değerlendirilmemesi karşılaştırılabilirliği sınırlandırmaktadır.[104]

Uzun dönem sağlık sonuçlarına ilişkin kanıtların yetersizliği de mevcut literatürün önemli sınırlılıklarındandır. Elektronik sigara kullanımı ile solunum sistemi sonuçları arasında ilişkiler bildirilmiş olmakla birlikte, uzun süreli kullanımın klinik sonuçlarına ilişkin veriler sınırlıdır.[105] Kardiyovasküler etkiler açısından da mevcut kanıtların önemli bir bölümü akut veya kısa dönem fizyolojik değişikliklere ve deneysel çalışmalara dayanmaktadır; uzun dönem klinik sonuçlara ilişkin daha fazla veriye gereksinim vardır.[106]

Gelecekteki araştırmalarda, adolesan dönemden genç erişkinliğe uzanan prospektif kohortlarda elektronik sigara maruziyetinin standartlaştırılmış yöntemlerle değerlendirilmesi; kullanım sıklığı, yoğunluğu ve süresi ile ürün özelliklerinin ayrıntılı olarak kaydedilmesi önem taşımaktadır.[104] Bunun yanı sıra, adolesanlara yönelik korunma ve bırakma müdahalelerinin etkinliğini değerlendiren yüksek nitelikli randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.[24] Vaping bırakmaya yönelik farmakolojik müdahalelere ilişkin randomize çalışma sayısının sınırlı olması da daha büyük örneklemli ve uzun süreli çalışmalara gereksinimi göstermektedir.[107]

Sonuç

Elektronik sigara kullanımı, gençler arasındaki yaygınlığı ve değişen ürün özellikleri nedeniyle adolesan sağlığı açısından önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut kanıtlar, kullanımın bireysel ve davranışsal özelliklerin yanı sıra akran ve aile çevresi, sosyal normlar ve dijital medya ile ilişkili çok boyutlu bir örüntü içinde görüldüğünü göstermektedir. Sağlık sonuçları açısından en tutarlı ilişkiler solunum sistemiyle bildirilmiş olmakla birlikte, kardiyovasküler ve nörogelişimsel sonuçlara ilişkin kanıtlar daha sınırlıdır. Mevcut çalışmaların büyük ölçüde gözlemsel nitelikte olması, nedensel yorumları sınırlandırmaktadır.

Adolesanlara yönelik yaklaşımlarda korunmanın önceliklendirilmesi önem taşımaktadır. Pediatrik izlemlerde elektronik sigara ve diğer nikotin ürünlerinin doğrudan sorgulanması; kullanım saptandığında nikotin bağımlılığı, eş zamanlı tütün ve madde kullanımı ile ilişkili sağlık sorunlarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bırakma yaklaşımlarına, özellikle farmakolojik tedavilere ilişkin adolesanlara özgü kanıtların sınırlı olması, bu alanda daha güçlü kanıtlara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Sharma S, Meister M, Weaver S, et al. The beginning of ENDS (electronic nicotine delivery systems): origins, trends, and regulatory considerations. *Inhal Toxicol*. 2025;37:417–425. doi:10.1080/08958378.2025.2479518

2. Wang T, Neff L, Park-Lee E, Ren C, Cullen K, King B. E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1310–1312. doi:10.15585/mmwr.mm6937e1

3. Tarasenko Y, Ciobanu A, Fayokun R, Lebedeva E, Commar A, Mauer-Stender K. Electronic cigarette use among adolescents in 17 European study sites: findings from the Global Youth Tobacco Survey. *Eur J Public Health*. 2022;32:126–132. doi:10.1093/eurpub/ckab180

4. Albadrani MS, Tobaiqi MA, Muaddi MA, et al. A global prevalence of electronic nicotine delivery systems (ENDS) use among students: a systematic review and meta-analysis of 4,189,145 subjects. *BMC Public Health*. 2024;24(1):3311. doi:10.1186/s12889-024-20858-2

5. Giovacchini C, Alexander LC, Que L. Electronic Cigarettes: A Pro-Con Review of the Current Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2843–2851. doi:10.1016/j.jaip.2022.07.009

6. Kopa-Stojak PN, Pawliczak R. The role of sweet/fruit-flavored disposable electronic cigarettes on early nicotine initiation - a systematic review. *BMC Public Health*. 2025;25(1):643. doi:10.1186/s12889-025-21897-z

7. Castro E, Lotfipour S, Leslie F. Nicotine on the developing brain. *Pharmacol Res*. 2023;190:106716. doi:10.1016/j.phrs.2023.106716

8. Han G, Son H. A systematic review of socio-ecological factors influencing current e-cigarette use among adolescents and young adults. *Addict Behav*. 2022;135:107425. doi:10.1016/j.addbeh.2022.107425

9. Villanueva-Blasco V, Belda-Ferri L, Vázquez-Martínez A. A systematic review on risk factors and reasons for e-cigarette use in adolescents. *Tob Induc Dis*. 2025;23:1. doi:10.18332/tid/196679

10. Lee J, Suttiratana S, Sen I, Kong G. E-Cigarette Marketing on Social Media: A Scoping Review. *Curr Addict Rep*. 2023;10:29–37. doi:10.1007/s40429-022-00463-2

11. Smith M, Hilton S. Adolescents' views on user-generated content and influencer marketing of e-cigarettes on social media: a focus group study. *Lancet*. 2022;400(Suppl 1):S77. doi:10.1016/S0140-6736(22)02287-5

12. Glantz S, Jeffers A, Winickoff J. Nicotine Addiction and Intensity of e-Cigarette Use by Adolescents in the US, 2014 to 2021. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2240671. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.40671

13. O'Brien D, Long J, Quigley J, Lee C, McCarthy A, Kavanagh P. Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2021;21(1):954. doi:10.1186/s12889-021-10935-1

14. Livingston J, Chen C, Kwon M, Park E. Physical and mental health outcomes associated with adolescent E-cigarette use. *J Pediatr Nurs*. 2022;64:1–17. doi:10.1016/j.pedn.2022.01.006

15. Golder S, Hartwell G, Barnett L, Nash S, Petticrew M, Glover R. Vaping and harm in young people: umbrella review. *Tob Control*. 2025;doi:10.1136/tc-2024-059219

16. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust*. 2023;218:267–275. doi:10.5694/mja2.51890

17. Gordon T, Karey E, Rebuli M, Escobar Y, Jaspers I, Chen L. E-Cigarette Toxicology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2022;62:301–322. doi:10.1146/annurev-pharmtox-042921-084202

18. Becker TD, Arnold MK, Ro V, Martin L, Rice TR. Systematic Review of Electronic Cigarette Use (Vaping) and Mental Health Comorbidity Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(3):415–425. doi:10.1093/ntr/ntaa171

19. Conde M, Tudor K, Begh R, et al. Electronic cigarettes and subsequent use of cigarettes in young people: An evidence and gap map. *Addiction*. 2024;119(10):1698–1708. doi:10.1111/add.16583

20. Rose J, Krishnan-Sarin S, Exil V, et al. Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(8):703–728. doi:10.1161/cir.0000000000001160

21. Becker T, Rice T. Youth vaping: a review and update on global epidemiology, physical and behavioral health risks, and clinical considerations. *Eur J Pediatr*. 2022;181(2):453–462. doi:10.1007/s00431-021-04220-x

22. Corsello A, Ferraro V, Reali L, et al. Novel nicotine and tobacco products in pediatric age: a joint position paper. *Ital J Pediatr*. 2025;51:270. doi:10.1186/s13052-025-02116-2

23. Bauer S, Macrea M, Casey A, et al. Treatment of Nicotine Use in Adolescents Under 18 Years of Age: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(9):1584–1599. doi:10.1164/rccm.202507-1577st

24. Barnes C, Turon H, Hall A, et al. Interventions to prevent or cease electronic cigarette use in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2026;7(7):CD015511. doi:10.1002/14651858.cd015511.pub3

25. Yoong S, Hall A, Leonard A, et al. Prevalence of electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2021;6(9):e661–e673. doi:10.1016/s2468-2667(21)00106-7

26. ESPAD Group. *ESPAD Report 2024: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*. 2025. https://www.espad.org/sites/default/files/espad-report-2024.pdf

27. Birdsey J, Cornelius M, Jamal A, et al. Tobacco Product Use Among U.S. Middle and High School Students — National Youth Tobacco Survey, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:1173–1182. doi:10.15585/mmwr.mm7244a1

28. Cullen K, Ambrose B, Gentzke A, Apelberg B, Jamal A, King B. Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students — United States, 2011–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1276–1277. doi:10.15585/mmwr.mm6745a5

29. Cullen K, Gentzke A, Sawdey M, et al. e-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019. *JAMA*. 2019;322(21):2095–2103. doi:10.1001/jama.2019.18387

30. Kurtuluş Ş, Can R. Use of e-Cigarettes and Tobacco Products Among Youth in Turkey. *Eurasian J Med*. 2022;54:127–132. doi:10.5152/eurasianjmed.2022.20168

31. Can Oksay S, Bilgin G, Gürler E, et al. Prevalence and predictors of e-cigarette use among adolescents in a tertiary pediatric clinic: insights from the new ECABA Scale. *Turk J Pediatr*. 2025;67 (6):776–788. doi:10.24953/turkjpediatr.2025.7284

32. Han D, Harlow A, Feldstein Ewing S, et al. Disposable E-Cigarette Use and Subsequent Use Patterns in Adolescents and Young Adults. *Pediatrics*. 2024;153(4):e2023063430. doi:10.1542/peds.2023-063430

33. Lee S, Rees V, Yossefy N, Emmons K, Tan A. Youth and Young Adult Use of Pod-Based Electronic Cigarettes From 2015 to 2019: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020;174:714–720. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0259

34. Bold K, Kong G, Morean M, et al. Trends in various e-cigarette devices used by high school adolescents from 2017-2019. *Drug Alcohol Depend*. 2020;219:108497. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108497

35. Jiang N, Xu S, Li L, Cleland C, Niaura R. Use of electronic nicotine delivery system (ENDS) devices among U.S. youth and adults: Findings from the Population Assessment of Tobacco and Health Study Waves 1–5. *Addict Behav*. 2023;139:107588. doi:10.1016/j.addbeh.2022.107588

36. Hammond D, Reid J, Burkhalter R, East K. Use of disposable e-cigarettes among youth who vape in Canada, England and the United States: Repeat cross-sectional surveys, 2017–2023. *Addiction* 2025;120(3):405–413. doi:10.1111/add.16596

37. Chaffee B, Halpern-Felsher B, Croker J, Werts M, Couch E, Cheng J. Preferences, use, and perceived access to flavored e-cigarettes among United States adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend Rep*. 2022;3:100068. doi:10.1016/j.dadr.2022.100068

38. Lozano P, Arillo-Santillán E, Barrientos-Gutiérrez I, Shigematsu L, Thrasher J. E-cigarette social norms and risk perceptions among susceptible adolescents in a country that bans e-cigarettes. *Health Educ Behav*. 2019;46(2):275–285. doi:10.1177/1090198118818239

39. Li W, Kalan M, Kondracki A, Gautam P, Jebai R, Osibogun O. Longitudinal Impact of Perceived Harm and Addiction on E-cigarette Initiation among Tobacco-Naïve Youth: PATH Study (Waves 1-5). *Public Health*. 2024;230:52–58. doi:10.1016/j.puhe.2024.02.021

40. Meernik C, Baker H, Kowitt S, Ranney L, Goldstein A. Impact of non-menthol flavours in e-cigarettes on perceptions and use: an updated systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031598. doi:10.1136/bmjopen-2019-031598

41. Livingstone-Banks J, Travis N, Conde M, et al. The impacts of e-cigarette flavours: An overview of systematic reviews. *Addiction* 2025;120(7):1327–1344. doi:10.1111/add.70017

42. Luu N, Bui T, Phan H, Oh J. Peer Influence and Use of Electronic Cigarettes among Adolescents and Young Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2025;26(6):2215–2223. doi:10.31557/apjcp.2025.26.6.2215

43. Wang Y, Duan Z, Weaver S, et al. Association of e-Cigarette Advertising, Parental Influence, and Peer Influence With US Adolescent e-Cigarette Use. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2233938. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.33938

44. Wang J, Cao S, Hu R. Smoking by family members and friends and electronic-cigarette use in adolescence: A systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis*. 2018;16:05. doi:10.18332/tid/84864

45. Han D, Shin E. Parenting practices, mental health, and electronic cigarette use among U.S. young adolescents: A longitudinal panel analysis, 2013-2018. *Prev Med*. 2023;178:107795. doi:10.1016/j.ypmed.2023.107795

46. Piombo S, De La Haye K, Valente T. Network Dynamics of Social Influence on E-cigarette Use Among an Ethnically Diverse Adolescent Cohort. *Nicotine Tob Res*. 2025;27(9):1583–1590. doi:10.1093/ntr/ntaf065

47. Vu G, Sun T, Hall W, et al. Trends in Social Norms Toward Cigarette Smoking and E-cigarette Use Among U.S. Youth Between 2015 and 2021. *Nicotine Tob Res* 2025;27(12):2168–2176. doi:10.1093/ntr/ntaf120

48. Lee J, Krishnan-Sarin S, Kong G. Social Media Use and Subsequent E-Cigarette Susceptibility, Initiation, and Continued Use Among US Adolescents. *Prev Chronic Dis*. 2023;20:E78. doi:10.5888/pcd20.220415

49. Prajongjeep A, Chutiphongdech T, Phuengnam K, Sukaew T, Lopradit T, Yeabkai Y. Impact of e-cigarette advertising, promotion, and sponsorship on cognition and behavior: a systematic review of public responses. *BMC Health Serv Res*. 2025;26(1):135. doi:10.1186/s12913-025-13929-6

50. Vassey J, Galimov A, Kennedy C, Vogel E, Unger J. Frequency of social media use and exposure to tobacco or nicotine-related content in association with E-cigarette use among youth: A cross-sectional and longitudinal survey analysis. *Prev Med Rep*. 2022;30:102055. doi:10.1016/j.pmedr.2022.102055

51. Vogel E, Ramo D, Rubinstein M, et al. Effects of Social Media on Adolescents' Willingness and Intention to Use E-Cigarettes: An Experimental Investigation. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(4):694–701. doi:10.1093/ntr/ntaa003

52. Smith M, Hilton S. Youth's exposure to and engagement with e-cigarette marketing on social media: a UK focus group study. *BMJ Open*. 2023;13(8):e071270. doi:10.1136/bmjopen-2022-071270

53. Kim J, Lee S, Chun J. An International Systematic Review of Prevalence, Risk, and Protective Factors Associated with Young People's E-Cigarette Use. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11570. doi:10.3390/ijerph191811570

54. Lau L, Conti A, Hemmati Z, Baldacchino A. The Prospective Association Between the Use of E-Cigarettes and Other Psychoactive Substances in Young People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;153:105392. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105392

55. Khan A, Ahmed S, Sarfraz Z, Farahmand P. Vaping and Mental Health Conditions in Children: An Umbrella Review. *Subst Abuse*. 2023;17:11782218231167322. doi:10.1177/11782218231167322

56. Fadus M, Smith T, Squeglia L. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug Alcohol Depend*. 2019;201:85–93. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011

57. Perikleous E, Steiropoulos P, Paraskakis E, Constantinidis T, Nena E. E-Cigarette Use Among Adolescents: An Overview of the Literature and Future Perspectives. *Front Public Health*. 2018;6:86. doi:10.3389/fpubh.2018.00086

58. Barrington-Trimis J, Kong G, Leventhal A, et al. E-cigarette Use and Subsequent Smoking Frequency Among Adolescents. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20180486. doi:10.1542/peds.2018-0486

59. Soneji S, Barrington-Trimis J, Wills T, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr*. 2017;171(8):788–797. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.1488

60. Adermark L, Galanti M, Ryk C, Gilljam H, Hedman L. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00976–2020. doi:10.1183/23120541.00976-2020

61. Chan G, Stjepanović D, Lim C, et al. Gateway or common liability? A systematic review and meta-analysis of studies of adolescent e-cigarette use and future smoking initiation. *Addiction*. 2021;116(4):743–756. doi:10.1111/add.15246

62. Begh R, Conde M, Fanshawe T, et al. Electronic cigarettes and subsequent cigarette smoking in young people: A systematic review. *Addiction*. 2025;120(6):1090–1111. doi:10.1111/add.16773

63. Morean M, Krishnan-Sarin S, O'Malley S. Assessing Nicotine Dependence in Adolescent E-cigarette Users: The 4-item Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Nicotine Dependence Item Bank for Electronic Cigarettes. *Drug Alcohol Depend*. 2018;188:60–63. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.03.029

64. Vogel E, Prochaska J, Ramo D, Andres J, Rubinstein M. Adolescents' E-Cigarette Use: Increases in Frequency, Dependence, and Nicotine Exposure over 12 Months. *J Adolesc Health*. 2019;64(6):770–775. doi:10.1016/j.jadohealth.2019.02.019

65. Guerra Castillo C, Hoeft K, Couch E, Urata J, Halpern-Felsher B, Chaffee B. Adolescents' Experiences and Perceptions of E-Cigarettes and Nicotine Addiction. *Subst Use Misuse*. 2024;59(13):1981–1989. doi:10.1080/10826084.2024.2392516

66. Mantey D, Case K, Omega-Njemnobi O, Springer A, Kelder S. Use Frequency and Symptoms of Nicotine Dependence among Adolescent E-Cigarette Users: Comparison of JUUL and Non-JUUL Users. *Drug Alcohol Depend*. 2021;228:109078. doi:10.1016/j.drugalcdep.2021.109078

67. Lin C, Gaiha S, Halpern-Felsher B. Nicotine Dependence from Different E-Cigarette Devices and Combustible Cigarettes among US Adolescent and Young Adult Users. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):5846. doi:10.3390/ijerph19105846

68. Rubinstein M, Delucchi K, Benowitz N, Ramo D. Adolescent Exposure to Toxic Volatile Organic Chemicals From E-Cigarettes. *Pediatrics*. 2018;141(4):e20173557. doi:10.1542/peds.2017-3557

69. Tackett A, Urman R, Barrington-Trimis J, et al. Prospective study of e-cigarette use and respiratory symptoms in adolescents and young adults. *Thorax*. 2024;79(2):163–168. doi:10.1136/thorax-2022-218670

70. Tackett A, Hébert E, Smith C, et al. Youth Use of E-Cigarettes: Does Dependence Vary by Device Type? *Addict Behav*. 2021;119:106918. doi:10.1016/j.addbeh.2021.106918

71. Williams G, Cole A, De Groh M, Jiang Y, Leatherdale S. More support needed: Evaluating the impact of school e-cigarette prevention and cessation programs on e-cigarette initiation among a sample of Canadian secondary school students. *Prev Med*. 2022;155:106924. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106924

72. Nasir N, Ja'afar M, Ahmad N. Systematic review of lung function assessment among youth and young adults e-cigarette users: Current tools and emerging methods. *PLoS One*. 2026;21(2):e0342500. doi:10.1371/journal.pone.0342500

73. Krishnasamy V, Hallowell B, Ko J, et al. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - United States, August 2019-January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(3):90–94. doi:10.15585/mmwr.mm6903e2

74. Marrocco A, Singh D, Christiani D, Demokritou P. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit Rev Toxicol*. 2022;52(3):188–220. doi:10.1080/10408444.2022.2082918

75. Ranchal-Lavela C, Casanova-Rodríguez D, Ranchal-Sánchez A, Torre-Aguilar M, Jurado-Castro J. Time- and Dose-Dependent Cardiovascular Effects of Nicotine-Containing Electronic Cigarettes in Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Toxics*. 2025;13(10):831. doi:10.3390/toxics13100831

76. Chaumont M, De Becker B, Zaher W, et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Sci Rep*. 2018;8(1):10378. doi:10.1038/s41598-018-28723-0

77. Colyer-Patel K, Kuhns L, Weidema A, Lesscher H, Cousijn J. Age-dependent effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain: A systematic review of the human and animal literature comparing adolescents and adults. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;146:105038. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105038

78. Dai H, Puga T, Zhang J, Benowitz NL. Propensity score modeling of adolescent e-cigarette use and cognitive performance: One-year follow-up study. *Tob Induc Dis*. 2026;24:31. doi:10.18332/tid/216705

79. Counotte DS, Smit AB, Pattij T, Spijker S. Development of the motivational system during adolescence, and its sensitivity to disruption by nicotine. *Dev Cogn Neurosci*. 2011;1(4):430–43. doi:10.1016/j.dcn.2011.05.010

80. Lechner W, Janssen T, Kahler C, Audrain-McGovern J, Leventhal A. Bi-directional associations of electronic and combustible cigarette use onset patterns with depressive symptoms in adolescents. *Prev Med*. 2016;96:73–78. doi:10.1016/j.ypmed.2016.12.034

81. Clendennen S, Smith J, Sumbe A, Chen B, Wilkinson A, Harrell M. Symptoms of depression and anxiety and subsequent use of nicotine and THC in electronic cigarettes. *Subst Use Misuse*. 2023;58(5):591–600. doi:10.1080/10826084.2023.2177110

82. Machuca-Portillo C, Caleza-Jiménez C, Suárez-Marchena C, et al. Association Between E-Cigarette Use (Vaping) and Oral Health in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2026;15(10):3886. doi:10.3390/jcm15103886

83. Tran J, Bendotti H, Vandeleur M. Associations Between Oral Health Related Outcomes and Electronic Cigarette Use in Young People: A Scoping Review. *Int J Paediatr Dent*. 2026;36(4):577–584. doi:10.1111/ipd.70090

84. Thomas S, Xu F, Pushalkar S, et al. Electronic Cigarette Use Promotes a Unique Periodontal Microbiome. *mBio*. 2022;13(1):e0007522. doi:10.1128/mbio.00075-22

85. Tattan-Birch H, Brown J, Jackson S, Jarvis M, Shahab L. Secondhand Nicotine Absorption From E-Cigarette Vapor vs Tobacco Smoke in Children. *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2421246. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.21246

86. Alnajem A, Redha A, Alroumi D, et al. Use of electronic cigarettes and secondhand exposure to their aerosols are associated with asthma symptoms among adolescents: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2020;21(1):300. doi:10.1186/s12931-020-01569-9

87. Patanavanich R, Thatasawakul C, Youngcharoen K, Soponvashira V, Pichetsin P. Health Effects from Secondhand Exposure to E-Cigarettes: A Systematic Review of Peer-Reviewed Articles from 2004-2024. *Int J Environ Res Public Health*. 2025;22(9):1408. doi:10.3390/ijerph22091408

88. Sharma A, McCausland K, Jancey J. Adolescent's Health Perceptions of E-Cigarettes: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2021;60(5):716–725. doi:10.1016/j.amepre.2020.12.013

89. Ma H, Kieu TK, Ribisl KM, Noar SM. Do Vaping Prevention Messages Impact Adolescents and Young Adults? A Meta-Analysis of Experimental Studies. *Health Commun*. 2023;38(8):1709–1722. doi:10.1080/10410236.2023.2185578

90. Mylocopos G, Wennberg E, Reiter A, et al. Interventions for Preventing E-Cigarette Use Among Children and Youth: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2024;66(2):351–370. doi:10.1016/j.amepre.2023.09.028

91. Gardner L, Rowe A, Newton N, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of School-Based Preventive Interventions Targeting E-Cigarette Use Among Adolescents. *Prev Sci*. 2024;25:1104–1121. doi:10.1007/s11121-024-01730-6

92. Gardner L, Newton N, Rowe A, et al. The OurFutures Vaping eHealth intervention to prevent e-cigarette use among adolescent students in Australia: a cluster randomised controlled trial. *Lancet Public Health*. 2025;10 (8):e682–e692. doi:10.1016/s2468-2667(25)00145-8

93. Reiter A, Hébert-Losier A, Mylocopos G, et al. Regulatory Strategies for Preventing and Reducing Nicotine Vaping among Youth: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2024;66(1):169–181. doi:10.1016/j.amepre.2023.08.002

94. Yan D, Wang Z, Laestadius L, et al. A systematic review for the impacts of global approaches to regulating electronic nicotine products. *J Glob Health*. 2023;13:04076. doi:10.7189/jogh.13.04076

95. Kundu A, Kouzoukas E, Zawertailo L, et al. Scoping review of guidance on cessation interventions for electronic cigarettes and dual electronic and combustible cigarettes use. *CMAJ Open*. 2023;11(2):E336–E344. doi:10.9778/cmajo.20210325

96. Graham A, Cha S, Jacobs M, et al. A Vaping Cessation Text Message Program for Adolescent E-Cigarette Users: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;332(9):713–721. doi:10.1001/jama.2024.11057

97. Sadasivam R, Stevens E, Wijesundara J, et al. Feasibility and Engagement of a Peer-Driven Mobile Intervention for Adolescent E-Cigarette Cessation: Cluster Randomized Pilot Study. *JMIR Form Res*. 2026;10:e79667. doi:10.2196/79667

98. Marshall H, Vandeleur M, Dean E, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) Guidance for the Management of Electronic Cigarette Use (Vaping) in Adolescents and Adults. *Respirology* 2025;30(7):605–622. doi:10.1111/resp.70066

99. Selph S, Patnode C, Bailey S, Pappas M, Stoner R, Chou R. Primary Care-Relevant Interventions for Tobacco and Nicotine Use Prevention and Cessation in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323(16):1599–1608. doi:10.1001/jama.2020.3332

100. Beis I, Dimou A, Kotoulas S, Pataka A. Nicotine replacement therapy as a smoking cessation tool for adolescents: an update. *Front Psychiatry*. 2025;16:1525510. doi:10.3389/fpsyt.2025.1525510

101. Evins A, Cather C, Reeder H, et al. Varenicline for Youth Nicotine Vaping Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025;333(21):1876–1886. doi:10.1001/jama.2025.3810

102. Boakye E, Osuji N, Erhabor J, et al. Healthcare Provider Screening for Tobacco Product and Electronic Cigarette Use among Youth in the United States. *J Adolesc Health*. 2023;72(5):819–822. doi:10.1016/j.jadohealth.2022.12.004

103. Pienkowski M, Chaiton M, Dubray J, Schwartz R. E-Cigarette Dependence in Youth. *Nicotine Tob Res*. 2021;24(7):1089–1094. doi:10.1093/ntr/ntab268

104. Selya A, Ruggieri M, Polosa R. Measures of youth e-cigarette use: strengths, weaknesses and recommendations. *Front Public Health*. 2024;12:1412406. doi:10.3389/fpubh.2024.1412406

105. Wills T, Soneji S, Choi K, Jaspers I, Tam E. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *Eur Respir J*. 2021;57(1):1901815. doi:10.1183/13993003.01815-2019

106. Neczypor E, Mears M, Ghosh A, et al. E-cigarettes and cardiopulmonary health: A review for clinicians. *Circulation*. 2022;145(3):219–232. doi:10.1161/circulationaha.121.056777

107. Zolotarova T, Moiz A, Lelièvre A, Eisenberg M. Vaping cessation interventions: A narrative review of randomized controlled trials. *Tob Prev Cessat*. 2026;12(July):46. doi:10.18332/tpc/222678

Presentation ID / Sunum No=159

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0008-7732-160X

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Majör Amputasyonla İlişkili Klinik Özellikler: Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışması

Exp. Dr. Fatma Karakoç Özüdoğru[1]

[1]Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Amaç: Diyabetik ayak enfeksiyonu, ekstremite kaybına yol açabilen önemli bir diyabet komplikasyonudur. Bu çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve majör amputasyonla ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Tek merkezli retrospektif kohort çalışmasına 1 Ocak 2019-31 Aralık 2020 tarihleri arasında diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle değerlendirilen ardışık 40 erişkin hasta dahil edildi. Demografik özellikler, komorbiditeler, enfeksiyon şiddeti, osteomiyelit ve sepsis varlığı, laboratuvar bulguları, tedaviler ve klinik sonuçlar kaydedildi. Ayak bileği üzerindeki amputasyonlar majör amputasyon olarak tanımlandı. Majör amputasyon uygulanan hastalar, minör amputasyon uygulanan veya amputasyon yapılmayan hastalarla karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerde Fisher exact testi, sürekli değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bulgular: Hastaların medyan yaşı 59 yıl olup 31'i (%77,5) erkekti. Osteomiyelit 29 (%72,5), IWGDF/IDSA evre 3-4 enfeksiyon 31 (%77,5) hastada saptandı. Toplam 28 (%70) hastaya amputasyon uygulanırken 17 (%42,5) hastada majör amputasyon gerçekleştirildi. Majör amputasyon grubunda osteomiyelit (%100'e karşı %52,2; p=0,001), IWGDF/IDSA evre 3-4 enfeksiyon (%100'e karşı %60,9; p=0,005) ve sepsis (%23,5'e karşı %0; p=0,026) daha sıktı. Başvuru lökosit düzeyi (medyan 13.640/mm³'e karşı 10.385/mm³; p=0,013) ve hastanede yatış süresi (medyan 16 güne karşı 4 gün; p=0,012) majör amputasyon grubunda daha yüksekti. Sonuç: Diyabetik ayak enfeksiyonlarında IWGDF/IDSA evre 3-4 enfeksiyon, osteomiyelit, sepsis ve yüksek başvuru lökosit düzeyi majör amputasyonla ilişkili bulundu. Bulgular, enfeksiyon şiddeti ve osteomiyelitin erken değerlendirilmesinin ekstremite kaybı riski açısından önemini göstermektedir. Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak enfeksiyonu, majör amputasyon, osteomiyelit, IWGDF/IDSA

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu, Majör Amputasyon, Osteomiyelit, IWGDF/IDSA

Clinical Characteristics Associated With Major Amputation in Diabetic Foot Infections: A Single-Center Retrospective Cohort Study

Abstract

Objective: Diabetic foot infection is a major complication of diabetes that may result in limb loss. This study aimed to evaluate the clinical characteristics of patients with diabetic foot infections and investigate the factors associated with major amputation. Materials and Methods: This single-center

retrospective cohort study included 40 consecutive adult patients evaluated for diabetic foot infection between January 1, 2019, and December 31, 2020. Demographic characteristics, comorbidities, infection severity, presence of osteomyelitis and sepsis, laboratory findings, treatments, and clinical outcomes were recorded. Amputations performed above the ankle were defined as major amputations. Patients who underwent major amputation were compared with those who underwent minor amputation or no amputation. Fisher's exact test was used for categorical variables, and the Mann–Whitney U test was used for continuous variables. Results: The median age of the patients was 59 years, and 31 (77.5%) were male. Osteomyelitis was present in 29 patients (72.5%), while 31 (77.5%) had IWGDF/IDSA grade 3–4 infections. Overall, 28 patients (70.0%) underwent amputation, including 17 (42.5%) who underwent major amputation. Osteomyelitis (100% vs. 52.2%; p=0.001), IWGDF/IDSA grade 3–4 infection (100% vs. 60.9%; p=0.005), and sepsis (23.5% vs. 0%; p=0.026) were more frequent in the major amputation group. The admission leukocyte count (median, 13,640/mm³ vs. 10,385/mm³; p=0.013) and length of hospital stay (median, 16 vs. 4 days; p=0.012) were also higher in the major amputation group. Conclusion: IWGDF/IDSA grade 3–4 infection, osteomyelitis, sepsis, and a higher admission leukocyte count were associated with major amputation in patients with diabetic foot infections. These findings highlight the importance of the early assessment of infection severity and osteomyelitis when evaluating the risk of limb loss. Keywords: Diabetic foot infection, major amputation, osteomyelitis, IWGDF/IDSA

Keywords: Diabetic Foot Infection, Major Amputation, Osteomyelitis, IWGDF/IDSA

1. GİRİŞ

Diyabetle ilişkili ayak enfeksiyonları; sık hastane başvurusu, uzun süreli antibiyotik kullanımı, cerrahi girişim ve alt ekstremite amputasyonu gereksinimi nedeniyle önemli bir morbidite ve sağlık hizmeti yükü oluşturmaktadır. Güncel IWGDF/IDSA rehberinde bu enfeksiyonlar, lokal yaygınlık ve sistemik bulgular temelinde hafif (derece 2), orta (derece 3) ve ağır (derece 4) olarak sınıflandırılmaktadır [1]. Enfeksiyon şiddetinin doğru belirlenmesi tedavi yeri, antimikrobiyal yaklaşım ve cerrahi değerlendirme zamanlamasını yönlendirir.

Osteomiyelit, diyabetik ayak enfeksiyonunun en ciddi bileşenlerinden biridir ve hem minör hem de majör amputasyon riskini artırır [1,2]. Önceki kohortlarda yara derinliği, osteomiyelit, periferik arter hastalığı, enfeksiyon şiddeti ve inflamatuvar yanıt kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [2-5]. Bununla birlikte hasta özellikleri, sevk biçimleri ve multidisipliner bakım olanakları merkezler arasında değiştiğinden yerel veriler klinik uygulamayı değerlendirmek açısından değerlidir.

Bu çalışmanın amacı, iki yıllık dönemde merkezimizde değerlendirilen ardışık diyabetik ayak enfeksiyonu hastalarının klinik özelliklerini ve sonuçlarını tanımlamak; ayrıca majör amputasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasındaki farklılıkları keşifsel olarak incelemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tasarımı ve hasta seçimi: Bu tek merkezli retrospektif kohort çalışmasına, 1 Ocak 2019–31 Aralık 2020 tarihleri arasında diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle merkezimizde değerlendirilen ve çalışma ölçütlerini karşılayan ardışık 40 erişkin hasta dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki, klinik olarak diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı konulan hastalar alındı. Enfeksiyon bulgusu bulunmayan diyabetik ayak ülserleri ile temel klinik veya sonlanım verilerine ulaşılamayan hastalar dışlandı. Aynı hastanın tekrarlayan başvuruları olması durumunda yalnızca çalışma dönemindeki ilk uygun enfeksiyon epizodu analize alındı.

Veri toplama ve tanımlar: Demografik özellikler, diyabet süresi ve tedavisi, komorbiditeler, son üç ay içindeki hastane ve antibiyotik öyküsü, önceki diyabetik ayak enfeksiyonu ve amputasyon öyküsü, semptom süresi, klinik bulgular, laboratuvar değerleri, osteomiyelit ve sepsis varlığı, tedaviler ve klinik sonuçlar hasta kayıtlarından elde edildi. Enfeksiyon şiddeti IWGDF/IDSA derecelendirmesine göre kaydedildi. Veri setindeki PEDIS sütunu, tam PEDIS profilini değil PEDIS enfeksiyon bileşenini

içerdiği ve IWGDF/IDSA derecesiyle birebir aynı olduğu için ayrı bir değişken olarak analiz edilmedi. Ayak bileği üzerindeki amputasyonlar majör; parmak veya metatarsal düzey amputasyonlar minör kabul edildi. Klinik sonuçlar kür, nüks, reinfeksiyon ve yanıtsızlık olarak sınıflandırıldı. Kür, tedavi sonunda enfeksiyona ait klinik bulguların düzelmesi ve ek antimikrobiyal veya cerrahi tedavi gereksiniminin bulunmaması; nüks, tedaviden sonraki bir ay içinde aynı lokalizasyonda enfeksiyonun yeniden gelişmesi; reinfeksiyon, tedaviden bir aydan daha uzun süre sonra aynı lokalizasyonda yeni bir enfeksiyon gelişmesi; yanıtsızlık ise tedaviye rağmen enfeksiyon bulgularının devam etmesi veya ilerlemesi olarak tanımlandı. Primer sonlanım majör amputasyondu. Majör amputasyon yapılan hastalar, minör amputasyon yapılan veya amputasyon uygulanmayan hastalarla karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenler küçük örneklem ve çarpık dağılımlar nedeniyle medyan ve çeyrekler arası aralıkla (ÇAA), kategorik değişkenler sayı ve yüzdeyle özetlendi. Gruplar Mann-Whitney U ve Fisher exact testleriyle karşılaştırıldı. Eksik veriler değişken bazında dışlandı; imputasyon yapılmadı. Analizler keşifsel nitelikteydi ve çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmadı. Majör amputasyon grubunda osteomiyelit ve IWGDF/IDSA derece 3-4 için tam ayrışma bulunması ve olay sayısının sınırlı olması nedeniyle kararsız tahminlerden kaçınmak amacıyla çok değişkenli regresyon yapılmadı. İki yönlü $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 59 (ÇAA: 53,3–67,3) yıl olup 31'i (%77,5) erkekti. Medyan diyabet süresi 10 (ÇAA: 5,0–15,5) yıldı. Hipertansiyon 25 (%62,5), kronik arter hastalığı 24 (%60,0) ve kronik böbrek hastalığı 16 (%40,0) hastada bulunuyordu. Son üç ayda antibiyotik kullanımı 35 (%87,5), daha önce diyabetik ayak enfeksiyonu öyküsü 26 (%65,0) hastada kaydedildi.

Enfeksiyonların dokuzu (%22,5) IWGDF/IDSA derece 2, 27'si (%67,5) derece 3 ve dördü (%10,0) derece 4 olarak sınıflandırıldı. Hastaların 29'unda (%72,5) osteomiyelit, altısında (%15,0) apse ve dördünde (%10,0) sepsis saptandı. Başvuru lökosit düzeyi medyan 11.860/mm³ (ÇAA: 9.820–16.790), CRP düzeyi medyan 100 mg/L (ÇAA: 31–172) idi.

Toplam 28 (%70,0) hastaya amputasyon uygulandı; bunların 11'i (%27,5) minör, 17'si (%42,5) majör amputasyondu. Majör amputasyon uygulanan hastaların tamamında osteomiyelit bulunurken, majör amputasyon uygulanmayan hastalarda bu oran %52,2 idi ($p=0,001$). Benzer şekilde, IWGDF/IDSA derece 3–4 enfeksiyon majör amputasyon grubundaki hastaların tamamında, diğer gruptaki hastaların ise %60,9'unda saptandı ($p=0,005$). Sepsis majör amputasyon grubunda dört hastada (%23,5) görülürken, majör amputasyon uygulanmayan grupta görülmedi ($p=0,026$).

Başvuru lökosit düzeyi majör amputasyon grubunda daha yüksekti [medyan 13.640/mm³ (ÇAA: 11.490–17.530) ve 10.385/mm³ (ÇAA: 8.663–13.443); $p=0,013$]. Nötrofil yüzdesindeki farklılık istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı ($p=0,054$); CRP düzeyi açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,345$). HbA1c düzeyi majör amputasyon grubunda daha düşüktü [medyan %7,3 (ÇAA: 6,0–8,9) ve %8,1 (ÇAA: 7,3–12,5); $p=0,034$]. Hastanede yatış süresi majör amputasyon grubunda daha uzundu [medyan 16 (ÇAA: 7–24) ve 4 (ÇAA: 2–17) gün; $p=0,012$] (Tablo 1).

Tüm kohortta 17 (%42,5) hastaya debridman, beş (%12,5) hastaya anjiyoplasti, iki (%5,0) hastaya hiperbarik oksijen, bir (%2,5) hastaya negatif basınçlı yara tedavisi ve bir (%2,5) hastaya damar cerrahisi uygulandı. Hastaların 18'inde (%45,0) kür, 12'sinde (%30,0) nüks, altısında (%15,0) reinfeksiyon ve dördünde (%10,0) yanıtsızlık kaydedildi. Üç (%7,5) hasta öldü.

Amputasyon uygulanan 28 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde, debridman minör amputasyon grubunda yedi (%63,6), majör amputasyon grubunda beş (%29,4) hastaya uygulanmıştı ($p=0,121$). Anjiyoplasti oranları sırasıyla %27,3 ve %11,8 idi ($p=0,353$). Hiperbarik oksijen, negatif basınçlı yara tedavisi ve damar cerrahisi uygulamaları açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Majör amputasyon grubunun hastanede yatış süresi minör amputasyon grubuna göre daha uzundu [medyan 16 (ÇAA: 7–24) ve 4 (ÇAA: 3,5–13) gün; $p=0,048$].

Minör amputasyon grubunda dört (%36,4) hastada kür, dört (%36,4) hastada nüks ve üç (%27,3) hastada reinfeksiyon kaydedilirken yanıtsızlık görülmedi. Majör amputasyon grubunda sekiz (%47,1) hastada kür, altı (%35,3) hastada nüks, iki (%11,8) hastada reinfeksiyon ve bir (%5,9) hastada yanıtsızlık saptandı. Tedavi sonucu dağılımı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (genel p=0,811). Mortalite minör amputasyon grubunda %9,1, majör amputasyon grubunda %11,8 idi (p=1,000) (Tablo 2).

Tablo 1. Majör amputasyon durumuna göre klinik özellikler

Değişken	Tüm kohort (n=40)	Majör amputasyon (n=17)	Majör amputasyon yok (n=23)	p
Yaş, yıl	59,0 (53,3–67,3)	59,0 (55,0–67,0)	59,0 (52,5–65,0)	0,858
Erkek cinsiyet	31/40 (%77,5)	14/17 (%82,4)	17/23 (%73,9)	0,707
DM süresi, yıl	10,0 (5,0–15,5)	10,0 (3,0–18,0)	11,0 (7,3–15,0)	0,771
Hipertansiyon	25/40 (%62,5)	11/17 (%64,7)	14/23 (%60,9)	1,000
Kronik böbrek hastalığı	16/40 (%40,0)	4/17 (%23,5)	12/23 (%52,2)	0,104
Kronik arter hastalığı	24/40 (%60,0)	11/17 (%64,7)	13/23 (%56,5)	0,747
DAE öyküsü	26/40 (%65,0)	11/17 (%64,7)	15/23 (%65,2)	1,000
Semptom süresi, gün	30 (18,8–60,0)	30 (17,5–52,5)	30 (20,3–60,0)	0,700
Osteomiyelit	29/40 (%72,5)	17/17 (%100)	12/23 (%52,2)	**0,001**
IWGDF/IDSA derece 3–4	31/40 (%77,5)	17/17 (%100)	14/23 (%60,9)	**0,005**
Sepsis	4/40 (%10,0)	4/17 (%23,5)	0/23 (%0)	**0,026**
Lökosit, /mm³	11.860 (9.820–16.790)	13.640 (11.490–17.530)	10.385 (8.663–13.443)	**0,013**
CRP, mg/L	100 (31–172)	125 (56–172)	85 (24–155)	0,345
HbA1c, %	7,6 (6,4–9,6)	7,3 (6,0–8,9)	8,1 (7,3–12,5)	**0,034**
Yatış süresi, gün	8 (3–22)	16 (7–24)	4 (2–17)	**0,012**

Veriler medyan (ÇAA) veya n/N (%) olarak sunulmuştur. ÇAA: çeyrekler arası aralık; DAE: diyabetik ayak enfeksiyonu; DM: diabetes mellitus.

Tablo 2. Amputasyon düzeyine göre tedavi ve klinik sonuçların karşılaştırılması

Değişken	Minör amputasyon (n=11)	Majör amputasyon (n=17)	p
Debridman	7 (%63,6)	5 (%29,4)	0,121
Hiperbarik oksijen	0 (%0)	1 (%5,9)	1,000
Negatif basınçlı yara tedavisi (VAC)	0 (%0)	1 (%5,9)	1,000
Anjiyoplasti	3 (%27,3)	2 (%11,8)	0,353
Damar cerrahisi	1 (%9,1)	0 (%0)	0,393
Yatış süresi, gün	4 (3,5–13)	16 (7–24)	**0,048**
Tedavi sonucu: Kür	4 (%36,4)	8 (%47,1)	**0,811**
Nüks	4 (%36,4)	6 (%35,3)	
Reinfeksiyon	3 (%27,3)	2 (%11,8)	
Yanıtsızlık	0 (%0)	1 (%5,9)	
Mortalite	1 (%9,1)	2 (%11,8)	1,000

Veriler medyan (ÇAA) veya n/N (%) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler Fisher kesin testi, yatış süresi Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonucu için p değeri, kür, nüks, reinfeksiyon ve yanıtsızlık kategorilerinin birlikte değerlendirildiği genel karşılaştırmayı göstermektedir. ÇAA: çeyrekler arası aralık; VAC: negatif basınçlı yara tedavisi.

4. TARTIŞMA

Bu tek merkezli kohortta majör amputasyon oranı %42,5 idi. Majör amputasyon uygulanan tüm hastalarda osteomiyelit ve IWGDF/IDSA derece 3-4 enfeksiyon bulunması, anatomik yaygınlık ve enfeksiyon şiddetinin ekstremite kaybıyla yakın ilişkisini göstermektedir. Sepsis ve yüksek başvuru lökosit düzeyi de majör amputasyon grubunda daha sık veya daha yüksek bulundu. Bulgular bağımsız nedensel belirleyiciler olarak değil, majör amputasyonla ilişkili klinik özellikler olarak yorumlanmalıdır.

Osteomiyelit ile amputasyon arasındaki ilişki önceki çalışmalarla uyumludur. Uysal ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında osteomiyelit amputasyonla ilişkili bulunmuş ve amputasyon olasılığının yaklaşık üç kat arttığı bildirilmiştir [2]. IWGDF/IDSA rehberi de kemik enfeksiyonunun minör ve majör amputasyon riskini belirgin biçimde artırdığını vurgulamaktadır [1]. Bizim kohortumuzda majör amputasyon grubunda osteomiyelitin %100 olması güçlü bir klinik sinyal olmakla birlikte, sıfır hücre nedeniyle etki büyüklüğü güvenilir biçimde tahmin edilememiştir.

Enfeksiyon şiddeti açısından sonuçlarımız Wukich ve arkadaşlarının bulgularıyla paraleldir; ağır enfeksiyonlarda ekstremite kurtarma oranının azaldığı gösterilmiştir [3]. Güncel rehber orta veya ağır enfeksiyonlarda, özellikle gangren, nekrotizan enfeksiyon, derin apse veya ciddi iskemi varsa acil cerrahi değerlendirme ve uygun hastalarda erken cerrahi yaklaşım önermektedir [1]. Sepsisin yalnızca majör amputasyon grubunda görülmesi de sistemik yanıtın ileri hastalık yükünü yansıtabileceğini düşündürmektedir; ancak yalnızca dört sepsis olayı nedeniyle sonuç genellenmemelidir.

Başvuru lökosit düzeyinin majör amputasyonla ilişkili olması, inflamatuvar yanıtın prognostik değerini destekler. Prospektif bir tedavi çalışmasında yüksek lökosit sayısı ve ağır yara sınıfı tedavi

başarısızlığıyla ilişkili bulunmuştur [4]. Bununla birlikte bizim çalışmamızda CRP gruplar arasında farklı değildi ve inflamatuvar belirteçler tek başına klinik sınıflamanın yerini almamalıdır. HbA1c'nin majör amputasyon grubunda daha düşük bulunması biyolojik beklentiyle uyumlu değildir. Altı hastada HbA1c eksikliği, akut başvuru anındaki ölçümün kronik yara şiddetini tam yansıtmaması, seçilim ve çoklu testlere bağlı yalancı pozitiflik olası açıklamalardır; bu nedenle koruyucu bir ilişki olarak yorumlanmamıştır.

Majör amputasyon grubundaki uzun yatış süresi, daha ağır enfeksiyon ve cerrahi tedavinin doğal sonucu olabilir. Bu değişkenin hastaneye kabulden sonra oluşması nedeniyle amputasyon riskini öngören başlangıç değişkenleri arasında değerlendirilmesi uygun değildir. Benzer biçimde debridman, revaskülarizasyon ve diğer tedaviler endikasyona bağlı olduğundan, küçük gözlemsel kohortta tedavi etkinliği karşılaştırması yapılamaz.

Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif ve tek merkezli tasarım, küçük örneklem, bazı değişkenlerde eksik veri ve çoklu tek değişkenli karşılaştırmalardır. Perfüzyon, yara alanı, derinlik ve duyu kaybını ayrı ayrı içeren tam PEDIS profili kaydedilmediğinden vasküler ve anatomik risk yeterince ayrıştırılamamıştır. Kültür örnekleri tüm hastalarda standart biçimde bulunmadığı için mikrobiyolojik etkenler ana analize alınmamıştır. Tam ayrışma ve sınırlı olay sayısı çok değişkenli model kurulmasını engellemiş, olası karıştırıcıların etkisi kontrol edilememiştir. Ayrıca çalışma dönemi 2019-2020 olduğundan bakım süreçlerindeki güncel değişiklikler sonuçların bugüne doğrudan genellenebilirliğini sınırlayabilir. Güçlü yönleri ise ardışık hastaların alınması, klinik olarak önemli bir sonlanımın kullanılması ve enfeksiyon şiddetinin standart bir sistemle sınıflandırılmasıdır.

5. SONUÇ

Diyabetik ayak enfeksiyonu bulunan bu kohortta osteomiyelit, IWGDF/IDSA derece 3-4 enfeksiyon, sepsis ve yüksek başvuru lökosit düzeyi majör amputasyonla ilişkiliydi. Özellikle osteomiyelit ve orta-ağır enfeksiyon varlığının başvuruda sistematik olarak belirlenmesi; enfeksiyon hastalıkları, cerrahi branşlar, radyoloji ve vasküler değerlendirmesini içeren erken multidisipliner yaklaşımı destekleyebilir. Bulguların bağımsız prognostik değerinin daha büyük, prospektif ve tam yara-perfüzyon verisi içeren kohortlarda doğrulanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). Clin Infect Dis. 2023;ciad527. doi:10.1093/cid/ciad527.

2. Uysal S, Arda B, Taşbakan MI, et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study. Int Wound J. 2017;14(6):1219-1224. doi:10.1111/iwj.12788.

3. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. Foot Ankle Int. 2013;34(3):351-358. doi:10.1177/1071100712467980.

4. Lipsky BA, Sheehan P, Armstrong DG, Tice AD, Polis AB, Abramson MA. Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. Int Wound J. 2007;4(1):30-38. doi:10.1111/j.1742-481X.2006.00274.x.

5. Pickwell K, Siersma V, Kars M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. Diabetes Care. 2015;38(5):852-857. doi:10.2337/dc14-1598.

Presentation ID / Sunum No=164

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6210-1083

İmmünsüprese Renal Transplant Alıcısında Spontan Özofagus Rüptürü: Endoskopik Tedavi ve Yoğun Bakım Yönetimi

Dr. Mustafa Ay[1]

[1]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

GİRİŞ: Spontan özofagus rüptürü (Boerhaave sendromu), çoğunlukla şiddetli kusma sonrasında gelişen ve mediastinal/plevral kontaminasyon nedeniyle hızla sepsis ve organ disfonksiyonuna ilerleyebilen yaşamı tehdit eden bir tablodur. Erken tanı ve etkin kaynak kontrolü prognoz açısından belirleyicidir. OLGU: Kırk yedi yaşında kadın hasta; yaklaşık 20 yıldır granülomatöz polianjiit (Wegener granülomatozisi) tanılı, renal transplantasyon öyküsü bulunan ve kronik immünsüpresif tedavi alan bir hastaydı. Dış merkezde ileus tanısıyla izlenirken kusma sonrası akut dispne gelişti. Bir gün önceki toraks BT normal bulgular göstermekteyken kontrol BT'de sağ pnömotoraks, pnömomediastinum ve sağ plevral efüzyon saptandı. Özofagus perforasyonu şüphesiyle merkezimize sevk edilen hastaya sağ tüp torakostomi uygulandı. Endoskopide distal özofagus perforasyonu saptanarak stent yerleştirildi ve hasta sepsis-şok tablosunda yoğun bakıma alındı. Üçüncü gün toraks tüpünden enterik içerik gelmesi üzerine yapılan kontrol endoskopisinde yaklaşık 15 mm lineer distal özofagus perforasyonu ve stent migrasyonu görüldü. Stent revize edildi ve sonrasında enterik drenaj kesildi. Altıncı gün ekstübe edildi. İzlemde belirgin amilaz ve lipaz yüksekliği gelişmesi üzerine yapılan abdominal BT ile akut pankreatit tanısı konuldu. Tedaviyle inflamatuvar belirteçler ve organ fonksiyonları belirgin düzeldi; hasta oda havasında mobilize ve hemodinamik stabil halde servise devredildi. TARTIŞMA: Normal toraks BT'den kısa süre sonra kusmayı takiben pnömomediastinum, pnömotoraks ve plevral efüzyon gelişmesi ve distal özofagus perforasyonunun endoskopik olarak doğrulanması olgunun ayırt edici özelliğidir. Plevral drenaj ve endoskopik stent ile kaynak kontrolü sağlanmış; toraks tüpünden enterik içerik gelmesi stent migrasyonunun erken klinik göstergesi olmuştur. Kronik immünsüpresyon ve eşlik eden akut pankreatit klinik seyri komplike etmiştir. SONUÇ Kusma sonrası gelişen ani solunumsal kötüleşme ve yeni pnömomediastinum/plevral patoloji özofagus perforasyonu açısından uyarıcı olmalıdır. Erken tanı, plevral drenaj, endoskopik kaynak kontrolü ve yoğun bakım desteğinin birlikte yürütülmesi başarılı klinik sonuç için kritiktir.

Anahtar Kelimeler: Spontan Özofagus Rüptürü, Boerhaave Sendromu, Endoskopik Stent, Renal Transplantasyon, Yoğun Bakım

GIRIŞ

Spontan özofagus rüptürü (Boerhaave sendromu), çoğunlukla şiddetli kusma veya öğürme sonrasında özofagus lümenindeki ani basınç artışına bağlı gelişen transmural özofagus perforasyonudur. Nadir görülmesine karşın tanı ve tedavide gecikme halinde yüksek morbidite ve mortalite ile seyredebilir.

Özofagus içeriğinin mediastene ve plevral boşluğa geçmesi başlangıçta kimyasal inflamasyona, ardından bakteriyel kontaminasyon, mediastinit, plevral enfeksiyon, sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonuna ilerleyebilen ağır bir tabloya yol açabilir. Bu nedenle erken klinik şüphe, uygun görüntüleme ve gecikmeden sağlanan kaynak kontrolü yönetimin temelini oluşturur [1].

Özofagus perforasyonunun klinik görünümü her zaman klasik değildir. Kusma, göğüs veya epigastrik ağrı ve subkutan amfizemden oluşan klasik üçlü tüm hastalarda bulunmayabilir; bazı hastalar dispne, plevral efüzyon, pnömotoraks, solunum yetmezliği veya şok ile başvurabilir. Bu nedenle akut koroner sendrom, aortik diseksiyon, pulmoner emboli, spontan pnömotoraks, pnömoni/aspirasyon, perforasyonlu peptik ülser, Mallory-Weiss lezyonu ve akut pankreatit gibi torasik ve abdominal aciller ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Kusmayı takiben yeni gelişen pnömomediastinum ve plevral patoloji, özellikle özofagus perforasyonu açısından uyarıcıdır [1].

Tedavinin temel hedefleri resüsitasyon, sepsisin kontrolü, gastrointestinal içeriğin mediastinal ve plevral kontaminasyonunun sınırlandırılması, mevcut koleksiyonların drenajı ve özofageal defektin etkin biçimde kapatılmasıdır. Stabil, erken başvuran, sınırlı ve kontrollü perforasyonu bulunan seçilmiş hastalarda konservatif yaklaşım düşünülebilir. Endoskopik tedavi seçenekleri arasında küçük defektlerde klips/over-the-scope clip, daha geniş defektlerde geçici tam kaplı kendiliğinden genişleyen metal stent ve uygun olgularda endoluminal vakum tedavisi yer alır. Yaygın kontaminasyon, kontrol edilemeyen kaçak, doku nekrozu veya klinik kötüleşme varlığında cerrahi debridman, primer onarım, drenaj veya seçilmiş olgularda rezeksiyon gerekebilir. Endoskopik ve cerrahi yöntemler birbirinin mutlak alternatifi olmayıp plevral/mediastinal drenaj ve yoğun bakım desteği ile birlikte multidisipliner bir kaynak kontrolü stratejisinin parçalarıdır [1,2].

Solid organ transplant alıcılarında enfeksiyon riski yalnızca kullanılan tek bir immünsüpresif ilaca değil, kullanılan ajanların kombinasyonu, doz ve süreleri, eşlik eden organ disfonksiyonu, geçirilmiş tedaviler ve hastaya ait diğer faktörlerin oluşturduğu toplam 'net immünsüpresyon durumu'na bağlıdır. Bu nedenle kronik immünsüpresyon, ciddi enfeksiyon ve sepsis gelişimi açısından önemli bir konak faktörüdür [3]. Granülomatöz polianjiit (Wegener granülomatozisi), böbrek tutulumu son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilen ANCA ilişkili bir vaskülittir; uygun hastalarda renal transplantasyon etkili bir renal replasman seçeneğidir [4]. Bununla birlikte transplantasyon sonrası uzun dönem immünsüpresyon, enfeksiyon yönetiminde ek klinik güçlük yaratabilir.

Bu olgu sunumunda, granülomatöz polianjiit nedeniyle renal transplantasyon öyküsü bulunan ve kronik immünsüpresif tedavi alan 47 yaşındaki bir hastada kusma sonrası gelişen spontan distal özofagus rüptürünün; plevral kontaminasyon, sepsis ve dolaşım şoku ile seyreden klinik tablosu, endoskopik stent ve plevral drenajla sağlanan kaynak kontrolü, stent migrasyonu sonrası yeniden endoskopik müdahale ve yoğun bakım yönetimi sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Kırk yedi yaşında kadın hasta, 16 Ağustos 2026 tarihinde dış merkezden özofagus perforasyonu ön tanısıyla merkezimize sevk edildi. Özgeçmişinde yaklaşık 20 yıldır granülomatöz polianjiit (eski adıyla Wegener granülomatozisi) tanısı, geçmişte kemoterapi öyküsü ve yaklaşık 20 yıl önce yapılmış renal transplantasyon bulunmaktaydı. Kronik immünsüpresif tedavi olarak takrolimus (Advagraf), mikofenolat mofetil (CellCept) ve prednizolon kullanmaktaydı. Daha önce ileus öyküsü olan hasta, yaklaşık 10 gündür devam eden karın ağrısı nedeniyle dış merkez genel cerrahi servisinde ileus tanısıyla izlenmekteydi.

14.08.2026 tarihinde çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi normal bulgular olarak değerlendirilmişti. Ertesi gün kusma sonrasında akut dispne gelişmesi üzerine toraks BT tekrarlandı; sağ pnömotoraks, pnömomediastinum ve sağ plevral efüzyon saptandı. Klinik ve radyolojik bulgular özofagus perforasyonu açısından şüpheli kabul edilerek hasta merkezimize sevk edildi.

Merkezimize kabulünde sağ tüp torakostomi uygulandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde distal özofagus perforasyonu doğrulandı ve endoskopik stent yerleştirildi. Hasta entübe halde yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Kabulünde sepsis ve dolaşım şoku mevcuttu. Oral alım kapatıldı ve kronik immünsüpresif tedaviler akut ağır enfeksiyon döneminde durduruldu. Başlangıç antibiyoterapisi

piperasilin/tazobaktam olarak düzenlendi; klinik seyir nedeniyle ikinci gün meropenem ve linezolid kombinasyonuna geçildi. Mekanik ventilasyon, sedasyon ve hemodinamik destek sürdürüldü.

İlk laboratuvar incelemelerinde kreatinin 3,13 mg/dL, sodyum 147 mmol/L, potasyum 2,9 mmol/L, AST 43 U/L, ALT 17 U/L, total bilirubin 0,56 mg/dL, amilaz 106 U/L, lipaz 33 U/L, CRP 279 mg/L, lökosit 6,97×10³/µL, hemoglobin 11,1 g/dL, trombosit 359×10³/µL ve INR 1,3 idi. Arter kan gazında pH 7,38, $PaCO_2$ 27 mmHg, PaO_2 93 mmHg ve laktat 2,4 mmol/L ölçüldü. Prokalsitonin 100 ng/mL idi. İlk kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı.

İkinci gün CRP 320 mg/L ve kreatinin 3,73 mg/dL'ye yükseldi. Sedasyona ara verildiğinde ekstremite hareketleri görülmesine rağmen anlamlı uyanıklık ve kooperasyon elde edilemedi. Üçüncü gün toraks tüpünden enterik içerikle uyumlu drenaj görülmesi üzerine devam eden kaçak ve stent migrasyonu düşünüldü. Kontrol endoskopisinde distal özofagusta yaklaşık 15 mm uzunluğunda lineer perforasyon ve önceki tam kaplı stentin perforasyon alanının 2-3 cm proksimaline migrate olduğu görüldü. Mevcut stent çıkarıldı; perforasyon alanını kapatacak ve distalde mideye uzanacak şekilde yeni tam kaplı kendiliğinden genişleyen metal stent yerleştirildi ve proksimal kesimi hemoklipslerle stabilize edildi. Revizyon sonrasında toraks tüpünden enterik içerik gelişi durdu ve aynı gün hemodinamik düzelme ile inotrop/vazopressör desteği sonlandırıldı.

Dördüncü gün uyanıklığın yetersiz olması üzerine kraniyal BT ve difüzyon ağırlıklı beyin MR görüntülemesi yapıldı; akut patoloji saptanmadı. Beşinci gün kooperasyon gelişti ve altıncı gün hasta başarıyla ekstübe edildi. Bu dönemde geçici hepatoselüler enzim yüksekliği izlendi; AST 1465 U/L ve ALT 697 U/L'ye kadar yükseldikten sonra geriledi.

Yoğun bakım izlemi sırasında amilaz ve lipaz değerlerinde belirgin artış gelişti; amilaz 926 U/L, lipaz 3453 U/L düzeylerine kadar yükseldi. Batın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi ve biliyer kaynaklı patoloji saptanmadı. Persistan ve belirgin pankreatik enzim yüksekliği nedeniyle abdominal BT çekildi ve akut pankreatit tanısı konuldu. Gastroenteroloji önerileri doğrultusunda hidrasyon ve yakın takip sürdürüldü. Akut pankreatitin kesin etiyolojisi mevcut verilerle belirlenemedi.

İzlem boyunca alınan kan, idrar ve plevral sıvı kültürlerinde üreme saptanmadı. Buna rağmen başlangıçtaki şok, yüksek inflamatuvar belirteçler ve eşlik eden böbrek/karaciğer disfonksiyonları klinik olarak sepsis ile uyumluydu. Tedaviyle prokalsitonin, CRP ve organ fonksiyonlarında belirgin düzelme izlendi. 27.08.2026 tarihinde prokalsitonin 0,25 ng/mL, CRP 42 mg/L, kreatinin 0,96 mg/dL, AST 25 U/L ve ALT 39 U/L idi. Amilaz 394 U/L ve lipaz 1351 U/L ile yüksekliğini sürdürmekteydi. Hasta oda havasında, mobilize ve hemodinamik olarak stabil hale geldi; sağ toraks tüpü devam etmekle birlikte yoğun bakım gereksiniminin ortadan kalkması üzerine 12. günde servise devredildi.

TANI VE AYIRICI TANI

Spontan özofagus rüptüründe erken tanı güç olabilir; çünkü klinik tablo kardiyak, vasküler, pulmoner ve abdominal acilleri taklit edebilir. Özellikle kusma sonrasında gelişen akut göğüs/üst abdominal semptomlar ve dispnede akut koroner sendrom, aortik diseksiyon, pulmoner emboli, spontan pnömotoraks, pnömoni veya aspirasyon, perforasyonlu peptik ülser, Mallory-Weiss lezyonu ve akut pankreatit ayırıcı tanıda yer alır. Pnömomediastinumun eşlik ettiği olgularda trakeobronşiyal yaralanma ve spontan pnömomediastinum da değerlendirilmelidir [1].

Bu olguda ayırıcı tanıyı daraltan en önemli özellik, bir gün önce normal olarak değerlendirilen toraks BT'den sonra kusmayı takiben akut dispne gelişmesi ve kontrol BT'de yeni pnömomediastinum, sağ pnömotoraks ve sağ plevral efüzyonun ortaya çıkmasıydı. Bu hızlı radyolojik dönüşüm özofagus perforasyonu için güçlü bir klinik-radyolojik ipucu oluşturdu. Endoskopide distal özofagusta transmural perforasyonun gösterilmesi tanıyı doğruladı.

TEDAVI YAKLAŞIMI

Özofagus perforasyonunda tedavi tek bir girişimden ibaret değildir. İlk aşamada hava yolu ve dolaşımın stabilizasyonu, oral alımın kesilmesi, intravenöz sıvı resüsitasyonu, geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi, uygun hastalarda asit baskılama ve erken beslenme planının oluşturulması gerekir. Plevral veya mediastinal koleksiyonların drenajı sepsis kontrolünün ayrılmaz parçasıdır. Klinik kötüleşme veya

kontrol edilemeyen kaçak varlığında yeniden görüntüleme ve kaynak kontrolünün yeterliliği hızla değerlendirilmelidir [1].

Stabil, erken başvuran, perforasyonu sınırlı ve kontaminasyonu minimal hastalarda yakın izlem altında nonoperatif yaklaşım uygulanabilir. Endoskopik yöntem seçimi defektin özelliklerine göre değişir. Küçük perforasyonlarda through-the-scope veya over-the-scope klipsler kullanılabilir; daha geniş veya klipsle yeterli kapatılamayan defektlerde tam ya da kısmi kaplı kendiliğinden genişleyen stentler perforasyonu izole etmek amacıyla kullanılabilir. Endoluminal vakum tedavisi özellikle devam eden kaçaklarda ve kavite drenajının gerekli olduğu seçilmiş olgularda alternatif veya kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Endoskopik tedavinin başarısı, ekstraluminal kontaminasyonun uygun drenajı ile birlikte değerlendirilmelidir [1,2].

Cerrahi tedavi; nonoperatif kriterleri karşılamayan, yaygın mediastinal veya plevral kontaminasyonu bulunan, doku nekrozu gelişen, endoskopik yöntemlerle kontrol edilemeyen kaçağı olan veya klinik olarak kötüleşen hastalarda ön plana çıkar. Cerrahi seçenekler perforasyonun yeri, doku canlılığı ve başvuru süresine göre debridman ve primer onarım, güçlendirilmiş onarım, geniş drenaj, özofageal diversiyon veya seçilmiş ileri olgularda rezeksiyonu içerebilir [1].

Bu hastada sağ pnömotoraks ve plevral kontaminasyon için tüp torakostomi ile drenaj sağlanırken perforasyon endoskopik stent ile kapatıldı. İzlemde toraks tüpünden yeniden enterik içerik gelmesi, kaynak kontrolünün bozulduğunu düşündüren doğrudan bir yatak başı bulgu oldu. Kontrol endoskopisinde stent migrasyonu doğrulandı; yeni tam kaplı stentin perforasyonu örtecek şekilde yerleştirilmesi ve hemoklipslerle fikse edilmesinden sonra enterik drenajın kesilmesi ve vazopressör gereksiniminin sonlanması, kaynak kontrolünün yeniden sağlandığını klinik olarak destekledi. Bu seyir, stent uygulamasının tek seferlik bir işlem olarak değil, migrasyon ve persistan kaçak açısından dinamik izlem gerektiren bir tedavi olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu olgunun ilk dikkat çekici özelliği, özofagus rüptürünün zamansal gelişiminin görüntüleme ile izlenebilmiş olmasıdır. İlk toraks BT normal bulgular gösterirken, kusmadan sonra kısa sürede pnömomediastinum, sağ pnömotoraks ve sağ plevral efüzyon gelişmiş; ardından endoskopide distal özofagus perforasyonu doğrulanmıştır. Klasik Boerhaave tablosunun her hastada göğüs ağrısı ve subkutan amfizemle ortaya çıkmadığı dikkate alındığında, kusma sonrası ani solunumsal kötüleşme ve yeni plevral/mediastinal bulguların tanısal değeri önemlidir.

İkinci önemli nokta kaynak kontrolünün çok bileşenli olmasıdır. Özofageal defektin kapatılması tek başına yeterli değildir; plevral ve mediastinal kontaminasyonun drenajı, antimikrobiyal tedavi ve organ desteği eş zamanlı yürütülmelidir [1]. Hastamızda sağ tüp torakostomi ve endoskopik stent birlikte uygulanmış, ancak üçüncü günde toraks dreninden enterik içerik gelmesi devam eden kaçağı ortaya koymuştur. Stent migrasyonunun erken fark edilmesi ve revizyon sonrasında enterik drenajın kesilmesi, seri klinik değerlendirmenin tedavi başarısındaki rolünü göstermektedir.

Endoskopik stentler özellikle daha geniş özofageal defektlerde cerrahiye alternatif veya cerrahiyle kombine bir yöntem olarak kullanılabilmektedir; ancak migrasyon önemli bir tedavi başarısızlığı mekanizmasıdır [1,2]. Bu olguda yeni stentin hemoklipslerle stabilize edilmesi sonrası tekrar enterik drenaj izlenmemesi, mekanik kapatmanın yeniden sağlandığını düşündürmüştür. Bununla birlikte bu tek olgudan belirli bir endoskopik tekniğin diğer yöntemlere üstün olduğu sonucuna varılamaz; tedavi seçimi perforasyonun anatomisi, kontaminasyon derecesi, hastanın hemodinamik durumu ve merkezin deneyimine göre bireyselleştirilmelidir.

Hastanın granülomatöz polianjiit nedeniyle renal transplantasyon öyküsü ve uzun süreli takrolimus, mikofenolat mofetil ve kortikosteroid kullanımı olgunun enfeksiyöz risk bağlamını farklılaştırmaktadır. Solid organ transplant alıcılarında enfeksiyon riski 'net immünsüpresyon' ile ilişkilidir ve aktif ciddi enfeksiyon sırasında immünsüpresif tedavinin yönetimi graft reddi ile enfeksiyon kontrolü arasındaki dengeyi gerektirir [3]. Bu olguda immünsüpresyonun özofagus rüptürüne neden olduğu gösterilemez; ancak perforasyon sonrası kontaminasyonun sepsis ve organ disfonksiyonuna ilerlediği bir hastada kronik immünsüpresyon önemli bir konak faktörü olarak değerlendirilmelidir.

Granülomatöz polianjiit böbrek tutulumu ile son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilen sistemik bir vaskülittir ve renal transplantasyon uygun hastalarda etkili bir tedavi seçeneğidir [4]. Bu olguda GPA ile özofagus rüptürü arasında doğrudan nedensel ilişki gösteren bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle GPA, perforasyonun nedeni olarak değil, renal transplantasyon ve uzun dönem immünsüpresyon gereksiniminin klinik arka planı olarak ele alınmıştır.

Yoğun bakım izlemi sırasında gelişen akut pankreatit olgunun diğer önemli komplikasyonudur. Başlangıçta normal olan pankreatik enzimlerin belirgin yükselmesi, ultrasonografide biliyer patoloji gösterilememesi ve abdominal BT ile pankreatitin doğrulanması tanıyı desteklemiştir. Bununla birlikte mevcut veriler özofagus perforasyonu, stent uygulaması, sepsis veya immünsüpresyon ile pankreatit arasında doğrudan nedensel bir bağlantı kurmaya yeterli değildir. Bu nedenle pankreatit, etiyolojisi kesinleştirilemeyen ve yoğun bakım seyri sırasında gelişen ek bir gastrointestinal komplikasyon olarak değerlendirilmiştir [5].

Kültürlerin negatif kalması da olgunun yorumunda önemlidir. Negatif kan, idrar ve plevral sıvı kültürleri; perforasyon ve gastrointestinal kontaminasyon zemininde gelişen şok, çok yüksek prokalsitonin ve CRP düzeyleri ile böbrek ve karaciğer disfonksiyonlarının oluşturduğu sepsis tablosunu dışlamaz. Kaynak kontrolünün yeniden sağlanmasını takiben hemodinamik desteğin sonlandırılması, inflamatuvar belirteçlerin gerilemesi ve organ fonksiyonlarının düzelmesi klinik yanıtı desteklemiştir.

SONUÇ

Spontan özofagus rüptürü, özellikle kusma sonrasında ani solunumsal kötüleşme ile birlikte yeni pnömomediastinum, pnömotoraks veya plevral efüzyon geliştiğinde erken düşünülmesi gereken yaşamı tehdit eden bir acildir. Başarılı yönetim; resüsitasyon ve sepsis tedavisinin yanı sıra özofageal defektin kapatılması, plevral/mediastinal kontaminasyonun etkin drenajı ve devam eden kaçağın yakın izlenmesini gerektirir. Endoskopik stent uygulanan hastalarda klinik kötüleşme veya drenaj içeriğinin değişmesi stent migrasyonu ve persistan kaçak açısından erken yeniden değerlendirmeyi gerektirmelidir. Renal transplantasyon ve kronik immünsüpresyon gibi konak faktörleri enfeksiyon ve sepsis yönetiminde dikkate alınmalıdır. Bu olguda plevral drenaj, endoskopik stent revizyonu ve yoğun bakım organ desteğinin birlikte yürütülmesiyle septik şok ve organ disfonksiyonları gerilemiş, hasta oda havasında mobilize halde servise devredilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chirica M, Kelly MD, Siboni S, et al. Esophageal emergencies: WSES guidelines. World J Emerg Surg. 2019;14:26. doi:10.1186/s13017-019-0245-2.

2. Spaander MCW, van der Bogt RD, Baron TH, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: ESGE Clinical Guideline - Update 2021. Endoscopy. 2021;53:751-762.

3. Fishman JA. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the "Net State of Immunosuppression". Clin Infect Dis. 2021;73:e1302-e1317.

4. Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal transplantation in the ANCA-associated vasculitides. Am J Transplant. 2007;7:2657-2662.

5. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2024;119:419-437.

Presentation ID / Sunum No=178

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4781-3802

Doksisiklin İntoleransı Olan İki Osteoartiküler Bruselloz Olgusunda Tigesiklin İçeren Rejimle Başarılı Tedavi

Mehmet CEYLAN[1]

[1] Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, mehmet.ceylan@bakircay.edu.tr

Özet

Amaç: Osteoartiküler tutulum, brusellozun en sık görülen ve tedavisi güç komplikasyonlarından biridir. Uzun süreli kombinasyon tedavisinin temel ilacı olan doksisiklin (DOK), özellikle gastrointestinal yan etkileri nedeniyle her hastada tolere edilememekte; bu durum tedavi uyumsuzluğuna, tedavi başarısızlığına ve nükse zemin hazırlamaktadır. Bir glisilsiklin olan tigesiklin, Brucella türlerine karşı in vitro düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri göstermesine ve doku penetrasyonunun yüksek olmasına karşın klinik deneyim sınırlıdır. Bu bildiride, DOK intoleransı nedeniyle tigesiklin içeren rejimle başarıyla tedavi edilen iki osteoartiküler bruselloz olgusu sunulmuştur. Olgular: Birinci olgu, kırsal bölgede hayvancılıkla uğraşan, Addison hastalığı nedeniyle beş yıldır düşük doz steroid kullanan, altı aydan uzun süredir yorgunluk ve bel ağrısı yakınmaları olan 48 yaşında erkek hastadır. Lomber manyetik rezonans görüntülemede (MRG) L4-L5 düzeyinde spondilodiskit saptanmış, serolojik testler bruselloz ile uyumlu bulunmuştur. Başlanan trimetoprim-sülfametoksazol, rifampisin ve DOK tedavisinin 20. gününde şiddetli bulantı-kusma nedeniyle ilaçlarını kullanamayan hastada klinik ve radyolojik ilerleme izlenmiştir. DOK kesilerek tigesiklin, rifampisin ve streptomisin rejimine geçilmiş; tedavi sonrasında klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlanmıştır. İkinci olgu, DOK ve rifampisin başlanan ancak kusma nedeniyle DOK kullanamayan, kontrolünde sağ sakroileit saptanan 54 yaşında kadın hastadır. Aynı rejimle tedavi edilen hastada klinik düzelme ve kontrol MRG bulgularında gerileme izlenmiştir. Sonuç: Tigesiklin, kemik ve yumuşak dokuya etkin penetrasyonu ile Brucella türlerine karşı güçlü in vitro etkinliği göz önüne alındığında, DOK'un tolere edilemediği osteoartiküler bruselloz olgularında bir kurtarma tedavisi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Bu yaklaşımın kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Tigesiklin, Spondilodiskit, Sakroileit, İlaç İntoleransı

Giriş

Bruselloz, Akdeniz havzası, Orta Doğu, Orta Asya ve Latin Amerika ülkelerinde endemik seyreden, dünya genelinde en sık görülen zoonozlardan biridir. Enfekte hayvanlarla doğrudan temas veya pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi başlıca bulaş yollarıdır. Hastalığın tedavisi, etkenin hücre içi yerleşimli olması nedeniyle uzun süreli ve kombine antibiyotik rejimlerini gerektirmektedir.[1]

Kemik ve eklem tutulumu, brusellozun en sık görülen fokal komplikasyonudur. Spondilodiskit ve sakroileit bu tutulumun en tipik biçimleri olup, tanıda gecikme kalıcı nörolojik ve mekanik sekellere yol açabilmektedir.[2,3] Osteoartiküler tutulumda tedavi süresi genellikle üç ay ve üzerindedir; nüks ve tedavi başarısızlığını önlemek amacıyla en az iki, çoğu zaman üç ilaçlı kombinasyonlar önerilmektedir.[1,4] Bu

kombinasyonların temel ilacı doksisiklindir (DOK); ancak uzun süreli kullanımda bulantı, kusma, epigastrik yanma, özofajit ve fotosensitivite gibi yan etkiler sık görülmekte ve tedavi uyumunu ciddi biçimde bozabilmektedir. Randomize çalışmaların meta-analizinde, rejimler yalnızca nüks ve tedavi başarısızlığı bakımından değil yan etki oranları bakımından da anlamlı biçimde farklılaşmaktadır.[1,5]

Bir glisilsiklin olan tigesiklin, minosiklinin yapısal türevi olup tetrasiklin direnç mekanizmalarından etkilenmemektedir. Brucella türlerine karşı in vitro olarak oldukça düşük MİK değerleri göstermektedir.[6] Ayrıca in vitro çalışmalarda tigesiklinin gentamisin, rifampisin ve levofloksasin ile sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir.[7] Buna karşın brusellozdaki klinik deneyim, ağırlıklı olarak ağır ve hayatı tehdit eden formlara ilişkin olgu bildirimleriyle sınırlıdır. Bu bildiride, yan etkiler nedeniyle DOK tolere edilemeyen ve tigesiklin içeren rejimle başarıyla tedavi edilen bir Brusella spondilodiskiti ve bir Brusella sakroileiti olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Kırsal bölgede hayvancılıkla uğraşan, Addison hastalığı nedeniyle beş yıldır 4 mg/gün metilprednizolon kullanan 48 yaşında erkek hasta, altı aydan uzun süredir devam eden halsizlik ve bel ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenede lomber bölgede palpasyonla hassasiyet ve hareket kısıtlılığı saptandı. Lomber MRG incelemesinde L4-L5 düzeyinde spondilodiskit ile uyumlu sinyal değişiklikleri izlendi (Şekil 1).

Laboratuvar incelemelerinde Rose-Bengal testi kuvvetli pozitif, Wright-Coombs aglütinasyon testi 1/160 pozitif, C-reaktif protein (CRP) 30 mg/L olarak saptandı; diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreler normal sınırlardaydı. Kan kültüründe üreme olmadı. Klinik, serolojik ve radyolojik bulgularla Brusella spondilodiskiti tanısı konularak oral trimetoprim-sülfametoksazol (2×160/800 mg), rifampisin (600 mg/gün) ve DOK (2×100 mg) tedavisi başlandı ve hasta taburcu edildi.

Tedavinin 20. gününde bulantı ve kusma nedeniyle ilaçlarını kullanamaması ve bel ağrısının belirgin şekilde artması üzerine hasta yeniden başvurdu. Hastaneye yatırılan hastanın ayrıntılı sorgulamasında, şiddetli bulantı ve kusma nedeniyle özellikle DOK'u tolere edemediği ve son iki haftadır düzenli kullanamadığı öğrenildi. Kontrol MRG'de spondilodiskitte ilerleme saptandı.

Bunun üzerine DOK kesilerek tigesiklin (100 mg yükleme, ardından 2×50 mg intravenöz) başlandı ve tedaviye rifampisin (600 mg/gün) ve streptomisin (1 g/gün, intramüsküler) eklendi. Tigesiklin tedavisi 45 gün süreyle uygulandı; streptomisin ilk 21 gün verildikten sonra kesildi. Tedavi süresince ilaca bağlı yeni bir yan etki gözlenmedi ve hasta rejimi sorunsuz tolere etti. Taburculuk sırasında CRP 10 mg/L, eritrosit sedimantasyon hızı 19 mm/saat olarak ölçüldü. Başvurunun altıncı ayında yapılan kontrol MRG'de belirgin radyolojik iyileşme saptandı (Şekil 2). Hastanın 12 aylık izleminde nüks gözlenmedi.



Şekil 1. Başvuru sırasındaki lomber MRG: L4-L5 düzeyinde spondilodiskit.



Şekil 2. Başvurunun altıncı ayında yapılan kontrol MRG: belirgin radyolojik iyileşme.

Olgu 2

Bruselloz tanısıyla DOK (2×100 mg) ve rifampisin (600 mg/gün) tedavisi başlanan 54 yaşında kadın hasta, tedavinin ikinci haftasındaki kontrolünde kalça ağrısı ve yürümekte artan zorlanma yakınmalarıyla değerlendirildi. Fizik muayenede sağ sakroiliak eklemde hassasiyet ve pozitif sakroiliak kompresyon testi saptandı. Çekilen MRG'de sağ sakroileit ile uyumlu bulgular tespit edildi.

Anamnezin derinleştirilmesinde, hastanın mide rahatsızlığı ve ilacı aldıktan kısa süre sonra kusması nedeniyle DOK'u başlangıçtan itibaren düzenli kullanamadığı öğrenildi. Bu nedenle tedavi tigesiklin (100 mg yükleme, ardından 2×50 mg intravenöz), rifampisin (600 mg/gün) ve streptomisin (1 g/gün, intramüsküler) olarak yeniden düzenlendi ve dört hafta süreyle uygulandı. Hasta tedaviyi iyi tolere etti; gastrointestinal yakınmaları geriledi. Tedavi sonunda klinik iyileşme gözlenen ve kontrol MRG'de sakroileit bulguları belirgin şekilde gerileyen hasta taburcu edildi. Hastanın 12 aylık izleminde nüks saptanmadı.

Tartışma

Osteoartiküler bruselloz, uzun süreli ve kombine antibiyotik tedavisi gerektiren, nüks riski yüksek bir tablodur. Güncel öneriler spondilodiskitte en az üç aylık tedaviyi ve ilk haftalarda bir aminoglikozidin rejime eklenmesini desteklemektedir.[1,4] DOK, hücre içi etkinliği ve kemik dokusuna geçişi nedeniyle bu rejimlerin vazgeçilmez bileşeni olmakla birlikte, uzun süreli kullanımda ortaya çıkan gastrointestinal yan etkiler tedavinin en sık kesilme nedenlerindendir. Tedaviye uyumsuzluk ise brusellozda nüks ve tedavi başarısızlığının bilinen en güçlü belirleyicilerinden biridir.[1,5] Bununla birlikte, spondilit gibi fokal tutulumlarda optimal rejimi ve süreyi belirleyecek randomize veriler halen kısıtlıdır.[8] Birinci olgumuzda klinik ve radyolojik kötüleşmenin, DOK'un tolere edilememesi sonucu oluşan etkin olmayan tedavi dönemiyle zamansal olarak örtüşmesi; ikinci olgumuzda ise DOK hiç kullanılamazken tedavi altında yeni bir fokal tutulumun ortaya çıkması bu ilişkiyi desteklemektedir.

Tigesiklin, tetrasiklin sınıfının bu kısıtlılığına alternatif oluşturabilecek bir seçenektir. Yapılan in vitro çalışmalarda Brucella melitensis izolatlarına karşı $MİK_{90}$ değeri 0,125 µg/mL olarak bildirilmiş ve tigesiklin, tetrasiklin ile karşılaştırıldığında daha etkin bulunmuştur.[6] Ayrıca yüksek dağılım hacmi ve dokulara etkin geçişi, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanımını teorik olarak desteklemektedir.[9] Brucella türlerinin fakültatif hücre içi yerleşimli olduğu düşünüldüğünde, tigesiklinin hücre içi birikim özelliği de klinik açıdan anlamlıdır.

Olgularımızda tigesiklin, tek başına değil rifampisin ve streptomisin ile kombine olarak kullanılmıştır. Bunun gerekçesi, brusellozda monoterapinin yüksek nüks oranları nedeniyle önerilmemesi ve rejime eşlik eden rifampisin ile aminoglikozidin osteoartiküler tutulumda etkinliği

yerleşmiş ajanlar olmasıdır.[1,4] Alişkan ve ark. checkerboard yöntemiyle tigesiklinin gentamisin, streptomisin, rifampisin, ko-trimoksazol, levofloksasin ve minosiklin ile etkileşimini incelemiş; sinerjik bulunan tigesiklin-rifampisin, tigesiklin-gentamisin ve tigesiklin-levofloksasin kombinasyonlarını time-kill yöntemiyle de doğrulamıştır.[7] Rejimimizde yer alan streptomisin için ise tigesiklinle sinerji aynı düzeyde gösterilmemiş olup, bu ajan brusellozda etkinliği yerleşmiş bir aminoglikozid olarak tercih edilmiştir. Birinci olgumuzda Addison hastalığı nedeniyle uzun süreli steroid kullanımının bulunması, hem enfeksiyonun sinsi seyrine hem de tedavi altında ilerlemesine katkıda bulunmuş olabilecek ek bir immünsüpresif faktör olarak dikkat çekicidir.

Tigesiklinin kısıtlılıkları da göz ardı edilmemelidir. İlacın yalnızca parenteral formunun bulunması, aylarca sürebilen bruselloz tedavisinde ayaktan idameyi güçleştirmekte ve kullanımını hastane koşullarıyla sınırlamaktadır. Bulantı ve kusma tigesiklinin de en sık görülen yan etkileridir; bu nedenle DOK intoleransı olan bir hastada mutlaka tolere edileceği varsayılamaz. Nitekim olgularımızın tigesiklini sorunsuz tolere etmesi, gastrointestinal intoleransın sınıf etkisinden çok ilaca özgü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca güvenlilik açısından önemli bir kısıtlılık bulunmaktadır: ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 13 faz 3-4 çalışmanın havuzlanmış analizinde tigesiklin alan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranının karşılaştırıcı antibakteriyellere göre daha yüksek olduğunu (%4,0 ve %3,0) bildirmiş,[10] 2013 yılında ise ilaç etiketine bu riske ilişkin kutulu uyarı eklenerek tigesiklinin yalnızca alternatif tedavilerin uygun olmadığı durumlarda kullanılması önerilmiştir.[11] Bu nedenle tigesiklin, brusellozda birinci basamak bir seçenek olarak değil, standart rejimin uygulanamadığı seçilmiş olgularda düşünülmelidir. İlacın maliyeti de endikasyon dışı kullanımda göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, olgu sayısının azlığı, tanının kültür ile doğrulanamamış olması ve gözlemin tek merkezli, retrospektif nitelikte olmasıdır. Ayrıca olgularımızda tigesiklin içeren rejimin uygulama süresi, kılavuzlarda osteoartiküler tutulum için önerilen üç aylık süreden kısadır; her iki hastada 12 aylık izlemde nüks saptanmamış olması bu açıdan güven verici olmakla birlikte, brusellozda geç nükslerin bildirilmiş olması nedeniyle daha uzun süreli izlem yararlı olacaktır.[1,4]

Sonuç

Brusella spondilodiskiti ve sakroileiti içeren olgularımız, tigesiklinin kemik ve yumuşak dokuya etkin nüfuz etmesi ve Brucella türlerine karşı güçlü in vitro etkinliği göz önüne alındığında, yan etkiler nedeniyle doksisiklin kullanamayan kemik tutulumlu hastalarda başarılı tigesiklin kullanımına örnek teşkil etmektedir. Tigesiklin bu grup hastada, kombinasyon içinde ve seçilmiş olgularla sınırlı kalmak kaydıyla bir kurtarma tedavisi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, rutin kullanıma girmesi için prospektif ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med. 2007;4(12):e317. doi:10.1371/journal.pmed.0040317

2. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. Clin Infect Dis. 2008;46(3):426-433. doi:10.1086/525266

3. Solera J, Lozano E, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. Clin Infect Dis. 1999;29(6):1440-1449. doi:10.1086/313524

4. Alp E, Doganay M. Current therapeutic strategy in spinal brucellosis. Int J Infect Dis. 2008;12(6):573-577. doi:10.1016/j.ijid.2008.03.014

5. Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. PLoS One. 2012;7(2):e32090. doi:10.1371/journal.pone.0032090

6. Kilic S, Dizbay M, Cabadak H. In vitro activity of tigecycline, tetracycline and fluoroquinolones against Brucella melitensis. J Chemother. 2008;20(1):33-37. doi:10.1179/joc.2008.20.1.33

7. Alişkan H, Can F, Demirbilek M, et al. Determining in vitro synergistic activities of tigecycline with several other antibiotics against Brucella melitensis using checkerboard and time-kill assays. J Chemother. 2009;21(1):24-30. doi:10.1179/joc.2009.21.1.24

8. Pappas G, Seitaridis S, Akritidis N, Tsianos E. Treatment of Brucella spondylitis: lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. Int J Antimicrob Agents. 2004;24(5):502-507. doi:10.1016/j.ijantimicag.2004.05.003

9. Bulik CC, Wiskirchen DE, Shepard A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Tissue penetration and pharmacokinetics of tigecycline in diabetic patients with chronic wound infections described by using in vivo microdialysis. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(12):5209-5213. doi:10.1128/AAC.01051-10

10. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. Published September 1, 2010. Accessed August 28, 2026. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-increased-risk-death-tygacil-tigecycline-compared-other-antibiotics

11. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. Published September 27, 2013. Accessed August 28, 2026. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline

Presentation ID / Sunum No=211

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6798-701X

İnsidental Lomber Disk Hernisi Zemininde Gözden Kaçan Anterior Spinal Arter Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Asst. Prof. Dr. Recep Dönmez[1], Asst. Prof. Dr. Oruç Şahin[1]

[1]Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
*Corresponding author: Recep Dönmez

Özet

Giriş ve Amaç Spinal kord infarktları nadir görülen ancak nörolojik morbiditesi son derece yüksek vasküler olaylardır. Başlangıçta asimetrik bulgularla seyredebilmesi ve eş zamanlı rastlantısal dejeneratif omurga patolojilerinin varlığı, akut iskemik miyelopati tanısını çoğu zaman geciktirir. Klinik Takdim 70 yaşında kadın hasta, sağ alt ekstremitede yavaş ilerleyen güçsüzlük şikayetiyle acil servise başvurdu. Bilinen özgeçmişinde hipertansiyon ve diyabet (DM) bulunan hastanın ilk nörolojik muayenesinde; sağ alt ekstremite kas gücü 3/5 olarak değerlendirildi ve sağda belirgin duyu kaybı saptandı. Acil servisteki erken klinik gözlem sırasında güçsüzlüğün asimetrik olarak sol alt ekstremiteye de yayılmaya başladığı izlendi. Görüntüleme ve Cerrahi Müdahale Akut serebral iskemi şüphesiyle çekilen kraniyal difüzyon MRG incelemesinde patoloji saptanmadı. Gelişen ve ilerleyen alt ekstremite defisitleri üzerine çekilen servikal, torakal ve lomber MRG serilerinde; lomber bölgede L4-L5 seviyesinde disk protrüzyonu raporlandı. Progresif nörolojik kötüleşmenin bu protrüzyona sekonder olduğu düşünülerek hasta Beyin ve Sinir Cerrahisi ekibi tarafından acil şartlarda opere edildi. Cerrahi müdahale sonrasında hastanın kliniğinde herhangi bir düzelme izlenmediği gibi, bilateral alt ekstremitelerdeki güçsüzlük derinleşerek ağır parapleji tablosuna dönüştü. Vasküler veya asendan miyelit şüphesiyle servikal ve torakal MRG tekrari yapıldı. Yeni çekilen kesitlerde; C7 seviyesinden başlayarak T5 seviyesine kadar uzanan, spinal kordun anterior 2/3'lük kısmını tutan T2 hiperintens lezyon saptandı. Bu radyolojik bulgular ve klinik seyir ışığında hastaya kesin Anterior Spinal Kord İnfarktı (Anterior Spinal Arter Sendromu) tanısı konuldu. Yoğun bakım ve servis takibinde nörolojik tablosu geri dönüşsüz olan hasta, modifiye Rankin Skoru (mRS) 5 olarak taburcu edildi. İleri yaş ve majör vasküler risk faktörleri olan hastalarda akut/subakut gelişen paraparezilerde vasküler etiyolojiler her zaman ayırıcı tanının merkezinde yer almalıdır. Bu vaka, L4-L5 protrüzyonu gibi toplumda sık karşılaşılan dejeneratif bulguların, asıl yıkıcı klinik tabloyu yaratan ve hızla ilerleyen iskemik miyelopatiyi maskeleyen insidental tuzaklar olabileceğini açıkça göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Spinal Kord İnfarktı, Parapleji, Disk Hernisi

Overlooked Anterior Spinal Artery Syndrome in the Setting of Incidental Lumbar Disc Herniation: A Case Report

Abstract

Introduction: Spinal cord infarctions are rare, high-morbidity vascular events. Asymmetric initial presentations and concurrent incidental degenerative spinal pathologies often delay the diagnosis of acute ischemic myelopathy. Case Presentation: A 70-year-old female with hypertension and diabetes presented with slowly progressive right lower extremity weakness. Initial examination revealed 3/5 right leg muscle strength and prominent right-sided sensory loss. During early observation, weakness asymmetrically spread to the left leg. Imaging and Surgical Intervention Brain diffusion-weighted MRI was normal. However, spinal MRI performed for progressive lower extremity deficits revealed an L4-L5 disc protrusion. Attributing the neurological deterioration to this finding, emergency neurosurgical intervention was performed. Postoperatively, the patient showed no clinical improvement; instead, bilateral lower extremity weakness progressed to severe paraplegia. Suspecting a vascular etiology or ascending myelitis, cervical and thoracic MRIs were repeated. These revealed a T2-hyperintense lesion extending from C7 to T5, involving the anterior two-thirds of the spinal cord. Based on these radiological and clinical findings, a definitive diagnosis of Anterior Spinal Artery Syndrome was established. The neurological deficit remained irreversible, and the patient was discharged with a modified Rankin Scale (mRS) score of 5. Conclusion: Vascular etiologies must remain central in the differential diagnosis for acute/subacute paraparesis in elderly patients with major vascular risk factors. This case highlights that common degenerative findings, such as an L4-L5 protrusion, can act as incidental red herrings, masking a rapidly progressive and devastating ischemic myelopathy.

Keywords: Spinal Cord Infarct, Paraplegia, Disc Herniation

Giriş ve Amaç

Spinal kord infarktları nadir görülen ancak nörolojik morbiditesi son derece yüksek vasküler olaylardır. Başlangıçta asimetrik bulgularla seyredebilmesi ve eş zamanlı rastlantısal dejeneratif omurga patolojilerinin varlığı, akut iskemik miyelopati tanısını çoğu zaman geciktirir. Bu sunumda, başlangıçta lomber disk hernisi tanısıyla opere edilen ancak klinik ilerlemesi sonucunda anterior spinal kord infarktı saptanan bir olgu irdelenmektedir.

Klinik Takdim

70 yaşında kadın hasta, sağ alt ekstremitede yavaş ilerleyen güçsüzlük şikayetiyle acil servise başvurdu. Bilinen özgeçmişinde hipertansiyon ve diyabet (DM) bulunan hastanın ilk nörolojik muayenesinde; sağ alt ekstremite kas gücü 3/5 olarak değerlendirildi ve sağda belirgin duyu kaybı saptandı. Acil servisteki erken klinik gözlem sırasında güçsüzlüğün asimetrik olarak sol alt ekstremiteye de yayılmaya başladığı izlendi.

Görüntüleme ve Cerrahi Müdahale

Akut serebral iskemi şüphesiyle çekilen kraniyal difüzyon MRG incelemesinde patoloji saptanmadı. Gelişen ve ilerleyen alt ekstremite defisitleri üzerine çekilen servikal, torakal ve lomber MRG serilerinde; lomber bölgede L4-L5 seviyesinde disk protrüzyonu raporlandı (Şekil 1). Progresif nörolojik kötüleşmenin bu protrüzyona sekonder olduğu düşünülerek hasta Beyin ve Sinir Cerrahisi ekibi tarafından acil şartlarda opere edildi.



Şekil 1: İlk spinal MR görüntülemeleri

Post-operatif Seyir ve Kesin Tanı

Cerrahi müdahale sonrasında hastanın kliniğinde herhangi bir düzelme izlenmediği gibi, bilateral alt ekstremitelerdeki güçsüzlük derinleşerek ağır parapleji tablosuna dönüştü. Vasküler veya asendan miyelit şüphesiyle servikal ve torakal MRG tekrarı yapıldı. Yeni çekilen kesitlerde; C7 seviyesinden başlayarak T5 seviyesine kadar uzanan, spinal kordun anterior 2/3'lük kısmını tutan T2 hiperintens lezyon saptandı (Şekil 2). Bu radyolojik bulgular ve klinik seyir ışığında hastaya kesin **Anterior Spinal Kord İnfarktı (Anterior Spinal Arter Sendromu)** tanısı konuldu. Yoğun bakım ve servis takibinde nörolojik tablosu geri dönüşsüz olan hasta, modifiye Rankin Skoru (mRS) 5 olarak taburcu edildi.



Şekil 2: Kliniğin düzelmemesi sonrası çekilen MR görüntüleri

Tartışma

Spinal kord infarktları (SKİ), tüm iskemik inmelerin yalnızca %1-2'sini oluşturan nadir fakat sekelleri açısından son derece yıkıcı nörolojik tablolardır.[1] Kordun ön 2/3'lük kısmını besleyen anterior spinal arter (ASA) sulama alanının tıkanması, SKİ'nin en sık karşılaşılan formudur. Vakaya eşlik eden ileri yaş, diyabet ve hipertansiyon gibi majör vasküler risk faktörleri, güncel literatürde aterosklerotik kaynaklı spinal kord iskemileri için en güçlü predispozan faktörler olarak kabul edilmektedir.[2]

Tipik Anterior Spinal Arter Sendromu; ani başlangıçlı bilateral motor defisit (parapleji veya tetrapleji), spinotalamik traktüs tutulumuna bağlı ağrı-ısı duyusu kaybı ve dorsal kolonların (propriyosepsiyon ve vibrasyon duyusu) korunması ile karakterizedir. Ancak olgumuzda görüldüğü gibi, klinik tablonun başlangıçta asimetrik (sadece sağ alt ekstremitede) ortaya çıkması ve güçsüzlüğün saatler/günler içinde progresyon göstermesi (*stuttering course*), tanısal zorluk yaratmaktadır. Özellikle ileri yaş grubunda asemptomatik veya hafif semptomatik dejeneratif omurga hastalıklarının (L4-L5 disk protrüzyonu gibi) yüksek prevalansı, bu tür atipik seyirli iskemik miyelopatilerde "hedef şaşırtıcı" (*red herring*) rolü üstlenerek yanlış tanı ve gereksiz cerrahi müdahalelere zemin hazırlamaktadır.[3]

Radyolojik inceleme, ayırıcı tanıda en kritik basamaktır. Literatür verileri, akut spinal iskemide standart T2 ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulgularının ilk 24-48 saat içinde sıklıkla (%24-42 oranında) normal olabileceğini vurgulamaktadır.[4] Her ne kadar difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) erken iskemiyi saptamada duyarlı olsa da, spinal bölgedeki artefaktlar ve teknik kısıtlılıklar nedeniyle akut dönemde patoloji gözden kaçabilmektedir. Subakut dönemde, hastamızda olduğu gibi sagital T2 kesitlerinde kordun ön bölümünde uzun segment (C7-T5) hiperintensite dikkati çeker.

Spinal kord infarktının en ayırt edici radyolojik bulgusu ise aksiyel T2 kesitlerde ortaya çıkan **'baykuş gözü' (owl's eye)** veya 'yılan gözü' (snake eye) görünümüdür.[5] Bu spesifik görünüm, gri maddede yer alan ve iskemiye (hipoksiye) en duyarlı bölge olan anterior boynuz (kornu) hücrelerinin bilateral ve simetrik tutulumu sonucunda izlenen fokal hiperintensitelerden kaynaklanır. 'Baykuş gözü' bulgusu her ne kadar akut kompresif miyelopatilerde veya viral miyelitlerde (örn. Poliovirüs, Enterovirüs) nadiren görülebilse de, vasküler risk faktörleri olan ve akut/subakut paraparezi gelişen bir hastada anterior spinal kord iskemisi için patognomoniğe yakın bir işarettir.[5,6]

Sonuç

Vasküler risk profili yüksek hastalarda gelişen alt ekstremite güçsüzlüklerinde, nörolojik muayene seviyesi ile radyolojik bulgular (insidental disk hernileri) arasındaki uyumsuzluk klinisyeni her zaman

şüphelendirmelidir. T2 ağırlıklı serilerde erken dönemde patoloji izlenmemesinin iskemiyi dışlamadığı akılda tutulmalı, klinik şüphenin devam ettiği durumlarda kısa aralıklarla MRG tekrarlanarak 'baykuş gözü' gibi spesifik iskemik belirteçler dikkatle aranmalıdır.

Kaynaklar

1. Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1113-1120.
2. Weidauer S, Nichtweiß M, Hattingen E, Berkefeld J. Spinal cord ischemia: aetiology, clinical syndromes and imaging features. *Neuroradiology*. 2015;57(3):241-257.
3. Vargas MI, Gariani J, Sztajzel R, et al. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):825-830.
4. Masson C, Pruvo JP, Meder JF, et al. Spinal cord infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings and short term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1431-1435.
5. Atsumi H, Matsumura K. 'Owl's eye' appearance on MRI in anterior spinal artery syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(5):635.
6. Cheshire WP, Santos CC, Massey EW, Howard JF Jr. Spinal cord infarction: etiology and outcome. *Neurology*. 1996;47(2):321-330.

Presentation ID / Sunum No=209

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7204-1627, 0000-0002-0715-2707

Kara Kuşburnu (Rosa Pimpinellifolia) Ekstresinin Sıçanlarda Karragenan ile İndüklenen Akut İnflamasyondaki Etkilerinin Araştırılması: Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bir Çalışma

Dr. Özgecan Hamdemir[1], Assoc. Prof. Dr. Erdem Toktay[1]

[1]Kafkas Üniversitesi
*Corresponding author: Erdem Toktay

Özet

Amaç: Bu çalışma, Rosa pimpinellifolia L. (kara kuşburnu) meyvesinden elde edilen etanol ekstresinin (RPE), sıçanlarda karragenan ile oluşturulan akut inflamasyon modelindeki koruyucu anti-inflamatuvar etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Yöntem: Araştırmada 30 adet erkek Sprague–Dawley sıçan kullanılmış ve 5 farklı gruba ayrılmıştır: Sağlıklı kontrol (HEALTHY), sadece karragenan uygulanan inflamasyon (CAR), indometazin ön tedavisi alan (CAR+INDO), 125 mg/kg ekstre uygulanan (CAR+RPE125) ve 250 mg/kg ekstre uygulanan (CAR+RPE250) grupları. Sıçanların pençe hacim artışları ölçülmüş, pençe dokularında detaylı histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Bulgular: Pençe ödemi artışı, tüm ölçüm saatleri boyunca CAR+RPE250 grubu, CAR grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yüksek doz ekstrenin (250 mg/kg) sağladığı ödem azaltıcı etkinin, standart referans ilaç olan indometazin grubuyla istatistiksel farklılık göstermediği saptanmıştır. CAR+RPE125 grubunda uygulamanın 3. ve 4. saatlerinde ödem hacminde düşüş kaydedilmiştir. Doku kesitlerinde CAR grubunda şiddetli interstisyel ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve artmış mast hücresi yoğunluğu gözlenmiştir. Ekstre gruplarında bu hücresel değişikliklerin azaldığı saptanmıştır. CAR+RPE250 grubunda infiltrasyon ve ödem hafif derecelere gerilerken, mast hücresi yoğunluğu orta derecede kalmıştır. Proinflamatuvar sitokinler ve hücre ölümü belirteçleri olan TNF-α, IL-1β, IL-6 ve Caspase-3 immünreaktivitesi CAR grubunda şiddetliyken, RPE gruplarında belirgin şekilde azalmıştır. CAR+RPE250 grubunda Caspase-3, IL-1β ve IL-6 immünreaktivitesi hafif, TNF-α ise orta seviyede değerlendirilerek proinflamatuvar ortamın baskılandığı gösterilmiştir. Sonuç: Rosa pimpinellifolia ekstresi, PPE 250 mg/kg ön tedavi dozunda, karragenan ile uyarılan akut pençe ödemini başarılı bir şekilde azaltmıştır. Bu fiziksel iyileşmeye, doku düzeyindeki hücresel hasar ve infiltrasyonun azalması ile inflamatuvar sitokin salınımının baskılanması eşlik etmiştir. Bulgular, ekstrenin güçlü bir anti-inflamatuvar potansiyele sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rosa Pimpinellifolia, Akut İnflamasyon, Karragenan, Anti-Inflamatuvar Etki

Investigation of the Effects of Black Rosehip (Rosa Pimpinellifolia) Extract On Carrageenan-Induced Acute Inflammation in Rats: A Histopathological and Immunohistochemical Study

Abstract

Objective: This study aims to investigate the protective anti-inflammatory effects of the ethanol extract (RPE) obtained from Rosa pimpinellifolia L. (black rosehip) fruit in a carrageenan-induced acute inflammation model in rats. Methods: Thirty male Sprague–Dawley rats were used in the study and divided into 5 different groups: Healthy control (HEALTHY), inflammation treated only with carrageenan (CAR), indomethacin pre-treatment (CAR+INDO), 125 mg/kg extract treatment (CAR+RPE125), and 250 mg/kg extract treatment (CAR+RPE250) groups. The paw volume increases of the rats were measured, and detailed histopathological and immunohistochemical analyses were performed on the paw tissues. Results: Paw edema increase in the CAR+RPE250 group was found to be significantly lower than in the CAR group across all measurement hours. It was determined that the edema-reducing effect provided by the high-dose extract (250 mg/kg) showed no statistical difference from the standard reference drug indomethacin group. In the CAR+RPE125 group, a decrease in edema volume was recorded at the 3rd and 4th hours of application. In tissue sections, severe interstitial edema, inflammatory cell infiltration, and increased mast cell density were observed in the CAR group. It was determined that these cellular changes decreased in the extract groups. While infiltration and edema regressed to mild levels in the CAR+RPE250 group, mast cell density remained moderate. The immunoreactivity of TNF-α, IL-1β, IL-6, and Caspase-3, which are pro-inflammatory cytokines and cell death markers, was severe in the CAR group but significantly decreased in the RPE groups. In the CAR+RPE250 group, Caspase-3, IL-1β, and IL-6 immunoreactivities were evaluated as mild, and TNF-α as moderate, demonstrating the suppression of the pro-inflammatory microenvironment. Conclusion: Rosa pimpinellifolia extract, at a pre-treatment dose of 250 mg/kg, successfully reduced carrageenan-induced acute paw edema. This physical improvement was accompanied by a reduction in cellular damage and infiltration at the tissue level, along with the suppression of inflammatory cytokine release. The findings prove that the extract possesses strong anti-inflammatory potential.

Keywords: Rosa Pimpinellifolia, Acute Inflammation, Carrageenan, Anti-Inflammatory Effect

GİRİŞ

İmmün sistemin bir tepkisi olan inflamasyon; çeşitli karmaşık enzim mekanizmalarını harekete geçiren, iltihap hücrelerinden sitokin salgılanmasını sağlayan, organismayı her tür darbeye karşı muhafaza eden ve oluşan hasarın giderilmesini üstlenen hayati bir süreçtir [1], [2]. Buna karşın, inflamasyonun kontrolsüz uzaması ya da aşırı bir düzeye ulaşması dokularda harabiyete yol açarak artrit, kanser, felç, nörodejeneratif bozukluklar ve kalp-damar hastalıkları gibi pek çok patolojinin gelişiminde rol oynar [3], [4]. Günümüzde iltihap önleyici yaklaşımda non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar sıklıkla tercih edilmekle birlikte, bu ajanlar inflamasyonun patofizyolojik süreçlerini tam anlamıyla gidermede yetersiz kalabilmektedir. Bu gerekçeyle, sürecin hücresel ve moleküler mekanizmaları halen detaylıca incelenmekte ve daha etkili yeni antiinflamatuar tedavi seçenekleri üzerine araştırmalar sürdürülmektedir.

Karragenanla oluşturulan sıçan pençe ödemi, antiinflamatuvar etkinliğin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan güvenilir ve tekrarlanabilir bir modeldir. İnflamatuvar yanıt bifazik özellik gösterir. Erken fazda histamin, serotonin ve bradikinin gibi vazoaktif mediyatörler, geç fazda ise prostaglandinler, nitrik oksit ve proinflamatuvar sitokinler etkili olur. Bu özellikleri nedeniyle model, ilaçların ve doğal ürünlerin akut inflamasyon üzerindeki etkilerinin araştırılmasına olanak sağlar [5–7]. Fenolik bileşikler ve flavonoidler bakımından zengin çeşitli *Rosa* türlerinin antioksidan, antimikrobiyal, immünomodülatör ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [8,9].

Rosaceae familyasına ait *Rosa pimpinellifolia* L. (kara kuşburnu), Avrupa ve Asya'nın farklı bölgelerinde doğal olarak yetişmektedir. Meyvelerinin fenolik bileşikler, amino asitler, tokoferoller ve

yağ asitleri içerdiği bildirilmiştir [10]. Demircioğlu ve arkadaşları, kolestatik karaciğer hasarı modelinde *R. pimpinellifolia* meyve ekstresinin oksidatif stresi ve histopatolojik doku hasarını azalttığını göstermiştir [11]. Bununla birlikte, bu ekstrenin akut karragenan inflamasyonundaki etkilerini fonksiyonel, biyokimyasal, moleküler ve morfolojik düzeylerde birlikte değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmada, *R. pimpinellifolia* meyvesinden elde edilen etanol ekstresinin karragenanla oluşturulan akut pençe ödemi modelindeki önleyici etkilerinin araştırılması amaçlandı. *R. pimpinellifolia* ekstresinin antioksidan, antimikrobiyal, immünomodülatör ve antiinflamatuvar kapasitesinden dolayı pençe ödemini iyileştireceği öngörüldü. Bu amaçla immünohistokimyasal ve histopatolojik göstergeler ile olası etkiler incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bitki Materyali ve Ekstrenin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan *R. pimpinellifolia* meyveleri Eylül 2025'te Sarıkamış'tan (Kars, Türkiye) toplandı. Meyveler oda sıcaklığında ve gölgede kurutulduktan sonra ince toz hâline getirildi. Toz materyalin 2 kg'lık kısmı, kullanılarak %75 etanol içinde sonikasyon destekli maserasyon yöntemiyle 12 saat ekstrakte edildi. Çözücü, 40°C'de vakum altında döner buharlaştırıcıyla uzaklaştırıldı. İşlem sonucunda %26,5 ekstraksiyon verimiyle 530 g ham etanol ekstresi elde edildi. Ekstre, deneysel uygulamalara kadar +4 derecede muhafaza edildi.

Deney Hayvanları ve Deney Tasarımı

Çalışmada Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından sağlanan, 8 haftalık ve 180–200 g ağırlığında 30 erkek Sprague–Dawley sıçan kullanıldı. Hayvanlar deney öncesinde bir hafta boyunca standart laboratuvar koşullarında tutuldu (23 ± 2°C, %50–60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü). Standart pelet yeme ve suya *ad libitum* erişim sağlandı. Bütün deneysel işlemler Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (KAU-HADYEK/2025-193).

Hayvanlar rastgele her biri altı sıçandan oluşan beş gruba ayrıldı:

- **HEALTHY:** Karragenan veya aktif ön tedavi uygulanmayan sağlıklı kontrol grubu
- **CAR:** Sağ arka pençesine %1 λ-karragenan uygulanan grup
- **CAR+INDO:** λ-Karragenan uygulamasından bir saat önce 20 mg/kg indometazin verilen grup
- **CAR+RPE125:** λ-Karragenan uygulamasından bir saat önce 125 mg/kg RPE verilen grup
- **CAR+RPE250:** λ-Karragenan uygulamasından bir saat önce 250 mg/kg RPE verilen grup

Akut inflamasyon, sağ arka pençeye Subplantar yolla yolla enjekte edilen %1 λ-karragenan ile oluşturuldu. İndometazin ve RPE, saf su içinde hazırlanarak karragenan uygulamasından bir saat önce oral gavaj yoluyla verildi.

Deney başlangıcında sağ arka pençenin bazal hacmi pletismometreyle ölçüldü. Ölçümler karragenan uygulamasından sonraki 1., 2., 3. ve 4. saatlerde tekrarlandı. Pençe ödemi bazal hacme göre yüzde değişim olarak hesaplandı:

$$\text{Pençe ödemi (\%)} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100$$

Burada V_0 bazal pençe hacmini, V_t ise ilgili zaman noktasındaki pençe hacmini göstermektedir.

Dördüncü saatin sonunda hayvanlara intraperitoneal yolla yüksek doz tiyopental sodyum (50 mg/kg) uygulanarak ötenazi edildi. Pençe dokuları histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için alındı.

Histopatolojik İnceleme

Pençe deri dokuları %10 nötral tamponlu formalinde 72 saat fikse edildi, rutin doku takibinden sonra parafine gömüldü ve 5 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. H&E ile boyanan kesitler Olympus BX46 ışık mikroskobunda (Olympus Corporation, Tokyo, Japonya) incelendi ve fotoğraflandı.

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem ve morfolojik olarak mast hücresiyle uyumlu hücrelerin yoğunluğu değerlendirildi. Her hayvana ait kesitler, gruplara kör bir patolog ve bir histolog tarafından bağımsız olarak incelendi. Kesitlerde gözlenen baskın histomorfolojik patern her grup için 0–3 ölçeğinde tanımlayıcı olarak derecelendirildi: 0, yok; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli. Her gruba ait temsili mikrograflar, görüntü içeriği değiştirilmeden tek bir şekil hâlinde düzenlendi.

İmmünohistokimyasal İnceleme

Pozitif yüklü lamlara alınan kesitler deparafinize ve rehidrate edildi. Antijen geri kazanımı, sodyum sitrat tamponunda yüksek basınç altında bir dakika ısıtılarak gerçekleştirildi. Endojen peroksidaz aktivitesi %3 H_2O_2 ile 10 dakika, nonspesifik bağlanma ise protein blok solüsyonuyla beş dakika bloke edildi.

Kesitler TNF-α, IL-1β, IL-6 ve Caspase-3 primer antikorlarıyla 1:100 dilüsyonda 4°C'de gece boyunca inkübe edildi. Sekonder antikor ve streptavidin–peroksidaz uygulamalarının ardından immünreaktivite DAB ile görünür hâle getirildi ve Mayer hematoksileniyle zemin boyaması yapıldı.

Her hayvana ait kesitler, gruplara kör bir patolog ve bir histolog tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Boyanma şiddeti ve pozitif hücrelerin yaygınlığı birlikte dikkate alınarak baskın immünreaktivite paterni her grup için 0–3 ölçeğinde derecelendirildi: 0, boyanma yok; 1, az sayıda hücrede ve/veya zayıf boyanma; 2, orta yaygınlıkta ve orta şiddette boyanma; 3, yaygın ve güçlü boyanma. Bireysel skorlar kaydedilmediğinden çıkarımsal istatistiksel analiz yapılmadı. Her gruba ait temsili mikrograflar tek bir şekil hâlinde sunuldu.

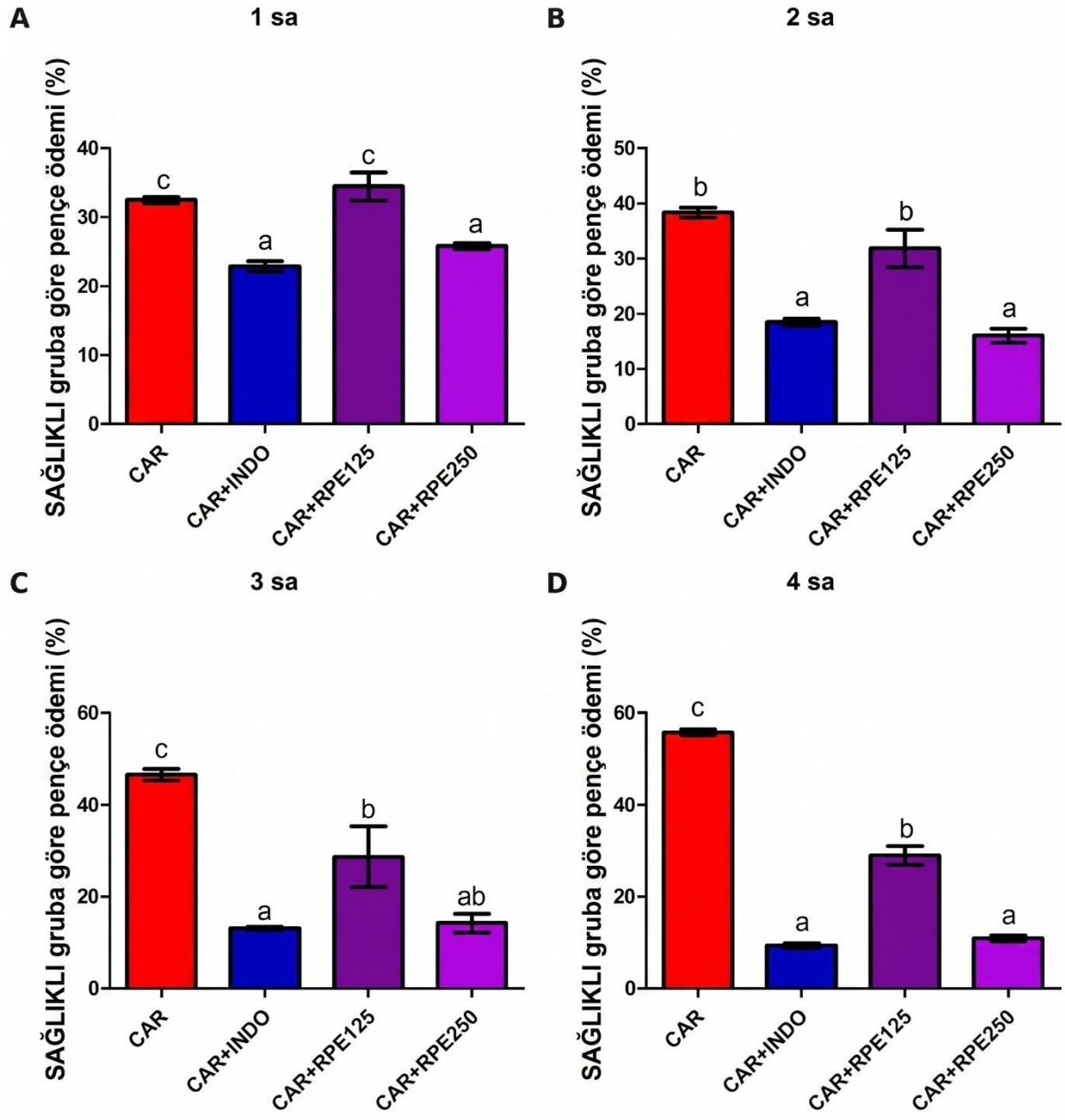
$p<0,05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Pençe Ödemindeki Değişiklikler

Karragenan uygulanan gruplar arasında pençe ödemi bakımından bütün ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık saptandı (her zaman noktası için tek yönlü ANOVA, $p<0,0001$; Şekil 1).

Birinci ve ikinci saatlerde CAR ile CAR+RPE125 grupları arasında fark bulunmazken, bu gruplardaki ödem CAR+INDO ve CAR+RPE250 gruplarından daha yüksekti. Üçüncü saatte CAR grubundaki ödem bütün ön tedavi gruplarından yüksek, CAR+RPE125 grubundaki ödem ise CAR+INDO grubundan yüksekti. Dördüncü saatte bütün ön tedavi gruplarındaki ödem CAR grubundan düşüktü; CAR+RPE125 grubundaki ödem ise CAR+INDO ve CAR+RPE250 gruplarından yüksekti. CAR+INDO ile CAR+RPE250 grupları arasında hiçbir ölçüm zamanında fark saptanmadı (Resim 1).



Pençe ödemi λ-karragenan uygulamasından sonraki (A) 1., (B) 2., (C) 3. ve (D) 4. saatlerde değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur (n=6/grup). Aynı panelde ortak harf taşımayan gruplar arasındaki fark anlamlıdır. Pençe ödemi verileri CAR, CAR+INDO, CAR+RPE125 ve CAR+RPE250 grupları arasında karşılaştırıldı. Her ölçüm zamanı için tek yönlü varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı ($p<0,05$).

Histopatolojik Bulgular

HEALTHY grubuna ait deri kesitlerinde belirgin histopatolojik değişiklik izlenmedi. CAR grubunda belirgin interstisyel ödem ve ağırlıklı olarak polimorfonükleer lökositlerden oluşan yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlendi. Stromada, özellikle vasküler yapıların çevresinde, morfolojik olarak mast hücresiyle uyumlu hücrelerin yoğunluğu da artmıştı.

CAR+INDO grubunda hafif ödem ve mast hücresiyle uyumlu hücrelerde hafif artış izlenirken, belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmedi. CAR+RPE125 grubunda orta derecede ödem ve mast hücresiyle uyumlu hücre yoğunluğu ile hafif infiltrasyon izlendi. CAR+RPE250 grubunda ise ödem ve infiltrasyon hafif, mast hücresiyle uyumlu hücrelerin yoğunluğu orta derecedeydi. Ödem CAR+RPE250

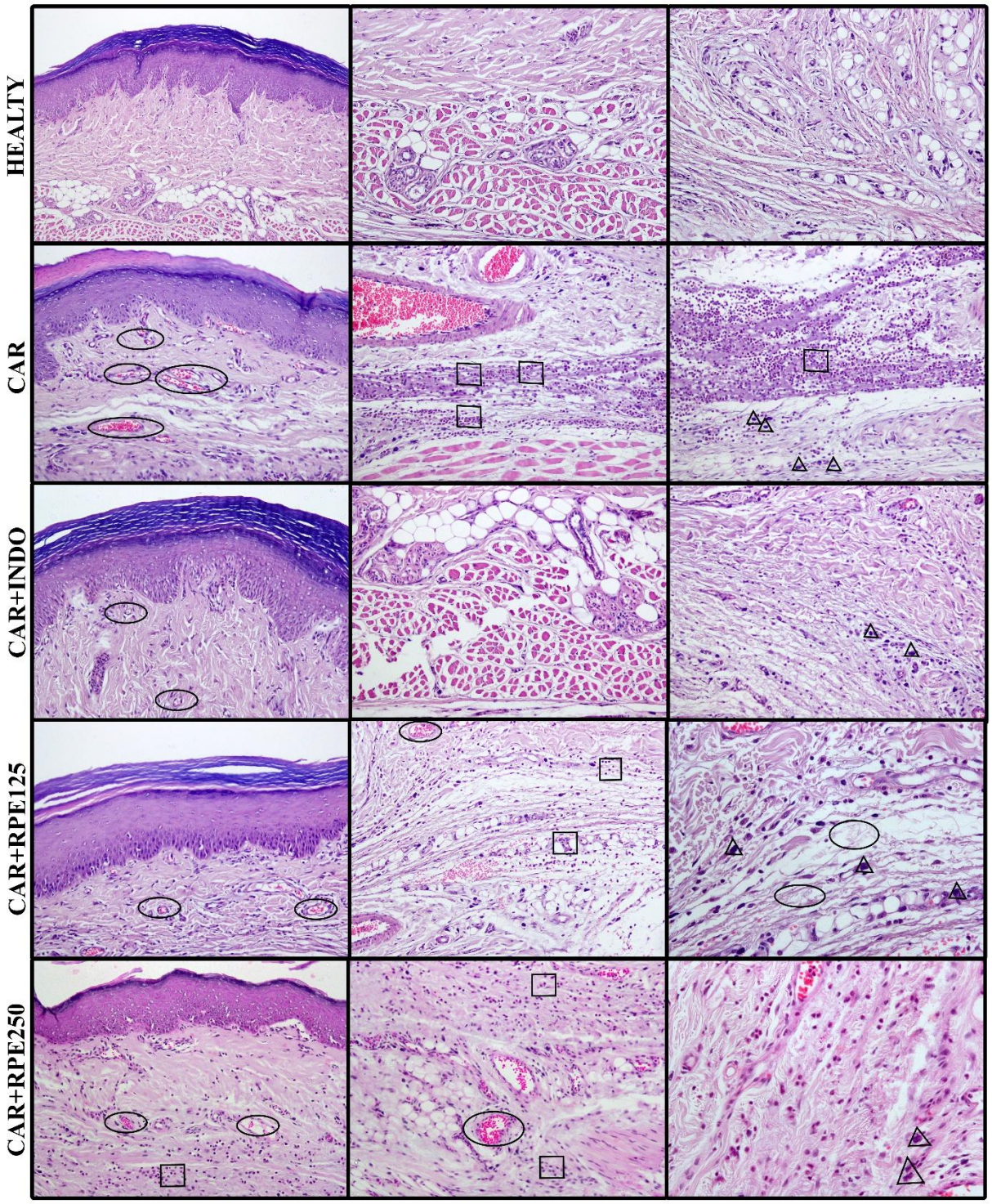
grubunda CAR+RPE125 grubundan daha düşük derecede görünürken, diğer iki bulgu aynı tanımlayıcı derecedeydi (Tablo 1; Şekil 2).

Tablo 2. Histopatolojik bulguların tanımlayıcı derecelendirilmesi

Grup	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Ödem	Morfolojik mast hücresi yoğunluğu
HEALTHY	0	0	0
CAR	3	3	3
CAR+INDO	0	1	1
CAR+RPE125	1	2	2
CAR+RPE250	1	1	2

Dereceler, her gruptaki tüm hayvanlara ait kesitlerde gözlenen baskın histomorfolojik paternin iki değerlendirici tarafından uzlaşıyla belirlenmesiyle elde edilmiştir: 0, yok; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli. Bireysel hayvan skorları kaydedilmediğinden çıkarımsal istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Şekil 2. Pençe deri dokusuna ait hematoksilen ve eozin boyalı temsili kesitler.



Satırlar yukarıdan aşağıya HEALTHY, CAR, CAR+INDO, CAR+RPE125 ve CAR+RPE250 gruplarını göstermektedir. Elipsler ödem alanlarını, kareler inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve üçgenler mast hücrelerini göstermektedir. Sütunlar soldan sağa sırasıyla ×4, ×10 ve ×20 objektif büyütmelerinde elde edilen temsili görüntüleri göstermektedir (H&E).

İmmünohistokimyasal Bulgular

CAR grubunda Caspase-3, TNF-α, IL-1β ve IL-6 immünreaktivitesi şiddetli derecedeydi. CAR+INDO grubunda Caspase-3, TNF-α ve IL-1β immünreaktivitesi hafifken IL-6 boyanması izlenmedi. Dört

belirteç de CAR+RPE125 grubunda orta derecede immünreaktivite gösterdi. CAR+RPE250 grubunda Caspase-3, IL-1β ve IL-6 immünreaktivitesi hafif, TNF-α immünreaktivitesi ise orta derecedeydi (Tablo 2; Şekil 3).

İmmünohistokimyasal Bulgular

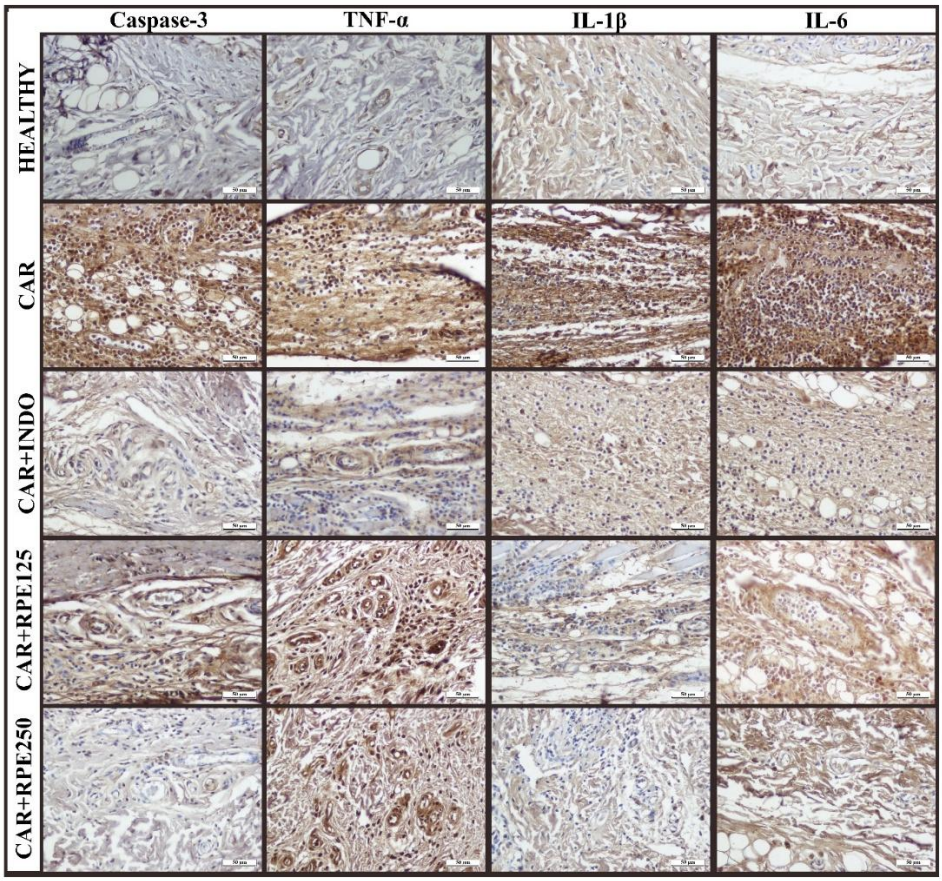
CAR grubunda Caspase-3, TNF-α, IL-1β ve IL-6 immünreaktivitesi tanımlayıcı olarak şiddetli derecedeydi. CAR+INDO grubunda Caspase-3, TNF-α ve IL-1β hafif, IL-6 negatifti. CAR+RPE125 grubunda dört belirteç orta derecede immünreaktivite gösterirken CAR+RPE250 grubunda Caspase-3, IL-1β ve IL-6 hafif, TNF-α orta derecede değerlendirildi (Tablo 3; Şekil 5).

Tablo 2. Pençe deri dokusunda immünreaktivitenin tanımlayıcı derecelendirilmesi

Grup	Caspase-3	TNF-α	IL-1β	IL-6
HEALTHY	0	0	0	0
CAR	3	3	3	3
CAR+INDO	1	1	1	0
CAR+RPE125	2	2	2	2
CAR+RPE250	1	2	1	1

Dereceler, her gruptaki tüm hayvanlara ait kesitlerde boyanma şiddeti ve pozitif hücrelerin yaygınlığı birlikte dikkate alınarak gözlenen baskın immünreaktivite paterninin iki değerlendirici tarafından uzlaşıyla belirlenmesiyle elde edilmiştir: 0, boyanma yok; 1, az sayıda hücrede ve/veya zayıf boyanma; 2, orta yaygınlıkta ve orta şiddette boyanma; 3, yaygın ve güçlü boyanma. Bireysel hayvan skorları kaydedilmediğinden çıkarımsal istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Şekil 3. Pençe deri dokusunda Caspase-3, TNF-α, IL-1β ve IL-6 immünohistokimyasal boyama bulguları.



Sütunlar soldan sağa Caspase-3, TNF-α, IL-1β ve IL-6 immünreaktivitesini; satırlar yukarıdan aşağıya HEALTHY, CAR, CAR+INDO, CAR+RPE125 ve CAR+RPE250 gruplarını göstermektedir. İmmünreaktivite DAB ile görünür hâle getirilmiş ve Mayer hematoksileniyle zemin boyaması uygulanmıştır. Ölçek çubukları = 50 µm.

TARTIŞMA

Bu çalışma, *R. pimpinellifolia* meyve ekstresinin λ-karragenanla oluşturulan akut inflamasyon modelinde, özellikle 250 mg/kg dozda antiinflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Pençe ödemindeki azalmaya inflamatuvar mediyatörler ve oksidatif stres göstergelerindeki değişiklikler eşlik etmiş; moleküler ve tanımlayıcı doku bulguları da sonuçları desteklemiştir. Ekstrenin kimyasal profilinin belirlenmesi, bu etkilerin fitokimyasal içerikle birlikte değerlendirilmesini sağlamıştır.

Ekstrenin fonksiyonel antiinflamatuvar etkisi pençe ödemindeki değişiklikler üzerinden değerlendirilmiştir. CAR+RPE250 grubundaki hacim artışının bütün zaman noktalarında CAR grubundan düşük olması, yüksek doz ekstrenin dört saatlik gözlem boyunca devam eden bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. CAR+RPE250 ile CAR+INDO grupları arasında hiçbir zaman noktasında fark saptanmaması, yüksek doz ekstrenin etkisinin indometazin grubunda gözlenen etkiye yakın olduğunu düşündürmektedir.

CAR+RPE125 grubunda ilk iki saatte anlamlı bir azalma görülmezken, üçüncü ve dördüncü saatlerde ödemin CAR grubundan düşük olması, bu dozda etkinin daha geç ortaya çıkmış olabileceğine işaret etmektedir. Farklı *Rosa* türlerinin deneysel inflamasyon modellerindeki antiinflamatuvar etkileri daha önce de bildirilmiştir [12-14]. Çalışmamızdaki benzer etkinlik, bu türlerin ortak fenolik ve flavonoid bileşenleriyle ilişkili olabilir.

IL-1β, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, lökosit göçü ve diğer mediyatörlerin üretiminde rol oynayan temel proinflamatuvar sitokinlerden biridir [15]. CAR grubunda şiddetli olan immünreaktivite, RPE125 grubunda orta ve RPE250 grubunda hafif derecede izlenmiştir. IL-1β'nın endotelyal aktivasyon ve inflamatuvar hücre göçündeki rolü dikkate alındığında, sonuçlar yüksek doz ekstrenin pençe dokusundaki proinflamatuvar yanıtı hafiflettiğini desteklemektedir [16,17].

TNF-α, inflamatuvar yanıtın erken döneminde endotelyal aktivasyonu, lökosit göçünü ve diğer mediyatörlerin üretimini düzenleyen başlıca sitokinlerden biridir [15,18]. TNF-α immünohistokimyasında CAR grubunda şiddetli olan immünreaktivite, her iki RPE grubunda orta derecede izlenmiştir. RPE250 grubunda IL-1β immünreaktivitesinin hafif düzeye indiğini göstermektedir. TNF-α'nın inflamasyonun erken düzenlenmesinde, COX-2 ve prostaglandinlerin ise yanıtın sürdürülmesinde rol oynaması bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir [19,20].

IL-6, akut inflamasyon sırasında hücresel ve sistemik yanıtın düzenlenmesine katkıda bulunan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Bu çalışmada yalnızca immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. CAR grubunda şiddetli olan IL-6 immünreaktivitesi, RPE125 grubunda orta ve RPE250 grubunda hafif derecede izlenmiştir. CAR+INDO grubunda ise boyanma görülmemiştir. Bu bulgu, RPE uygulamasına dokudaki IL-6 yanıtındaki azalmanın da eşlik ettiğini göstermektedir.

Caspase-9 intrinsik apoptotik yolağın başlatıcı, Caspase-3 ise yürütücü bileşenlerinden biridir [21-25]. Caspase-3, immünohistokimya bulguları CAR+RPE250 grubunda, immünreaktivitenin de hafif olması iki bulgunun aynı yönde olduğunu düşündürmektedir.

Pençe ödem değişikliklerin doku morfolojisine yansıyıp yansımadığı histopatolojik incelemeyle değerlendirilmiştir. Pençe dokusunda ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve morfolojik olarak mast hücresiyle uyumlu hücrelerin yoğunluğu incelenmiştir. CAR grubunda bu üç bulgunun da belirgin olması, karragenan modelinde beklenen akut doku yanıtının geliştiğini göstermektedir.

İnterstisyel ödem, inflamasyon sırasında vasküler geçirgenliğin artması ve plazma proteinlerinin damar dışına çıkması sonucunda oluşur [26–28]. CAR grubunda şiddetli olan ödem, CAR+RPE125 grubunda orta ve CAR+RPE250 grubunda hafif derecede izlenmiştir. Bu patern, ekstrenin doku düzeyindeki anti-inflamatuvar etkisinin yüksek dozda daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. CAR+RPE250 ile

CAR+INDO gruplarında ödemin aynı tanımlayıcı derecede olması da pletismometreyle elde edilen bulgularla aynı yöndedir.

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, başta nötrofiller olmak üzere lökositlerin vasküler yataktan dokuya göçünü yansıtır. Bu hücrelerden salınan reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzimler doku hasarına katkıda bulunabilir [27-29]. CAR grubunda şiddetli olan infiltrasyonun her iki RPE grubunda hafif derecede izlenmesi, ekstrenin hücresel inflamasyonla ilişkili doku yanıtını hafiflettiğini düşündürmektedir. CAR+INDO grubunda belirgin infiltrasyon görülmemesi ise bu gruptaki yanıtın RPE gruplarından tanımlayıcı olarak daha düşük olduğunu göstermektedir.

Mast hücreleri, içerdikleri vazoaktif ve proinflamatuvar mediyatörler aracılığıyla vasküler geçirgenliğin ve lökosit göçünün düzenlenmesine katkıda bulunur [30–33]. CAR grubunda mast hücresiyle uyumlu hücrelerin yoğunluğunun artması, karragenanla oluşturulan inflamatuvar doku ortamıyla uyumludur. Bu hücrelerin yoğunluğu CAR+INDO grubunda hafif, her iki RPE grubunda ise orta derecede izlenmiştir. RPE250 grubunda ödemin RPE125'e göre daha düşük olmasına karşın mast hücresiyle uyumlu hücre yoğunluğunun aynı kalması, vasküler ve hücresel inflamasyon bileşenlerinin dozlardan aynı ölçüde etkilenmediğine işaret etmektedir.

Histopatolojik bulgular genel olarak RPE uygulanan gruplardaki doku değişikliklerinin CAR grubuna göre daha hafif olduğunu göstermektedir. Bu patern, pençe hacmi ile inflamatuvar ve oksidatif stres göstergelerinde saptanan değişikliklere morfolojik destek sağlamıştır. Farklı *Rosa* türleriyle yapılan çalışmalarda da ödem ve doku hasarında azalma bildirilmiş ve bu etkiler fenolik ve flavonoid içerikle ilişkilendirilmiştir [34-36].

Sonuç

R. pimpinellifolia meyve ekstresi, özellikle 250 mg/kg ön tedavi dozunda, λ-karragenanla oluşturulan dört saatlik akut inflamasyon modelinde pençe ödemini azaltmıştır. Bu etkiye inflamatuvar mediyatörler ve oksidatif stres göstergelerindeki değişiklikler eşlik etmiş; moleküler ve tanımlayıcı doku bulguları da sonuçları desteklemiştir. Bununla birlikte, CAR+RPE250 ve CAR+INDO grupları arasında pençe ödemi bakımından fark bulunmaması, ekstrenin indometazinle eşdeğer etkinliğe sahip olduğunu göstermemektedir.

Kaynakça

1- D. Salvemini, Z.Q. Wang, P.S. Wyatt, D.M. Bourdon, M.H. Marino, P.T. Manning, M.G. Currie, Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation, Br. J. Pharmacol. 118 (4) (1996) 829–838.

2- Z. Halici, G.O. Dengiz, F. Odabasoglu, H. Suleyman, E. Cadirci, M. Halici, Amiodarone has anti-inflammatory and anti-oxidative properties: an experimental study in rats with carrageenan-induced paw edema, Eur. J. Pharmacol. 566 (1–3) (2007) 215–221.

3- B. Stuhlmuller, U. Ungethum, S. Scholze, L. Martinez, M. Backhaus, H.G. Kraetsch, R.W. Kinne, G.R. Burmester, Identification of known and novel genes in activated monocytes from patients with rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum. 43 (4) (2000) 775–790.

4- E. Michaelsson, M. Holmdahl, A. Engstrom, H. Burkhardt, A. Scheynius, R. Holmdahl, Macrophages, but not dendritic cells, present collagen to T cells, Eur. J. Immunol. 25 (8) (1995) 2234–2241

5. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc Soc Exp Biol Med. 1962;111:544–547.

6. Özbek H, Öztürk A. The methods for measurement of anti-inflammatory activity. Van Med J. 2003;10(1):23–28.

7. Cadirci E, et al. Blocking of urotensin receptors as new target for treatment of carrageenan-induced inflammation in rats. Peptides. 2016;82:35–43.

8. Chrubasik C, et al. A systematic review on the Rosa canina effect and efficacy profiles. Phytother Res. 2008;22(6):725–733.

9. Patel S. Rose hip as an underutilized functional food: evidence-based review. Trends Food Sci Technol. 2017;63:29–38. doi:10.1016/j.tifs.2017.03.001.

10. Pashaei M, Hassanpour H. Phenolic, amino acids, and fatty acids profiles and the nutritional properties in the fresh and dried fruits of black rosehip (Rosa pimpinellifolia L.). Sci Rep. 2024;14(1):19665.

11. Demircioglu MK, et al. Antioxidant effect of Rosa pimpinellifolia L. fruit extract on cholestatic liver injury: an experimental study. Rev Assoc Med Bras (1992). 2024;70(1).

12. Mármol I, et al. Therapeutic applications of rose hips from different Rosa species. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1137.

13. Patil KR, et al. Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4367.

14. Hajhashemi V, Ghannadi A, Hajiloo M. Analgesic and anti-inflammatory effects of Rosa damascena hydroalcoholic extract and its essential oil in animal models. Iran J Pharm Res. 2010;9(2):163–168.

15. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000;118(2):503–508.

16. Pober JS, Sessa WC. Inflammation and the blood microvascular system. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;7(1).

17. Ley K, et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):678–689.

18. Zhao Y, Wu J, Liu X, Chen X, Wang J. Decoding nature: multi-target anti-inflammatory mechanisms of natural products in the TLR4/NF-κB pathway. Front Pharmacol. 2025;15:1467193. doi:10.3389/fphar.2024.1467193.

19. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):986–1000.

20. Zhao Y, Wu J, Liu X, Chen X, Wang J. Decoding nature: multi-target anti-inflammatory mechanisms of natural products in the TLR4/NF-κB pathway. Front Pharmacol. 2025;15:1467193. doi:10.3389/fphar.2024.1467193.

21. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007;35(4):495–516.

22. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. Genes Dev. 2001;15(22):2922–2933.

23. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. Cell Death Differ. 1999;6(2):99–104.

24. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. Science. 1998;281(5381):1309–1312.

25. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(4).

26. Ramos AGB, et al. Antiedematogenic and anti-inflammatory activity of the monoterpene isopulegol and its β-cyclodextrin (β-CD) inclusion complex in animal inflammation models. Foods. 2020;9(5):630.

27. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. Nat Rev Immunol. 2006;6(3):173–182.

28. Morris CJ. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. Methods Mol Biol. 2003;225:115–121.

29. Mittal M, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxid Redox Signal. 2014;20(7):1126–1167.

30. He P, Talukder MAH, Gao F. Oxidative stress and microvessel barrier dysfunction. Front Physiol. 2020;11:472.

31. Haydinger CD, et al. Intercellular adhesion molecule 1: more than a leukocyte adhesion molecule. Biology (Basel). 2023;12(5):743.

32. Dileepan KN, et al. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease. Front Med (Lausanne). 2023;10:1213320.

33. Liu Z, et al. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. Front Physiol. 2018;9:477.

34. Demircioglu MK, et al. Antioxidant effect of Rosa pimpinellifolia L. fruit extract on cholestatic liver injury: an experimental study. Rev Assoc Med Bras (1992). 2024;70(1).

35. Zhao X, Jiang Y, Qiao M, Lin F, Miao B. Recent advances in bioactive compounds, health functions, and utilization of rose (Rosa spp.). Molecules. 2025;30(19):3869. doi:10.3390/molecules30193869.

36. Lattanzio F, Greco E, Carretta D, Cervellati R, Govoni P, Speroni E. In vivo anti-inflammatory effect of Rosa canina L. extract. J Ethnopharmacol. 2011;137(1):880–885. doi:10.1016/j.jep.2011.07.006.

Presentation ID / Sunum No=36

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0003-1006-1376

Demir Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisinde Demir Uygulamalarına Uyum: Sistematik Derleme

Ma. St. Fatma Nur İnalkaç[1], Prof.Dr. Nurgül Güngör Tavşanlı[2]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Özet

Giriş: Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisinde başarı, uygun tedavi seçiminin yanı sıra bireylerin demir uygulamalarına uyumuna da bağlıdır. Bu nedenle, demir uygulamalarına uyumu etkileyen faktörlerin ve farklı tedavi yaklaşımlarının uyum üzerindeki etkilerinin sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Amaç: Bu sistematik derlemenin amacı, demir uygulamalarına uyumu etkileyen beslenme, tedavi ve hasta özelliklerine ilişkin faktörleri ve farklı tedavi yaklaşımlarının uyum üzerindeki etkilerini PRISMA 2020 doğrultusunda değerlendirmeyi ortaya koymaktadır. Yöntem: Bu araştırma, 2014–2026 yılları arasında yayımlanan çalışmaları inceleyerek PRISMA 2020 rehberi doğrultusunda yürütülen sistematik bir derlemedir. Bu derleme de 37 randomize kontrollü çalışma incelemeye alınmış; metodolojik kalite değerlendirilmiş ve bulgular tematik analiz yöntemiyle sentezlenmiştir. Bulgular: İncelenen 37 randomize kontrollü çalışmanın bulguları; gıda takviyeleri ve destekleyici ürünler, müdahale türleri ile farmakolojik formlar ve özel birey gruplarında bireysel özelliklere göre planlanan demir uygulamalarına uyum üç tema altında sentezlenmiştir. Tedavinin tolere edilebilirliği, uygulama kolaylığı ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların demir uygulamalarına uyumu artırarak tedavinin sürdürülebilirliğini desteklediği belirlenmiştir. Sonuç: Demir uygulamalarına uyum; gıda takviyeleri ve destekleyici ürünler, uygun tedavi yaklaşımı ve bireysel klinik özelliklerden etkilenmektedir. Bu nedenle, demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisinde birey merkezli bütüncül ve kanıta dayalı yaklaşımların benimsenmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği, Demir Uygulamalarına Uyum, Sistematik Derleme.

Abstract

Introduction: Iron deficiency and iron deficiency anemia are common conditions worldwide and constitute a significant health problem. The prevention and treatment of iron deficiency depend not only on appropriate treatment selection but also on individuals' adherence to iron interventions. Therefore, a systematic evaluation of the factors affecting adherence to iron interventions and the impact of different treatment approaches on adherence is needed. Aim: This systematic review aimed to evaluate the nutritional, treatment-related, and individual clinical factors affecting adherence to iron interventions, as well as the effects of different treatment approaches on adherence, in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. Methods: This study is a systematic review conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, examining studies published between 2014 and 2026. A total of 37 randomized

controlled trials that met the inclusion criteria were included. The methodological quality of the studies was assessed, and the findings were synthesized using thematic analysis. Results: The findings of the 37 randomized controlled trials were synthesized under three main themes: dietary supplements and supportive products, treatment modalities and pharmacological formulations, and adherence to iron interventions tailored to the individual characteristics of specific populations. Treatment tolerability, ease of administration, and individualized approaches were found to improve adherence to iron interventions, thereby supporting treatment sustainability. Conclusion: Adherence to iron interventions is influenced by dietary supplements and supportive products, appropriate treatment approaches, and individual clinical characteristics. Therefore, adopting person-centered, holistic, and evidence-based approaches is essential for the prevention and treatment of iron deficiency.

Keywords: Keywords: Iron Deficiency, Adherence to Iron Interventions, Systematic Review.

Giriş

Demir eksikliği anemisi, dünya genelinde en yaygın görülen mikro besin eksikliklerinden biri olup önemli halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir.[1] Dünya Sağlık Örgütü, demir eksikliği anemisini (DEA) dünya genelinde en sık görülen beslenme yetersizliklerinden biri olarak görmektedir. DEA genellikle çocuklar ve kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, yetişkin erkeklerde de yetersiz demir alımı, emilim bozuklukları, gastrointestinal kan kayıpları ve kronik hastalıklar gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir.[2] Demir eksikliği; yetersiz alım, artmış kayıp, emilim bozuklukları ve inflamasyona bağlı demir mobilizasyonundaki bozulmalar sonucu gelişmektedir. Demir depolarının azalması veya kullanılamaması anemiye yol açmaktadır.[3] Ayrıca diyet içeriği ve emilim inhibitörleri demir biyoyararlanımını etkileyerek tedavi sürecini değiştirebilmektedir.[4]

Demir eksikliği anemisi tedavisinde en önemli belirleyicilerden biri tedaviye uyumdur. Uyum; ilaç toleransı, yan etki profili ve tedaviye devamlılık ile ilişkilidir.[5] Oral demir tedavisinde görülen gastrointestinal yan etkiler ve emilim değişkenliği uyumu azaltarak tedavi etkinliğini sınırlayabilmektedir. Besinlerle etkileşimler de demir emilimini olumsuz etkileyebilmektedir.[4] Klinik pratikte oral demir tedavisi ilk basamak olmakla birlikte, intolerans, yetersiz yanıt veya hızlı etki gereksinimi durumlarında intravenöz demir tedavisi tercih edilmektedir[3]. Bunun yanında besin temelli ve düşük doz destekleyici yaklaşımların da demir durumunu iyileştirmede alternatif stratejiler olabileceği bildirilmektedir.[6,7,8] Literatürde farklı tedavi yaklaşımları incelenmiş olsada, bu yöntemlerin tedaviye uyum üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışmalar sınırlı ve heterojendir. Bu nedenle oral, intravenöz ve besin temelli müdahalelerin uyum üzerindeki etkilerinin sistematik olarak değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Bu sistematik derlemenin amacı, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi veya demir eksikliği riski bulunan bireylerde demir tedavisi ve demir destek uygulamalarına uyumu etkileyen faktörleri incelemek ve farklı tedavi yaklaşımlarının (oral, intravenöz ve besin temelli müdahaleler) uyum üzerindeki etkilerini PRISMA 2020 doğrultusunda değerlendirmektir.

Yöntem

Araştırma Tasarımı

Araştırma, sistematik derleme deseninde planlanmıştır. Çalışmanın yürütülmesi ve raporlanmasında PRISMA 2020 kontrol listesi temel alınmıştır. Çalışma, 2014–2026 yılları arasında yayımlanan bilimsel araştırmaların bütüncül değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Veri Kaynakları ve Literatür Taraması

Literatür taraması, araştırma konusuna ilişkin yayımlanan çalışmalara ulaşmak amacıyla PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar ve TR Dizin veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Taramada Türkçe ve İngilizce anahtar kelime setleri kullanılmıştır. Kullanılan temel anahtar kelimeler şunlardır:

“iron deficiency anemia”, “iron deficiency”, “iron supplementation”, “intravenous iron”, “iron therapy”

“treatment adherence”, “treatment compliance”, “patient compliance’’, “gastrointestinal tolerance”

“dietary intervention’’, “randomized controlled trial”

Boolean Operatörleri:

(“iron deficiency anemia” OR “iron deficiency”) AND (“treatment adherence” OR “treatment compliance” OR “patient compliance”) AND (“oral iron” OR "intravenous iron” OR “iron supplementation” OR “iron therapy” OR “dietary intervention”) AND ("randomized controlled trial")

Tarama sonucunda derlemeye toplam 37 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

Derlemeye aşağıdaki kriterleri karşılayan çalışmalar dahil edilmiştir:

Demir eksikliği, demir eksikliği anemisi tanısı almış veya demir eksikliği riski bulunan bireylerde demir tedavisi, demir destek uygulamaları ve demir eksikliğine yönelik koruyucu ve önleyici müdahaleleri inceleyen randomize kontrollü çalışmalar

Oral, intravenöz, lipozomal ve diğer yeni nesil demir preparatları ile beslenme ve eğitim temelli müdahaleleri değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar

2014- 2026 yıllarını kapsayan yayımlanmış güncel çalışmalar

Tam metnine ulaşılabilen çalışmalar

Dışlama Kriterleri

Derlemeden aşağıdaki özelliklere sahip çalışmalar dışlanmıştır:

Pediyatrik veya gebe popülasyonda yürütülen çalışmalar

Akut kan kaybı olan bireylerde yürütülen çalışmalar

Hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalar

Derleme, olgu sunumu, editoryal yazı ve gözlemsel çalışmalar

Tam metnine ulaşılamayan çalışmalar.

Bu kriterlerin uygulanması sonucunda ulaşılan 415 çalışmadan 378’i dışlanmış, 37 çalışma sistematik derlemeye dahil edilmiştir.

Veri Seçim Süreci

Seçim süreci PRISMA akış şemasına uygun şekilde yürütülmüştür:

1.Başlık ve özet taraması ile konu dışı çalışmalar elimine edilmiştir.

2.Uygun görülen yayınların tam metni incelenmiştir.

3.Dahil edilme ve dışlanma kriterleri uygulanarak son örneklem belirlenmiştir.

4.Uygun bulunan 37 çalışma, içerik, yöntem ve bulgular açısından analiz edilmiştir.

Derlemeye dahil edilen çalışmaların tamamı randomize kontrollü deneysel çalışmalardan oluşmaktadır.

Veri Çıkarımı ve Analiz

Dahil edilen çalışmalar arasındaki metodolojik heterojenite, hasta popülasyonlarındaki varyasyonlar ve müdahale protokollerindeki farklılıklar nedeniyle kantitatif bir meta-analiz yürütülmesi uygun görülmemiş; veriler tematik içerik analizi yöntemiyle sentezlenmiştir.

Bulgular, sistematik bir akış sağlamak amacıyla aşağıdaki üç ana tema çerçevesinde kategorize edilerek raporlanmıştır:

1- Gıda Takviyeleri ve Destekleyici Ürünlerin Demir Uygulamalarına Uyum Üzerine Etkisi

2- Müdahale Türleri ve Farmakolojik Formların Karşılaştırmalı Etkinliği ve Tedaviye Uyumu

3- Özel Hasta Gruplarında Klinik Karakteristiklere Göre Tedavi Uyumu

BULGULAR

Sistematik derleme yönergesi çerçevesinde analize dahil edilen çalışmalar; örneklem heterojenliği, müdahale yöntemleri (intravenöz, oral, besin temelli yaklaşımlar) ve hastaların klinik fenotipleri açısından belirgin farklılıklar göstermektedir. Elde edilen verilerin sistematik bir bütünlük içinde sunulması ve karşılaştırılabilir bir sentez oluşturabilmesi amacıyla bulgular; destekleyici stratejiler, müdahale türü ve hasta popülasyonunun karakteristik özellikleri baz alınarak 3 temel kategori altında sınıflandırılmış ve aşağıda sırasıyla analiz edilmiştir.

Birinci Kategori: Gıda Takviyeleri ve Destekleyici Ürünlerin Demir Uygulamalarına Uyum Üzerine Etkisi

Bu kategoride standart demir ilacı tedavilerine alternatif veya destekleyici veya destekleyici olarak sunulan gıda kaynaklı takviyelerin demir uygulamalarına uyumu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Analiz sürecinde, demir eksikliği anemisi olan hastaların yanı sıra, henüz anemi tablosu gelişmemiş ancak demir eksikliği saptanmış ve anemi riski taşıyan vakalar da bütüncül bakış açısıyla kapsama dahil edilmiştir. Bu yaklaşım, özellikle yan etki profili düşük olan gıda takviyelerinin, demir depolarını iyileştirme ve tedaviye sadakati artırma potansiyelini daha geniş bir klinik çerçevede görmeyi mümkün kılmıştır. İncelenen çalışmaların karakteristikleri ve uyum çıktıları, belirlenen öncelikli sonuç ölçütlerine göre Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Gıda Takviyeleri ve Destekleyici Ürünlerin Demir Uygulamalarına Uyum Üzerine Etkisi

Yazar (Yıl) -Ülke	Araştırma Tipi	Örneklem	Yöntem	Bulgular ve Sonuçlar
Mast ve ark.(2016)[9] -ABD vd.	Çok merkezli, çift/tek kör, plasebo kontrollü RKÇ (Randomize Kontrollü Çalışma)	n=693 donör (393 tamamlandı)	3 çift kör grupta; Demir hapı grubu 38/19/0 mg demir ve demir durumu mektubu Kontrol grubu Plasebo bilgi mektubu yok. G1: Sadece eğitim G2-Eğitim + plasebo G3-Eğitim + aktif demir Takip: 2 yıl Sıklık: 56x1 gün/tam kan Fe kaybı: 200-250 mg/ 1 bağış	G3, G2 ve G1'e göre anlamlı. G2 ve G1 beslenme eğitimi ferritin düzeyine minimal etki sağlamış. Demir hapı grubunda düşük doz demir desteğinin güvenli ve etkili müdahale olduğu sonucuna varılmış.
Ahmad Fuzi ve ark. (2017)[4] -İngiltere	Randomize kontrollü, çapraz geçişli klinik deneme.	12 anemik olmayan kadın	3 standartlaştırılmış test öğünü Test öğünü arası 14 gün 56 gün takip Test öğünü 4 mg FeSO4 yulaf lapası 1- Su ile birlikte (kontrol) 2- Çay ile eş zamanlı 3- Yemekten 1 saat sonra çay ile birlikte	Demir emilimleri; T1-%5.7 T2-%3.6 T3- %5.7 Saptanmıştır. Çay ile birlikte tüketilmesi emilimi %37.2 azaltırken, öğünden 1 saat sonra tüketilmesi bu inhibitör

			Her demir test dozundan önceki gece yaklaşık 10 saat boyunca aç	etkiyi yaklaşık yarı yarıya (%18.1'e) indirmiştir. Test 3 (T3) demir biyoyararlanımında anlamlı bulunmuş.
Mehta ve ark. (2017)[10] -Hindistan	İki kollu, prospektif, küme-randomize kontrollü çalışma	Düşük gelirli 32 yerleşim kümesi 18-35 yaş arası 179 demir eksikliği anemisi olan kadın (136 tamamladı)	Tüm katılımcılara eğitim. Tam kan sayımı 15-45-90 gün Müdahale grubu; 1x1 14mg Fe içeren bar Kontrol grubu; Bir şey almamış	90.gün sonu: Hb ve HCT artışları müdahale grubunda anlamlı bulunmuş. Anemi prevelansı ise; Müdahale grubu %29,2 Kontrol grubu %98,6 Demir takviyeli bar müdahalesi, anemik kadınlarda hematolojik parametreleri anlamlı düzeyde iyileştirmiş.
Hall ve ark. (2017)[11] -Vietnam	Prospektif, Randomize Kontrollü Müdahale Çalışması	18-49 yaş arası 117 kadın	hafta içi günlerde ya sabah ortasında bir hayvansal gıda takviyesi ya da kontrol takviyesi takibi. (6 ay) Hayvsanl gıda 8,9 mg Fe Kontrol atıştırmalığı 2,0 mg Fe içerir.	Hayvansal gıda grubunda kontrol grubuna kıyasla hemoglobin ve demir durumunda artış olmuş.
Rappaport ve ark. (2017)[12] -Komboçya	Tek merkezli, üç kollu, randomize kontrollü prospektif çalışma	kırsal kesimde 18-49 yaş arası hafif veya orta derecede anemik 340 kadın	1-demir külçesi grubu, 2-demir takviyesi (18 mg/gün) grubu 3 -plasebo olmayan kontrol grubu 6 ve 12. aylarda venöz kan örneği alınmış	Demir takviyesi alan grupta serum ferritin düzeyi, 6. ayda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ancak bu anlamlılık 12. ayda korunmamış. Demir külçesi kullanımı sonucu anemi prevalansında azalma saptanmamıştır.
D'Adamo ve ark. (2018)[6] -ABD	Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Klinik Prospektif Çalışma.	18 yaş üzeri menopoz öncesi anemik olmayan ancak demir eksikliği bulunan 23 kadın	8 hafta takip 1x1 Besin takviyesinde, 26 mg demire ek olarak 125 mg pancar, 15 mg C vitamini (portakal), 400 mcg folat (brokoli) ve 6 mcg B12 vitamini içermektedir. Kontrol grubu dahil edilmemiş. Demir durumu göstergeleri, yorgunluk ve enerji seviyeleri, yan etkiler sorgulanmış.	8 hafta sonunda, demir takviyesi alan grupta serum ferritin düzeyleri anlamlı olarak artmış; yorgunluk azalmış, enerji düzeyi iyileşmiş ve belirgin yan etki (kabızlık, mide bulantısı) bildirilmemiştir

Jalambo ve ark. (2018)[13] -Filistin	Üç kollu, prospektif, randomize kontrollü deneysel araştırma	131 demir eksikliği olan 15-19 yaş kız ergen	Grup A (n=45): Haftalık 200 mg ferröz fumarat takviyesi. Grup B (n=43): Haftalık 200 mg ferröz fumarat takviyesi + beslenme eğitimi. Grup C (n=43): Kontrol grubu (müdahale yok). Ölçümler başlangıçta, 3. ayda (müdahale sonu) ve 6. ayda (izlem sonu) tekrarlanmıştır.	6. ay izleminde Grup B'de Hb seviyesi anlamlılığını korurken, Grup A'da düşüş gözlenmiştir. Takviye geçici bir çözüm sunarken beslenme eğitimi ile desteklenmesi parametreleri uzun süre koruyarak oksidatif stresi azaltmasında etkin olmuş.
Scricciolo ve ark. (2020)[14] -İtalya	Prospektif Klinik Girişimsel Çalışma	Anemi olmaksızın demir eksikliği anemisi olan 22 çölyak hastası kadın	Randomize iki grup Grup1:12 haftalık demir açısından zengin diyet (demir alımı >20 mg/gün) Grup2: Oral demir takviyesi olarak demir sülfat (FS) (105 mg/gün)	Tedavilerin sonunda, ferritin seviyeleri Grup2 de daha yüksektir. Grup1 de besin alım kayıtlarında yetersiz günlük demir alımı göstermiş. Yeterli ve iyi tolere edilen diyet, farmakolojik tedaviyi tolere edemeyen hastalarda uzun dönem demir eksikliği anemisi yönetiminde önemli bir seçenek olabilir sonucuna varılmış.
Li. ve ark. (2020)[15] -Çin	Prospektif, tek merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü klinik çalışma.	Demir eksikliği anemisi tanısı konulmuş 18 yaş ve üzeri 440 yetişkin hasta	Müdahele grup; PO 3x1 100mg Ferröz Süksinat + PO 1x1 200 mg C vitamini Kontrol grup; PO 3x1 100mg Ferröz Süksinat Yemekten 30 dk sonra ılık su ile 3 ay boyunca takibi yapılmış.	C vitamini tek bir öğünde demir emilimini artırmasına rağmen uzun dönemde tüm diyetten alınan demir emilimine katkısı sınırlıdır. Bu nedenle, erişkin demir eksikliği anemisi hastalarında oral demir tedavisine C vitamini eklenmesi hemoglobin ve ferritin düzeylerinde ek klinik yarar sağlamamış, rutin C vitamini takviyesi gerekli bulunmamıştır.
Hajian ve ark.(2022)[16] -İran	Prospektif, randomize kontrollü klinik müdahale çalışması.	Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan demir eksikliği anemisi olan 32 hasta	müdahale grubu A (n = 16) intravenöz askorbik asit verilmiştir. kontrol grubu B (n=16) her diyaliz seansından sonra üç ay boyunca haftada üç kez eritropoietin ile birlikte aynı	C vitamini alımı, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, TIBC, hemoglobin, trombosit sayısı ve diyaliz seanslarının süresi ve sayısı üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

			miktarda damıtılmış su (plasebo) verilmiştir. Başlangıçta ve üç aylık aralıklarla sonunda değerlendirilmiştir.	C vitamini uygulaması ferritin düzeylerini azaltarak fonksiyonel demir kullanımını iyileştirip eritropoezi desteklemiştir.
Barnett ve ark. (2023)[8] -Bangladeş	Çift-kör, randomize kontrollü prospektif klinik müdahale çalışması.	10-17 yaş arası 359 ergen kız	1-Mercimek verilmeyen koşul (n=118, normal mercimek verilir) 2-kontrol (güçlendirilmemiş) mercimek koşulu (n=124) 3-demirle zenginleştirilmiş mercimek koşulu (n=117) Takip: 85 gün haftada beş gün 200 g pişmiş mercimek	Demirle zenginleştirilmiş mercimek verilmesi, demir düzeyindeki düşüşler bağlamında demir durumunu koruyucu bir etki sağlamış ve demir eksikliği riski taşıyan ergen kızlarda daha yüksek bilişsel performans seviyelerini desteklemiştir.
Pourhakim ve ark. (2024)[17] -İran	Prospektif, paralel gruplu, randomize kontrollü klinik araştırma (RCT).	Demir eksikliği anemi tanılı 15-49 yaş arası kadınlar	4 hafta boyunca, müdahale grubu; 3x1 10 cc üzüm şurubu + 1x1 50 mg PO demir sülfat . Plasebo grubu; 3x1 10 cc plasebo şurubu + 50 mg PO demir sülfat	Hem Hb hem de HCT düzeyleri üzüm şurubu grubunda anlamlı derecede daha yüksek gözlenmiş. Üzüm şurubu alımı, demir eksikliği anemisi olan kadınlarda hemoglobin ve demir durumunu iyileştirerek desteklemiş
Koker ve ark. (2024)[1] -Türkiye	Prospektif randomize kontrollü bir çalışma	Yeni teşhis edilmiş 18 yaş üstü yetişkin demir eksikliği anemisi olan 295 hasta	1.grup PO 1x1 100mg Demir Sülfat (*n* = 157) 2.grup PO Demir Sülfat + *L. plantarum 299v* 1x1 10B CFU (*n* =138) 3 ay takip	Grup2, GİS yükünü, intolerans gelişme olasılığını ve tedavinin bırakılma olasılığını önemli ölçüde azaltırken, serum Hb düzeylerinde ve serum demir belirteçlerinde de iyileşme sağlamıştır.
García-Maldonado ve ark. (2024)[18] -İspanya	Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli klinik müdahale çalışma	18 ila 45 yaş arası yetişkin, görünüşte sağlıklı, haftalık en fazla 2 porsiyon balık tüketimiyle etobur diyeti	Müdahale: mikroalg kaynaklı dokosahekzaenoik asit (DHA) takviyesidir. Kontrol: plasebo verilmiştir. Müdahale ve kontrol dönemleri arasında "washout" (arınma) süresi bırakılarak önceki uygulamanın etkisinin sonraki dönemi etkilemesi önlenmeye çalışılmıştır. ejetaryen	Gruplar arası serum ferritin düzeylerinde müdahale sonrası anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bazal değerlerde vejetaryenlerin ferritin seviyeleri, omnivorlardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

		uygulayan veya en az 6 aydır vejetaryen diyeti uygulayan kişiler 204	ile omnivor diyet grupları ayrı analiz edilmiştir.	
Shaw ve ark. (2025)[7] -Kanada	Randomize Kontrollü Deneysel Çalışma (RCT).	28 kadın koşucu	8 hafta takip 3 toz 1-normal bezelyeden yapılan bir toz, 2-lpa genine sahip olacak şekilde yetiştirilen bezelyeden yapılan bir toz 3-bezelye içermeyen bir kontrol(maltodekstrin). Bezelye tozları, takviye yoluyla sağlanan demir açısından eşitlendi.	Normal bezelye ve düşük fitik asitli bezelye gruplarında plazma ferritininde sırasıyla %14,4 ve %5,1 artış görülürken, maltodekstrin grubunda %2,2'lik bir azalma görüldü; ancak gruplar arasındaki değişim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gıda takviyeleri ve destekleyici ürünlerin demir uygulamalarına uyum üzerindeki etkisi değerlendirildiği tabloda toplam 15 çalışma PRISMA akış şemasına uygun olarak incelenmiştir. Dahil edilen çalışmalar 2016–2026 yılları arasında yayımlanmış olup randomize kontrollü çalışmalar, çift/tek kör klinik denemeler ve prospektif kohort araştırmalarından oluşmaktadır. İncelenen çalışmalarda demir destekli besinlerin, probiyotik (L.plantarum)ve C vitamini takviyelerinin yanı sıra fonksiyonel gıda ile besinsel takviyelerin (zenginleştirilmiş mercimek, üzüm şurubu, bezelye tozu, mikroalg kaynaklı DHA) demir parametreleri ve tedavi uyumu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular gıda takviyeleri ve destekleyici ürünlerin yaklaşımlarının hemoglobin ve ferritin düzeylerinde iyileşme sağladığını ayrıca gastrointestinal dayanıklılığı artırarak tedavi uyumunu olumlu yönde etkileyebildiğini göstermiştir.

İkinci Kategori: Müdahale Türleri ve Farmakolojik Formların Karşılaştırmalı Etkinliği ve Tedaviye Uyumu

Demir eksikliği anemisi tedavisinde kullanılan müdahale türleri ve farmakolojik formlar; etkinlik, gastrointestinal tolerans ve tedavi uyumu açısından farklılık göstermektedir. Dahil edilen çalışmalarda oral demir preparatları, intravenöz demir uygulamaları (İV), lipozomal demir formları ve alternatif farmakolojik yaklaşımlar karşılaştırılmıştır. Farklı müdahale türleri ve farmakolojik formların karşılaştırmalı etkinliği ile tedavi uyumuna ilişkin bulgular Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo2. Müdahale Türleri ve Farmakolojik Formların Karşılaştırmalı Etkinliği ve Tedaviye Uyumu

Yazar (Yıl) -Ülke	Araştırma Tipi	Örneklem	Yöntem	Bulgular ve Sonuçlar
Hetzel ve ark. (2014)[19] -ABD vd.	Faz III, randomize, açık etiketli bir çalışma	96 merkezden olan 605 hasta	Takip:5 hafta Tarama: 14 gün 2:1 oranında n1/n2 =406/199 Grup1: ferumoksitol (5 ± 3 gün arayla iki doz 510 mg) Grup2: demir sükroz (14 gün, ardışık olmayan beş günde beş doz 200 mg)	Ferumoksitol, 5. haftaya kadar ortalama hemoglobin değişiminde demir sükrozdan üstünlük göstermiş. Transferrin doygunluğu, yaşam kalitesi ölçümleri ve güvenlik sonuçları iki tedavi grubu arasında benzer bulunmuş.
Moretti ve ark. (2015)[20] -İsviçre	Stable izotop seyreltme yöntemi kullanılarak yapılan, randomize kontrollü çapraz geçişli klinik araştırma.	Plazma ferritin düzeyi ≤20 µg/L olan 54 anemik olmayan genç kadın	1-40, 60, 80, 160 ve 240 mg etiketli FeSO4 olarak verildiği, 2-Bir veya iki ardışık gün boyunca sabah 8:00'de aç karnına verilen doz bulma araştırması 3-yirmi dört saat içinde üç 60 mg Fe dozu veren bir çalışma	Çalışma 1 ve 2'de, ≥60 mg dozlardan 24 saat sonra serum hepcidin artarak demir emiliminin fraksiyonel oranı %35 ila %45 azaltmış. Yüksek dozda ve sık aralıklarla verilen demir takviyelerinin, vücudun hepsidin yanıtını uyararak demir biyoyararlanımını sınırladığını kanıtlamış.
Adkinson ve ark. (2018)[21] -ABD vd.	Randomize, çift-kör, aktif kontrollü, çok merkezli faz 3 klinik araştırma.	ABD (hasta sayısı, n =1661), Letonya'da (n = 122), Litvanya'da (n =111), Kanada'da (n = 35), Macaristan'da (n =34) ve Polonya'da (n = 34) 129 çalışma merkezinden 2014 hasta (1997 katılan)	1-ferumoksitol (n=997) 2-ferrik karboksimaltoz (n=1000) ile tedavi edilmiştir.	Ferumoksitol, güvenlik açısından Ferrik karboksimaltozdan non-inferior bir seçenek sunarken, metabolik bir yan etki olan hipofosfatemi riskini minimize etmiştir. Hipofosfatemi görülme sıklığı ferumoksitol için %0,4, ferrik karboksimaltoz için ise %38,7 idi bulunmuş.
Hussain ve ark. (2019)[5] -Pakistan	12 haftalık, prospektif, açık etiketli tek kollu klinik	Üreme çağındaki (15-49 yaş) Hb düzeyleri <8 ila >5 g/dl arasında olan, demir eksikliği anemisi	Ferfer®, 1,5 gramlık bir poşet olup, lipozomal formda 14 mg demir, 80 mg C vitamini ve 2,5 mcg B12 vitamini içerir.	Mikroenkapsüle lipozomal demir pirofosfat poşetleri, daha yüksek lezzet, daha yüksek biyoyararlanım ve dolayısıyla demir

	müdahale çalışması	tanısı konmuş 437 kadın	Ferfer® 2X1 12 hafta takip. 4 hafta arayla yapılan ziyaretlerde Hb düzeyi ölçülürken sonraki ziyaretlerde Ferfer®'in yan etkilerini ve tat toleransı bakıldı.	eksikliği anemisi olan kişilerde artan uyum sağlamıştır.
Macher ve ark.(2020)[22] -Avusturya	Prospektif, randomize, kontrollü, tek merkezli çalışma	Üçüncü basamak sağlık merkezinde demir eksikliği olan (kan bağışı sırasında ferritin ≤ 30 ng/mL) 18 ila 65 yaş arası 176 (138 kadın ve 38 erkek) tam kan ve trombosit aferez donörü.	1:1 oranında rastgele olarak ya tek doz intravenöz demir karboksimatoz(kısa infüzyonda 1 g) ya da 8-12 hafta boyunca verilen 100 kapsül oral demir fumarat ve askorbik asit(her kapsül 100 mg iki değerlikli demir ve 20 mg askorbik asit . Avusturya; %10 emilim oranı varsayılarak toplam doz 10 g) İki gruba ayrıldı.	iki tedavi yönteminde de demir depolarını (ferritin) anlamlı şekilde yükseltmiş, ancak IV uygulama hedeflenen ferritin seviyelerine çok daha hızlı ve etkili bir şekilde ulaşmış. Hem IV hem de oral grup; yorgunluk skorlarında, uyku kalitesinde ve yaşam kalitesinin fiziksel bileşenlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler olmuş.
Elms ve ark. (2024)[23] -Avustralya	Prospektif, çift-kör, randomize kontrollü klinik çalışma	Güney Avustralya bölgesinde yürütülen 21 günlük çalışmada 18-45 yaş aralığında 82 kadın (tamamlayan 80)	Müdahale öncesi ve sonrası dışkı örnekleri toplanarak 16S rRNA gen dizileme yöntemiyle mikrobiyota analizi yapılmış. Grup1: günlük oral demir takviyesi (ferröz sülfat), Grup2: plasebo verilmiştir. gastrointestinal semptomlar kayıt altına alınmış.	Yüksek gelirli popülasyonlardaki sağlıklı kadınlarda standart oral demir (65,7 mg demir fumarat) replasmanının kısa vadede bağırsak mikrobiyom homeostazını bozmayarak kadınların mikrobiyomunu etkilememiş.
Harrabi et al. (2025)[24] -Tunus	Tek kollu (kontrol grubu olmayan), prospektif, pilot klinik müdahale çalışması	Tunus Sfax Üniversitesi bünyesindeki tıp ve spor bilimleri bölümleri ile biyokimya laboratuvarlarının iş birliğiyle 18-30 yaş arası DEA'lı 23 kadın	Takip: 8 hafta oral demir sülfat (günde 160 mg) Müdahale öncesi ve sonrası; kan tahlilleri (Hb, Ferritin), yorgunluk ölçekleri (Çok Boyutlu Yorgunluk Envanteri), kas dayanıklılığı (izometrik testler),	Hb ve serum ferritin düzeyleri ile kas dayanıklılığı artmış; yorgunluk, fiziksel ve zihinsel yorgunluk, aktivite ve motivasyon puanları azalmıştır. Kuadriseps kas gücü ve aerobik kapasitede ise anlamlı değişiklik saptanmamış.

			kuadriseps kas gücü (dinamometre) ve aerobik uygunluk (20m mekik koşusu) ölçülmüştür.	
Werner ve ark. (2025)[25] -ABD	Tek merkezli, pragmatik, paralel grup, randomize klinik çalışma	Mayo Clinic'te yürütülen orta-ağır şiddette anemisi (Hb <10 g/dL) olan 100 yetişkin yoğun bakım hastası	Müdahale (anemi önleme ve tedavi paketi) 3 bileşene ayrıldı. 1-optimize edilmiş flebotomi uygulamaları, 2-klinik karar desteği, 3-farmakolojik anemi tedavisi Standart bakım grubuna, hastanede kaldıkları süre boyunca klinik ekibin takdirine bağlı olarak klinik bakım uygulandı.	Anemi müdahale paketi, hastaların taburculuk sonrası anemiden kurtulma oranlarını anlamlı düzeyde artırırken sadece biyokimyasal parametreleri değil, aynı zamanda hasta odaklı fonksiyonel iyileşme çıktılarını (yorgunluk, mental sağlık) iyileştirme potansiyeline sahip güvenli bir klinik yaklaşım sonucu vermiş.

Tablo 2'de 2014–2026 yılları arasında yayımlanmış olan toplam 8 çalışma PRISMA akış şemasına uygun şekilde incelenmiştir. Dahil edilen araştırmalar; oral, intravenöz ve lipozomal/mikroenkapsüle demir formlarının gastrointestinal tolerans, klinik etkinlik veya tedaviye uyum üzerindeki etkilerini karşılaştırarak kullanılan farmakolojik formun tedavi devamlılığı üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymuştur.

Üçüncü Kategori: Özel Hasta Gruplarında Klinik Karakteristiklere Göre Tedavi Uyumu

Dahil edilme kriterleri kapsamında; demir eksikliği/anemisi tanısı alan veya riski taşıyan özel hasta gruplarında (farklı kardiyovasküler ve renal fonksiyon düzeylerine, diyaliz süreçlerine veya eşlik eden sağlık sorunlarına sahip bireylerde) yürütülen randomize kontrollü çalışmalar incelenmiştir. Bu klinik durumlara sahip popülasyonlarda demir tedavisi, destek uygulamaları ve koruyucu müdahalelerin tedavi uyumuna ilişkin bulgular Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo3. Özel Hasta Gruplarında Klinik Karakteristiklere Göre Tedavi Uyumu

Yazar (Yıl) -Ülke	Araştırma Tipi	Örneklem	Yöntem	Bulgular ve Sonuçlar
Lee ve ark. (2017)[26] -Kanada	Randomize, açık etiketli, prospektif kohort ve klinik müdahale çalışması.	Crohn hastalığı (n=31), ülseratif kolit (n=22) demir eksikliği olan kontrol grubu (iltihaplanmamış, n=19) 72 katılımcı	Takip: 12 hafta 1-2x1 300 mg demir sülfat tableti 2- IV hastaları, yalnızca demir eksikliği varsa veya anemi ile birlikteyse, sırasıyla üç veya dört ayrı 300 mg demir sükroz infüzyonu almış.	İki tedavi de anemiyi düzeltmiş fakat IV demir ferritini daha fazla artırmış. İntravenöz demir tedavisinin bağırsak sağlığı açısından daha avantajlı olabileceği belirtilmiş.

McCullough ve ark. (2018)[27] -ABD vd.	Çok merkezli Randomize Kontrollü Çalışmaların (Faz 2 ve 3) İkincil Analizi	378 hastada kalp yetmezliği ve anemi veya kronik böbrek hastalığı vardır. içinden 81 hastanın tıbbi geçmişinde kalp yetmezliği var.	Takip:12 hafta diyaliz uygulanmayan kronik böbrek hastaları ve demir eksikliği anemisi hastalar ferrik sitrat(n = 190) (3x1 210 mg elemental demir) veya plasebo (n = 188) ile tedavi edilmiş. .	Ferrik sitrat hemoglobin ve demir parametrelerini iyileştirmiş; kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalarda etkili bulunmuş. Oral ferrik sitratın kronik böbrek yetmezliği hastalarında güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiş.
Zdravkovic ve ark. (2019)[28] -Sırbistan	prospektif, randomize karşılaştırmalı klinik araştırma.	Kronik dekompanse kalp yetmezliği olan toplam 201 hasta	Takip: 6 ay Rastgele iki grup Grup1: hastalar (n = 100) demir fumarat, Grup2: hastalar (n = 101) ise demir hidroksit polimaltoz kompleksi almış. Yaşam kalitesi, 6 dakikalık yürüme testi (6MWT) ile ölçülmüş.	Her iki tedavi de hemoglobin ve demir parametrelerini iyileştirmiştir; ferrik (+2) demir grubunda gastrointestinal yan etkiler daha az görülmüş.
Macdougall ve ark. (2019)[29] -ABD vd.	çok merkezli, açık etiketli ve randomize kontrollü bir deneme	Birleşik Krallık'ta 50 merkezde yürütülen 2141 hemodiyaliz hasta	Takip: 2 yıl Grup1:1093 hasta yüksek doz grubu (aylık 400 mg IV demir sukroz) Grup2:1048 hasta düşük doz grubu (0–400 mg)	Yüksek doz grubundaki hastaların daha az eritropoetin dozuna ihtiyaç duyduğu ve kan transfüzyonu oranlarında azalma görülmüş.
Shutov ve ark. (2021)[30] -Rusya vd	Faz 3, Çok Merkezli, Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Klinik Araştırma	Diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan 594 hasta	Takip: 52-104 hafta Haftada 3 kez oral roxadustat veya plasebo almak	roxadustat, hem Hemoglobin yanıt oranı hem de başlangıç değerine göre Hemogobin değişiminde

			üzere randomize edilmiştir.	plaseboya kıyasla üstünlük göstermiştir
Singh ve ark. (2021)[31] -ABD vd.	Çok merkezli, randomize, aktif kontrollü, açık etiketli Faz 3 klinik araştırma.	39 ülkedeki 506 merkezde toplam 3872 diyaliz tedavisi görmeyen kronik böbrek hastalığı olan hastalar	Takip: 52 hafta daprodustat (oral HIF-PH inhibitörü) ile eritropoetin-stimüle edici ajanlar karşılaştırılmış.	Daprodustatın diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında etkili bir oral anemi tedavisi olduğu gösterilmiştir.
Singh ve ark. (2021)[32] -ABD vd.	Çok merkezli, randomize, aktif kontrollü, açık etiketli Faz 3 klinik araştırma.	35 ülkede 431 merkezde toplam 2964 diyaliz tedavili hastalar	Takip: 52 hafta daprodustat (oral HIF-PH inhibitörü) ile eritropoetin-stimüle edici ajanlar karşılaştırılmış.	Daprodustat hemoglobin düzeylerini eritroproteinlerle benzer şekilde artırmış ve genel olarak iyi tolere edilmiş.
Ambrosy ve ark. (2021)[33] -ABD vd.	Randomize, açık etiketli, çok merkezli klinik araştırma	Diyaliz bağımlısı olmayan kronik böbrek yetmezliği (NDD-KBY) ve kalp yetmezliği (KY) olan ve olmayan 1.538 hastada	Takip:8 hafta Tek doz 1000 mg Ferrik Derisomaltoz infüzyonunun, 5 doza kadar 200 mg demir sükroz (IS) (önerilen kümülatif doz, 1000 mg) ile karşılaştırılmıştır.	Ferrik derisomaltoz grubunda kardiyovasküler advers olay riski demir sükroz grubuna göre %41 daha düşük. Ferrik derizomaltozun kronik böbrek hastalarında etkili, hızlı ve pratik bir IV demir seçeneği olduğu sonucuna varılmış.
Fishbane ve ark. (2022)[34] -ABD vd	Çok merkezli, randomize, aktif kontrollü, açık etiketli Faz 3 klinik araştırma	2106 diyaliz tedavisi gören kronik böbrek hastaları	Takip:52 hafta roxadustat ile epoetin alfa karşılaştırılmış.	
Singh ve ark. (2022)[35] -ABD vd.	Çok merkezli, randomize, aktif kontrollü, açık etiketli Faz 3 klinik deneme.	14 ülkede 90 merkezde yürütülen çalışmada 312 kronik böbrek hastalığı olan yeni diyaliz hastaları	Takip:52 hafta daprodustat ile ESA tedavisi karşılaştırılmış. hemoglobin hedeflerine göre doz ayarlaması yapılmış.	Daprodustatın yeni diyaliz hastalarında anemi tedavisinde etkili ve güvenli bir oral alternatif olduğu sonucuna varılmıştır.

Macdougall ve ark. (2023)[36] -Birleşik Krallık vd.	Multisantrik, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik araştırma.	Hastanede yatan, demir eksikliği olan ve böbrek fonksiyonu azalmış kalp yetmezliği 967 hasta	Takip:1 yıl Tedavi:İntravenöz ferrik karboksimaltoz Doz:500–1000 mg IV bolus demir durumuna göre tekrarlayan dozlarla tedavi sürdürülmüştür.	Ferrik karboksimaltozun eşlik eden kalp yetmezliği hastalarında etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmış.
Sood ve ark. (2023)[37] -Hindistan	Tek merkezli, açık etiketli, randomize, aktif kontrollü klinik çalışma	18-70 yaş aralığında, evre 3-4 KBH tanılı, demir depoları kısıtlı ve son 3 aydır klinik olarak stabil seyreden 80 yetişkin hasta	1x1 100 mg demir askorbat 2x1 100 mg demir askorbat (toplam günlük doz 200 mg) almak üzere randomize edilmiş.	Tek doz ve iki doz arasında hemoglobin artışı açısından belirgin fark bulunmamış. Günlük tek doz oral demirin yeterli ve daha iyi tolere edilebilir olabileceği sonucuna varılmış.
Sarnak ve ark. (2023)[38] -ABD vd.	Çok merkezli, randomize, aktif kontrollü, açık etiketli Faz 3 klinik araştırma	randomize edilen 3923 periton diyalizi alan kronik böbrek hastaları	Takip:52 hafta Periton diyalizi alan KBH hastalarında vadadustat ile ESA tedavisi karşılaştırıldı. Hemoglobin hedeflerine göre doz ayarlandı	Güvenlik profili açısından majör advers kardiyovasküler olaylar bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiş. Vadadustatın periton diyalizi hastalarında anemi tedavisinde etkili bir oral alternatif olduğu sonucuna varılmış.
Toka ve ark. (2025)[39] -ABD vd	Çok merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir Faz 3 klinik deneme	anemi ve diyalize bağımlı kronik böbrek hastalığı olan 456 yetişkin katılımcıyla gerçekleştirilen çok merkezli çalışma.	3x1 gün 600 mg başlangıç dozunda vadadustat, haftada üç kez 900 mg başlangıç dozunda vadadustat veya MPG-EPO (metoksi polietilen glikol-	Vadadustatın diyaliz hastalarında anemi tedavisinde etkili bir oral HIF-PH inhibitörü olduğu sonucuna varılmış ve ek tedavi ihtiyacını yaklaşık %50 oranında azaltan

			epoetin-ß'den) gruplarına ayrıldı.	etkili bir alternatif sonucuna varılmıtır.

Özel hasta gruplarında klinik karakteristiklere göre tedavi uyumunun sunulduğu Tablo 3'te toplam 14 çalışma PRISMA akış şemasına uygun şekilde incelenmiştir. Dahil edilen çalışmalar 2017–2026 yılları arasında yayımlanmış olup randomize kontrollü çalışmalar, faz 3 klinik araştırmalar, çift kör plasebo kontrollü çalışmalar ve açık etiketli klinik çalışmaları kapsamaktadır. Çalışmalar; kronik böbrek hastalığı, diyaliz hastaları (hemodiyaliz ve periton diyalizi), kalp yetersizliği, inflamatuar bağırsak hastalığı (Crohn ve Ülseratif Kolit) tanıları bulunan ve bu klinik durumlara demir eksikliği, demir eksikliği anemisi tanısının veya demir eksikliği riskinin eşlik ettiği özel hasta popülasyonlarında yürütülmüştür. Çalışmalarda uygulanan tedavi müdahalelerinde; oral demir preparatları, intravenöz demir formülasyonları (ferrik sükroz, ferrik karboksimaltoz, ferrik derisomaltoz) ve yeni nesil HIF-profil hidroksilaz inhibitörleri (roxadustat, daprodustat, vadadustat) yer almıştır. Bu uygulamaların demir parametreleri, hemoglobin yanıtı, toleransı ve tedavi uyumu üzerindeki sonuçlarına ulaşılmıştır.

Tartışma

Bu sistematik derlemede; demir eksikliği, demir eksikliği anemisi olan veya risk altındaki bireylerde demir uygulamalarına uyum; gıda takviyeleri ve destekleyici ürünler, farmakolojik müdahale türleri/formları ve özel hasta grupları olmak üzere üç ana başlıkta PRISMA 2020 doğrultusunda değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular; demir tedavisi ve koruyucu müdahalelere uyumun yalnızca farmakolojik etkinliğe değil; uygulama kolaylığı, gastrointestinal toleransı, kullanılan müdahele türü ve dozlama sıklığının yanı sıra birey odaklı bütüncül bir yaklaşımla ele alınmasının, tedavi uyumunu artırmada kritik rol oynadığını koymaktadır.

Gıda takviyeleri ve destekleyici ürünlerin demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisinde tedavi sürecine katkı sağladığı görülmüştür. Demirle zenginleştirilmiş besinler, hayvansal kaynaklı gıdalar, yüksek demir içerikli diyetler, düşük fitik asit içeren besinler ve üzüm şurubu gibi besin desteklerinin hemoglobin ve ferritin düzeylerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.[7,8,10,11,14,17] Demir emilimini artırmaya yönelik beslenme eğitimi ile çay tüketim zamanının düzenlenmesi de tedavi etkinliğini destekleyen önemli uygulamalar arasında yer almıştır.[4,9,13]Ayrıca, C vitamini desteğinin oral demir tedavisinde rutin kullanımının tek başına ek yarar sağlamadığı bildirilirken[15] , besin kaynaklı düşük doz demir takviyeleri ve probiyotik kullanımının gastrointestinal toleransı destekleyerek tedavi sürecine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.[1,6]Buna karşın mikroalg DHA desteğinin demir durumu üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.[18]Bu bulgular, bireyin beslenme alışkanlıklarına uygun planlanan besin temelli müdahalelerin demir uygulamalarına uyumunu destekleyebileceğini düşündürmektedir.

Farmakolojik müdahaleler ve farklı demir formlarının karşılaştırıldığı çalışmalar, demir uygulamalarına uyumun yalnızca tedavinin etkinliğine değil, kullanılan farmakolojik formun uygulamalara etkisine, şekline ve dozlama sıklığına da bağlı olduğu görülmüştür. Oral demir tedavisinde uygun dozlama stratejilerinin demir emilimini artırabileceği bildirilirken,[20] lipozomal ve mikroenkapsüle demir preparatlarının gastrointestinal toleransı artırarak tedaviye devamlılığa katkı sağlayabileceği gösterilmiştir[5]. Oral tedaviyi tolere edemeyen veya yeterli yanıt alınamayan bireylerde intravenöz demir uygulamalarının etkili ve güvenli bir alternatif oluşturduğu[19,21] ayrıca tedaviyle birlikte yorgunluk, fiziksel kapasite ve yaşam kalitesindeki iyileşmenin bireylerin tedaviyi sürdürmesini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir.[22,24] Bunun yanında oral demir desteğinin bağırsak mikrobiyotası üzerinde belirgin olumsuz etki oluşturmaması[23] ve yapılandırılmış anemi yönetim yaklaşımlarının hemoglobin iyileşmesini desteklemesi,[25] bireye uygun farmakolojik form seçiminin tedaviye uyumun artırılmasında önemli bir unsur olduğunu göstermektedir.

Özel hasta gruplarında demir uygulamalarına uyumun bireyin klinik özellikleri, eşlik eden hastalıkları ve seçilen tedavi yaklaşımına göre değişebildiği görülmüştür. Kronik böbrek hastalığı, diyaliz, kalp yetersizliği ve inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde oral ve intravenöz demir tedavileri ile yeni nesil HIF-prolil hidroksilaz inhibitörlerinin hemoglobin yanıtını ve demir parametrelerini iyileştirerek etkili tedavi seçenekleri sunduğu bildirilmiştir.[26,27,29,30,31,32,34,36,38,39] Ayrıca

uygun dozlama stratejileri, güvenlilik profili ve tedavi toleransının desteklenmesi, tedavinin sürdürülebilirliği açısından önemli faktörler olarak öne çıkmıştır.[28,33,35,37] Bu bulgular, özel hasta gruplarında klinik özelliklere göre bireyselleştirilen demir tedavilerinin tedaviye uyumu artırmada önemli bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, demir uygulamalarına uyumun artırılması için standart bir tedavi yaklaşımından ziyade bireyin klinik durumu, tedavi toleransı ve gereksinimlerine uygun, kişiselleştirilmiş uygulamaların benimsenmesi önem taşımaktadır. Beslenme temelli destekler, uygun farmakolojik form seçimi ve özel hasta gruplarına özgü tedavi stratejilerinin birlikte planlanması, tedavinin sürdürülebilirliğini ve klinik başarısını desteklemektedir. Bu doğrultuda, demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisinde hasta merkezli, kanıta dayalı ve multidisipliner yaklaşımların yaygınlaştırılması, tedaviye uyumun artırılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Bu PRISMA 2020 uyumlu sistematik derlemede, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi veya demir eksikliği riski bulunan bireylerde demir uygulamalarına uyumun çok boyutlu bir olgu olduğunu ortaya koymaktadır. İncelenen çalışmalar; gıda takviyeleri ve destekleyici ürünlerin, müdahale türleri ile farmakolojik formların ve özel hasta gruplarında klinik özelliklere göre planlanan uygulamaların demir tedavisine uyum üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle tedavinin tolere edilebilirliği, uygulama kolaylığı ve bireysel gereksinimlere uygun müdahale seçimi, tedaviye uyumu artırarak tedavinin sürdürülebilirliğini ve başarısını desteklemektedir. Sonuç olarak, demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisinde demir uygulamalarına uyumun artırılması için beslenme, farmakolojik tedavi ve klinik özellikleri birlikte değerlendiren birey merkezli ve kanıta dayalı yaklaşımların benimsenmesi önem taşımaktadır.

Kaynakça

1.Koker G, Sahinturk Y, Ozcelik Koker G, et al. Improved gastrointestinal tolerance and iron status via probiotic use in iron deficiency anaemia patients initiating oral iron replacement: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2024;132(10):1308-1316. doi:10.1017/S0007114524002757

2.Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000759. doi:10.1136/bmjgast-2021-000759

3.Moum B, Lindgren S. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Chronic Disease-Common, Important, and Treatable. *J Clin Med*. 2025;14(13):4519. Published 2025 Jun 26. doi:10.3390/jcm14134519

4.Ahmad Fuzi SF, Koller D, Bruggraber S, Pereira DI, Dainty JR, Mushtaq S. A 1-h time interval between a meal containing iron and consumption of tea attenuates the inhibitory effects on iron absorption: a controlled trial in a cohort of healthy UK women using a stable iron isotope. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(6):1413-1421. doi:10.3945/ajcn.117.161364

5.Hussain U, Zia K, Iqbal R, Saeed M, Ashraf N. Efficacy of a Novel Food Supplement (Ferfer®) Containing Microencapsulated Iron in Liposomal Form in Female Iron Deficiency Anemia. *Cureus*. 2019;11(5):e4603. Published 2019 May 7. doi:10.7759/cureus.4603

6.D'Adamo CR, Novick JS, Feinberg TM, Dawson VJ, Miller LE. A Food-Derived Dietary Supplement Containing a Low Dose of Iron Improved Markers of Iron Status Among Nonanemic Iron-Deficient Women. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(4):342-349. doi:10.1080/07315724.2018.1427158

7.Shaw, K. A., Chilibeck, P. D., Lindsay, D. L., Warkentin, T. D., Ko, J., & Zello, G. A. (2025). Low phytic acid pea supplementation as an approach to combating iron deficiency in female runners: A randomized control trial. *Nutrition and health*, *31*(1), 293–301. https://doi.org/10.1177/02601060231181605

8.Barnett AL, Wenger MJ, Yunus FM, Jalal C, DellaValle DM. The Effect of Iron-Fortified Lentils on Blood and Cognitive Status among Adolescent Girls in Bangladesh. *Nutrients*. 2023;15(23):5001. Published 2023 Dec 2. doi:10.3390/nu15235001

9.Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion*. 2016;56(6 Pt 2):1588-1597. doi:10.1111/trf.13469

10.Mehta R, Platt AC, Sun X, Desai M, Clements D, Turner EL. Efficacy of iron-supplement bars to reduce anemia in urban Indian women: a cluster-randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(3):746-757. doi:10.3945/ajcn.115.127555

11. Hall AG, Ngu T, Nga HT, Quyen PN, Hong Anh PT, King JC. An Animal-Source Food Supplement Increases Micronutrient Intakes and Iron Status among Reproductive-Age Women in Rural Vietnam. *J Nutr*. 2017;147(6):1200-1207. doi:10.3945/jn.116.241968

12. Rappaport AI, Whitfield KC, Chapman GE, et al. Randomized controlled trial assessing the efficacy of a reusable fish-shaped iron ingot to increase hemoglobin concentration in anemic, rural Cambodian women. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(2):667-674. doi:10.3945/ajcn.117.152785

13. Jalambo M, Karim N, Naser I, Sharif R. Effects of iron supplementation and nutrition education on haemoglobin, ferritin and oxidative stress in iron-deficient female adolescents in Palestine: randomized control trial. *East Mediterr Health J*. 2018;24(6):560-568. Published 2018 Jul 29. doi:10.26719/2018.24.6.560

14. Scricciolo A, Elli L, Doneda L, et al. Efficacy of a High-Iron Dietary Intervention in Women with Celiac Disease and Iron Deficiency without Anemia: A Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(7):2122. Published 2020 Jul 17. doi:10.3390/nu12072122

15. Li N, Zhao G, Wu W, et al. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2023644. Published 2020 Nov 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23644

16. Hajian S, Taheri M, Mohammadi N. The Effect of Intravenous vitamin C on Ferritin Levels in Patients Hemodialysis Patients, A Clinical Trial. *Iran J Kidney Dis*. 2022;16(1):6-12. doi:10.52547/ijkd.6531

17. Pourhakim R, Emadi F, Razavi Dizaji S, Talei D, Esmaeili Saber SS, Iranzadasl M. Evaluating the effect of grape syrup on iron deficiency anemia in women: A randomized clinical trial. *Food Sci Nutr*. 2024;12(8):5473-5479. Published 2024 May 6. doi:10.1002/fsn3.4185

18. García-Maldonado E, Zapatera B, Alcorta A, Vaquero MP. A microalgae docosahexaenoic acid supplement does not modify the influence of sex and diet on iron status in Spanish vegetarians or omnivores: A randomized placebo-controlled crossover study. *Nutrition*. 2024;118:112282. doi:10.1016/j.nut.2023.112282

19.Hetzel D, Strauss W, Bernard K, Li Z, Urboniene A, Allen LF. A Phase III, randomized, open-label trial of ferumoxytol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy. *Am J Hematol*. 2014;89(6):646-650. doi:10.1002/ajh.23712

20. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-1989. doi:10.1182/blood-2015-05-642223

21. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial. *Am J Hematol*. 2018;93(5):683-690. doi:10.1002/ajh.25060

22. Macher S, Herster C, Holter M, et al. The Effect of Parenteral or Oral Iron Supplementation on Fatigue, Sleep, Quality of Life and Restless Legs Syndrome in Iron-Deficient Blood Donors: A

Secondary Analysis of the IronWoMan RCT. *Nutrients*. 2020;12(5):1313. Published 2020 May 5. doi:10.3390/nu12051313

23. Elms L, Hand B, Skubisz M, et al. The Effect of Iron Supplements on the Gut Microbiome of Females of Reproductive Age: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2024;154(5):1582-1587. doi:10.1016/j.tjnut.2024.03.014

24.Harrabi MA, Fendri T, Chaari F, et al. Efficacy of 8-week oral iron supplementation on fatigue and physical capacity in young women with iron deficiency anemia: An uncontrolled pilot clinical trial. *PLoS One*. 2025;20(10):e0334499. Published 2025 Oct 16. doi:10.1371/journal.pone.0334499

25.Warner MA, Johnson ML, Hanson AC, et al. Practical Anemia Bundle and Hemoglobin Recovery in Critical Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2025;8(3):e252353. Published 2025 Mar 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.2353

26. Lee T, Clavel T, Smirnov K, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017;66(5):863-871. doi:10.1136/gutjnl-2015-309940

27. McCullough PA, Uhlig K, Neylan JF, Pergola PE, Fishbane S. Usefulness of Oral Ferric Citrate in Patients With Iron-Deficiency Anemia and Chronic Kidney Disease With or Without Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2018;122(4):683-688. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.062

28. Zdravkovic SC, Nagorni SP, Cojbasic I, et al. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J Int Med Res*. 2019;47(7):3179-3189. doi:10.1177/0300060519847352

29.Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):447-458. doi:10.1056/NEJMoa1810742

30. Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1629-1639. doi:10.1093/ndt/gfab057

31. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2313-2324. doi:10.1056/NEJMoa2113380

32. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2325-2335. doi:10.1056/NEJMoa2113379

33. Ambrosy AP, von Haehling S, Kalra PR, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Derisomaltose Compared to Iron Sucrose for Iron Deficiency Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease With and Without Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2021;152:138-145. doi:10.1016/j.amjcard.2021.04.042

34. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(4):850-866. doi:10.1681/ASN.2020111638

35. Singh AK, Cizman B, Carroll K, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat for Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Incident Dialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(6):592-602. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0605

36. Macdougall IC, Ponikowski P, Stack AG, et al. Ferric Carboxymaltose in Iron-Deficient Patients with Hospitalized Heart Failure and Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(9):1124-1134. doi:10.2215/CJN.0000000000000223

37. Sood V, Kamboj K, Bhatia P, et al. A randomized trial of once daily versus twice daily dosing of oral iron in CKD. *Sci Rep*. 2023;13(1):141. Published 2023 Jan 4. doi:10.1038/s41598-022-26589-x

38. Sarnak MJ, Agarwal R, Boudville N, et al. Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease receiving peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(10):2358-2367. doi:10.1093/ndt/gfad074

39. Toka HR, Bernardo M, Burke SK, et al. Vadadustat Three Times Weekly in Patients With Anemia Due to Dialysis-Dependent CKD. *Am J Kidney Dis*. 2025;85(4):454-464.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2024.09.006

Presentation ID / Sunum No=103

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0000-3335-5201

Hemşirelik Öğrencilerinin Çocukluk Çağı Obezitesine Karşı Tutum ve İnançlarını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi[1]

Dr. Öğr. Üyesi Gamze KAŞ ALAY[1], Hemşire Sinem AÇILAN[2]

[1]Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, Kastamonu, Türkiye

[2]Bağımsız Araştırmacı

Özet

Amaç: Bu çalışma hemşirelik öğrencilerinin çocukluk çağı obezitesine karşı tutum ve inançlarını belirlemek ve ilişkili faktörleri incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Yöntem: Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı desende yürütülen çalışmanın örneklemini, Nisan-Mayıs 2026 tarihleri arasında Türkiye'nin Batı Karadeniz Bölgesinde bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümünde aktif öğrenim gören 358 öğrenci oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında "Tanımlayıcı Özellikler Formu" ile "Hemşirelik Öğrencilerinin Çocukluk Çağı Obezitesine Karşı Tutum ve İnançları Ölçeği" kullanılmıştır. Veriler tanımlayıcı istatistikler, t-testi, tek yönlü ANOVA, Tukey HSD ve Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Öğrencilerin tutum toplam puan ortalaması 42,53±7,18, inanç toplam puan ortalaması ise 20,65±3,54 olup ortalamanın biraz üzerinde bulunmuştur. Kadın öğrencilerin tutum toplam puanları erkek öğrencilerden ($t(356) = 2.88$, $p = .004$, $d = 0.37$), sigara kullanmayan öğrencilerin puanları ise sigara kullananlardan ($t(356) = -2.51$, $p = .012$, $d = -0.31$) anlamlı biçimde yüksek olmakla birlikte, etki büyüklükleri küçük düzeydedir. Çocukluk çağı obezitesine ilişkin eğitim alma ve çocuk servislerinde klinik uygulama deneyimi açısından tutum puanlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Yaş, sınıf, beden kütle indeksi ve diğer değişkenlere göre yapılan karşılaştırmalarda gözlenen farklar çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumamış ve etki büyüklükleri ihmal edilebilir düzeyde kalmıştır. Tutum ve inanç puanları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı ancak çok zayıf düzeyde olduğu belirlenmiştir ($r = -.17$, $p = .001$). Sonuç: Hemşirelik öğrencilerinin çocukluk çağı obezitesine yönelik tutumlarının orta düzeyde olumlu olduğu, obezitenin çocuğun kontrolü dışında olduğuna ilişkin inançlarının ise orta-yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Hemşirelik müfredatına çocukluk çağı obezitesine yönelik daha kapsamlı içeriklerin eklenmesi, klinik uygulamalarda obez çocuklarla doğrudan deneyim fırsatlarının artırılması ve erkek öğrencilerin tutumlarını iyileştirmeye yönelik müdahalelerin planlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, çocuk, hemşire, öğrenci, inanç, tutum

[1]Bu çalışma, 1919B012504744 proje numarasıyla TUBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

Giriş

Kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar küresel bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir (1). Bu hastalıklardan biri ve geçen yüzyılın önemli bir sorunu olan obezite, çocuk ve ergenler arasında artmakta olup bu durum çocukluk çağı obezitesinin küresel bir halk sağlığı sorunu haline geleceğini göstermektedir (2,3). Çocukluk çağı obezitesinin yaygınlığı dünya çapında artmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi en kritik halk sağlığı sorunlarından biri olarak değerlendirmektedir (4). Öyle ki son raporlara göre, obezite 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıkmış olup 5 yaşın altındaki 39 milyon çocuğun aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir (5).

Çocukluk çağı obezitesi, kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi bozuklukları, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, serebrovasküler hastalıklar ve çeşitli kanserlerin erken başlangıcına yol açabilmektedir (6,7). Obezite ayrıca çocukların psikososyal refahını olumsuz etkileyerek kaygı, depresyon, stres, düşük benlik saygısı, vücut imajı bozuklukları, zorbalık, sosyal geri çekilme ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır (8,9). Dahası, obez çocukların karşılaştığı akran baskısı ve zorbalık, sosyalleşmelerini ve akademik başarılarını engellemektedir (8). Bu olumsuz etkiler göz önüne alındığında, çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi, erken teşhisi ve tedavisi, hem çocukluk hem de yetişkinlikte obeziteyle ilgili komplikasyonlardan kaçınmak için hayati önem taşımaktadır (10). Obez çocuklara bakım veren ve onlarla sürekli etkileşim halinde bulunan hemşireler, obezitenin önlenmesi, tedavisi ve yönetiminde; sağlık hizmetlerinin koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici tüm basamaklarında önemli sorumluluklar üstlenmektedir (10,11). Sürekli katılımları nedeniyle hemşireler, çocuklar, aileler için iyi beslenme ve fiziksel egzersiz konusunda eğitim verme/örnek olma konusunda benzersiz bir konumdadır. Bu nedenle, hemşirelerin çocukluk çağı obezitesini tedavi etme, önleme ve kontrol etme konusunda etkili planlar oluşturması, uygulamaya koyması ve değerlendirmesi oldukça önemlidir (12,13).

Çocukluk çağı obezitesinin artan sıklığına rağmen, hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin şişman çocuklara ilişkin bakış açıları ve anlayışları konusunda yeterli araştırma bulunmamaktadır (14). Önceki araştırmalar, hemşirelerin sıklıkla çocukluk çağı obezitesi hakkında bilgi eksikliği yaşadığını veya aşırı kilolu insanlara karşı önyargılar beslediğini göstermektedir (11,15). Bu önyargılar, sağlanan bakımın kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Hemşirelerin obez çocuklara yönelik olumsuz tutumları, tedavi önyargısına, empati azalmasına ve uygun müdahale stratejilerinin eksikliğine yol açarak, nihayetinde bu çocukların fiziksel ve psikolojik refahını etkileyebilir (11). Hemşirelik programları, bu önyargıları eğitimlerinin erken dönemlerinde belirleyip ele alarak gelecekteki hemşireleri obez çocuklara tarafsız, empatik ve etkili bakım sağlamaya daha iyi hazırlayabilir. Bu bakış açılarını anlamak, hemşirelerin obez çocuklara sağladığı bakım ve desteği iyileştirmek ve böylece klinik uygulamada daha etkili önleme ve yönetim stratejilerine katkıda bulunmak için çok önemlidir (13,16). Bu nedenle, lisans eğitimi sırasında çocukluk çağı obezitesi ve önleyici eylem planlarının önemi konusunda farkındalığı artırmak elzemdir. Bu çalışma, hemşirelik öğrencilerinin çocukluk çağı obezitesi hakkındaki tutum ve inançlarını anlamadaki boşluğu doldurmayı ve bu algılarla ilişkili faktörleri ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır.

Yöntem

Araştırmanın Tipi, Evren ve Örneklem

Araştırma tanımlayıcı ve ilişki arayıcı desende tasarlanmıştır. Veriler Nisan 2026-Mayıs 2026 tarihleri arasında Türkiye'nin Batı Karadeniz Bölgesinde bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesinde toplandı. Çalışma evrenini Fakültenin hemşirelik bölümünde aktif öğrenim gören 456 öğrenci oluşturdu. Örneklem hesabı yapılmaksızın evrenin tamamına ulaşılmaya çalışıldı. Veri toplama tarihleri arasında ulaşılabilen, çalışmaya katılmaya gönüllü ve dahil etme kriterlerini karşılayan 358 öğrenci örnekleme dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, öğrencinin hemşirelik bölümünde aktif eğitim görüyor olması ve sağlıkla ilgili başka bir bölümde çift anadal programına kayıtlı olmamasıydı.

Veri Toplama Araçları

Tanımlayıcı Özellikler Formu: Formda öğrencinin sosyodemografik ve eğitim özellikleri ile ilgili kapalı uçlu sorular bulunmaktadır. Form literatür ışığında araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur.

Hemşirelik Öğrencilerinin Çocukluk Çağı Obezitesine Karşı Tutum ve İnançları Ölçeği: Orijinal formu Tsai ve arkadaşları (13) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Semerci ve arkadaşları (17) tarafından yapılmıştır. Türkçe versiyon ATOP (Attitudes Towards Obese Persons) ve BAOP (Beliefs About Obese Persons) olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır. ATOP, 13 madde ve iki alt boyuttan oluşmakta (benlik kavramı ve sosyal ilişkiler) ve hemşirelik öğrencilerinin çocukluk çağı obezitesine yönelik tutumlarını değerlendirir. Benlik kavramı kategorisi 1, 2, 3, 4, 6, 7. maddeleri ve sosyal etkileşimler kategorisi 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13. maddeleri içermektedir. Ölçekteki ters puanlanan maddeler 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13. maddelerdir. Yüksek puanlar hemşirelik öğrencilerinin obez çocuklara yönelik tutumlarının daha olumlu olduğunu gösterir. BAOP, 6 maddeden oluşur ve hemşirelik öğrencilerinin çocukluk çağı obezitesine ilişkin inançlarını değerlendirir. Yüksek puanlar, hemşirelik öğrencilerinin obezitenin obez çocuğun kontrolü altında olmadığına dair düşüncesinin daha güçlü olduğunu göstermektedir. 5'li Likert tipindeki ölçek toplamda 19 maddeden oluşmakta olup 1 kesinlikle katılmıyorum, 2 katılmıyorum, 3 kararsızım, 4 katılıyorum ve 5 kesinlikle katılıyorum şeklinde değerlendirilir. Semerci ve arkadaşları (17) Cronbach alfa katsayısını ATOP için 0,80 ve BAOP için 0,83 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda Cronbach alfa katsayıları ATOP için 0.812 ve BAOP için 0.773 değerleri elde edilmiş olup ölçek güvenirliği kabul edilebilir/iyi düzeydedir. Benlik Kavramı alt boyutunun güvenirliği görece düşük (α=0.527) bulunmuştur. Ölçeğin kullanımı için ilgili yazardan mail yoluyla izin alınmıştır.

Verilerin Toplanması

Araştırma verileri, gerekli etik kurul ve kurum izinleri alındıktan sonra belirtilen tarihler arasında basılı anket formları aracılığıyla hemşirelik öğrencilerinden yüz yüze toplanmıştır. Katılımı artırmak amacıyla veri toplama işlemi, kredisi yüksek zorunlu derslerin bulunduğu günlerde ders aralarında gerçekleştirilmiştir. Söz konusu günlerde okulda bulunmayan öğrencilere de ulaşabilmek için veri toplama süreci farklı günlerde ders aralarında sürdürülmüştür. Veri toplama öncesinde katılımcılara araştırmanın amacı, gönüllülük esası ve gizlilik ilkeleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş; çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilerden yazılı gönüllü onam formu alınmıştır. Veri toplama formlarının doldurulması ortalama 5 dakika sürmüştür.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. İç tutarlılık Cronbach α ve McDonald ω ile değerlendirilmiş; benlik kavramı alt boyutunun güvenirliği yetersiz kaldığından (α = .53) çıkarımsal analizler ölçek toplam puanları üzerinden yürütülmüştür. Çarpıklık ve basıklık değerleri ±2 aralığında olduğundan parametrik testler tercih edilmiştir. Varyans homojenliği Levene testiyle sınanmış, ihlal durumunda Welch düzeltmesi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi (etki büyüklüğü: Cohen's d), çoklu karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA (etki büyüklüğü: ω^2) ve Tukey HSD post-hoc testi kullanılmıştır. İlişkiler Pearson korelasyon katsayısıyla incelenmiştir. Analizler keşfedici nitelikte olduğundan çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmamış; bulgular etki büyüklükleri ve %95 güven aralıklarıyla birlikte yorumlanmış, ayrıca yanlış keşif oranı (FDR) düzeltmesi sonrası durum da değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < .05$ kabul edilmiştir.

Etik

Çalışmaya başlamadan önce araştırma verilerinin toplandığı Fakülte Dekanlığından ve Üniversitenin Sosyal ve Beşeri Etik Kurul başkanlığından yazılı izinler alındı (09.04.2026 tarihli 3/30 karar numarası). Örneklemi oluşturan öğrencilere çalışmanın amacı, çalışma sonuçlarının nasıl kullanılacağı ve ne fayda sağlayacağı açıklandı. Veri toplama formlarına isim yerine rumuz belirtmeleri istendi ve gizlilikleri korundu. Araştırmaya katılmaya gönüllülük ilkesi doğrultusunda sözel ve yazılı izinleri alındı.

Bulgular

Katılımcıların sosyodemografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Örneklemin çoğunluğunu kadın öğrenciler (%78.8) oluşturmakta olup katılımcıların büyük bir kısmı fazlası (%89.7) 18–23 yaş aralığındadır. Öğrenciler dört sınıf düzeyine görece dengeli biçimde dağılmıştır. Beden kütle

indeksine göre katılımcıların %75.1'i normal kilolu, %14.2'si fazla kilolu ve %2.2'si obez kategorisinde yer almıştır. Öğrencilerin %88.5'inin ailesinde obezite tanısı almış bir birey bulunmamakta, %77.7'si ise çocukluk çağı obezitesine ilişkin daha önce herhangi bir ders veya eğitim almadığını belirtmiştir. Sağlık davranışları açısından katılımcıların yarısı beslenme tarzını düzensiz/öğün atlayarak biçiminde tanımlamış, %48.6'sı haftada 1–2 gün fiziksel aktivite yaptığını, %76.8'i sigara kullanmadığını ve %56.4'ü günlük 4–6 saat ekran süresine sahip olduğunu bildirmiştir. Mesleki deneyim açısından ise öğrencilerin %53.9'u çocuk servislerinde henüz klinik uygulamaya çıkmamıştır. Katılımcıların %59.5'i çocukluk çağı obezitesini yönetme konusunda kendini kısmen yeterli, %28.5'i ise yetersiz görmektedir.

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Tanımlayıcı Özellikleri n = 358

Değişken	*n*	%
Yaş		
18–23	321	89.7
24–29	37	10.3
Cinsiyet		
Kadın	282	78.8
Erkek	76	21.2
Sınıf		
1. sınıf	92	25.7
2. sınıf	77	21.5
3. sınıf	96	26.8
4. sınıf	93	26.0
Beden kütle indeksi		
Zayıf	30	8.4
Normal	269	75.1
Fazla kilolu	51	14.2
Obez	8	2.2
Ailede obezite tanısı		
Evet	41	11.5
Hayır	317	88.5
Çocukluk çağı obezitesi eğitimi/dersi aldı		
Evet	80	22.3
Hayır	278	77.7
Beslenme tarzı		
Sağlıklı/dengeli	122	34.1
Düzensiz/öğün atlayarak	182	50.8
Fast-food ağırlıklı	54	15.1
Haftalık fiziksel aktivite		
Hiç yapmıyorum	107	29.9

Değişken	*n*	%
Haftada 1–2 gün	174	48.6
Haftada 3 gün ve üzeri	77	21.5
Sigara kullanımı		
Evet	83	23.2
Hayır	275	76.8
Günlük ekran süresi		
0–3 saat	79	22.1
4–6 saat	202	56.4
7 saat ve üzeri	77	21.5
Çocuk servislerinde klinik uygulama yapma		
Evet	165	46.1
Hayır	193	53.9
Obeziteyi yönetme konusunda kendini yeterli görme		
Yetersiz	102	28.5
Kısmen yeterli	213	59.5
Yeterli	43	12.0

Tablo 2'ye göre Benlik Kavramı alt boyutu ortalaması 19.33±3.21, Sosyal İlişkiler 23.20±4.76, ATOP toplam 42.53±7.18 ve BAOP toplam 20.65±3.54 olarak bulunmuştur. Çarpıklık ve basıklık değerleri ±2 aralığında yer aldığından dağılımlar normal kabul edilmiştir.

Tablo 2. Ölçek ve Alt Boyut Puanlarına İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve İç Tutarlılık Katsayıları

Ölçek / Alt boyut	*k*	Gözlenen ranj	*M*	*SS*	Çarpıklık	Basıklık	α
ATOP toplam	13	20–65	42.53	7.18	0.01	0.19	.81
Benlik kavramı	6	10–30	19.33	3.21	0.17	0.42	.53
Sosyal ilişkiler	7	7–35	23.20	4.76	−0.05	0.37	.80
BAOP toplam	6	6–30	20.65	3.54	−0.45	1.51	.77

Not. k = madde sayısı; M = ortalama; SS = standart sapma; α = Cronbach alfa katsayısı. Olası puan aralıkları: benlik kavramı 6–30, sosyal ilişkiler 7–35, ATOP toplam 13–65, BAOP toplam 6–30.

Ölçek toplam puanlarının ikili demografik değişkenlere göre karşılaştırılması Tablo 3'te sunulmuştur. Kadın öğrencilerin ATOP toplam puanları erkek öğrencilerden yüksek bulunmuştur ($t(356) = 2.88$, $p = .004$, $d = 0.37$, %95 GA [0.12, 0.63]). Sigara kullanmayan öğrencilerin ATOP toplam puanları, sigara kullananlara kıyasla yüksektir ($t(356) = -2.51$, $p = .012$, $d = -0.31$, %95 GA [−0.56, −0.07]). Her iki farkın etki büyüklüğü de Cohen (1988) ölçütlerine göre küçük düzeydedir. BAOP toplam puanlarında hiçbir değişken açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ailede obezite tanısı bulunması, çocukluk çağı obezitesine ilişkin eğitim alma ve çocuk servislerinde klinik uygulama deneyimi açısından da ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > .05$).

Tablo 3. Ölçek Puanlarının İkili Demografik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

Ölçek / Alt boyut	Grup 1	Grup 2	*t*	*p*	*d* [%95 GA]
Cinsiyet	*Kadın (n = 282)*	*Erkek (n = 76)*			
ATOP toplam	43.09 (7.12)	40.45 (7.04)	2.88	.004	0.37 [0.12, 0.63]
BAOP toplam	20.60 (3.45)	20.80 (3.91)	−0.44	.663	−0.06 [−0.31, 0.20]
Ailede obezite tanısı	*Evet (n = 41)*	*Hayır (n = 317)*			
ATOP toplam [a]	42.34 (8.65)	42.56 (6.98)	−0.15	.880	−0.03 [−0.36, 0.30]
BAOP toplam	20.10 (3.65)	20.72 (3.53)	−1.05	.294	−0.17 [−0.50, 0.15]
Çocukluk çağı obezitesi eğitimi aldı	*Evet (n = 80)*	*Hayır (n = 278)*			
ATOP toplam	43.05 (7.73)	42.38 (7.02)	0.73	.464	0.09 [−0.16, 0.34]
BAOP toplam	21.24 (3.38)	20.47 (3.58)	1.70	.090	0.22 [−0.03, 0.46]
Sigara kullanımı	*Evet (n = 83)*	*Hayır (n = 275)*			
ATOP toplam	40.81 (6.43)	43.05 (7.32)	−2.51	.012	−0.31 [−0.56, −0.07]
BAOP toplam	20.47 (3.63)	20.70 (3.52)	−0.51	.608	−0.06 [−0.31, 0.18]
Çocuk servisinde klinik uygulama	*Evet (n = 165)*	*Hayır (n = 193)*			
ATOP toplam	43.26 (6.85)	41.91 (7.41)	1.78	.075	0.19 [−0.02, 0.40]
BAOP toplam	20.96 (3.44)	20.38 (3.62)	1.54	.123	0.16 [−0.04, 0.37]

Not. $n = 358$; $df = 356$. Grup değerleri ortalama (standart sapma) biçimindedir. GA = güven aralığı; *d* = Cohen's *d*. Analizler keşfedici nitelikte olduğundan çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmamıştır. [a]Varyanslar homojen olmadığından Welch düzeltmesi uygulanmıştır ($df = 47.0$).

Ölçek toplam puanlarının çoklu kategorili değişkenlere göre karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmuştur. Beden kütle indeksi, beslenme tarzı ve obeziteyi yönetme yeterliliği açısından ATOP ve BAOP toplam puanlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Sınıf düzeyi (ATOP: $F(3, 354) = 2.63$, $p = .050$), haftalık fiziksel aktivite (ATOP: $F(2, 355) = 4.27$, $p = .015$) ve günlük ekran süresi (BAOP: $F(2, 355) = 3.81$, $p = .023$) değişkenlerinde nominal düzeyde anlamlı farklar gözlenmiştir. Post-hoc analizlere göre 4. sınıf öğrencilerinin ATOP toplam puanları 1. sınıf öğrencilerinden, hiç fiziksel aktivite yapmayan öğrencilerin ATOP toplam puanları haftada 1–2 gün aktivite yapanlardan ve günlük 4–6 saat ekran süresi olan öğrencilerin BAOP puanları 0–3 saat olanlardan yüksek bulunmuştur. Ancak bu farkların etki büyüklükleri ihmal edilebilir düzeydedir ($\omega^2 = .013$–$.018$). Bu nedenle çoklu kategorili değişkenler açısından ölçek puanlarında anlamlı bir farklılaşma bulunmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Ölçek Toplam Puanlarının Çoklu Kategorili Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

Değişken / Grup	*n*	ATOP toplam	BAOP toplam
Sınıf			
1. sınıf	92	41.40 (7.47)	20.16 (3.78)
2. sınıf	77	42.58 (7.59)	20.66 (3.49)
3. sınıf	96	41.97 (6.57)	20.42 (3.54)
4. sınıf	93	44.18 (6.94)	21.34 (3.29)
		$F(3, 354) = 2.63$, $p = .050$, $\omega^2 = .013$	$F(3, 354) = 1.92$, $p = .126$, $\omega^2 = .008$
Beden kütle indeksi			
Zayıf	30	44.00 (6.36)	20.83 (3.39)
Normal	269	42.46 (7.15)	20.62 (3.52)
Fazla kilolu/obez	59	42.08 (7.71)	20.68 (3.77)
		$F(2, 355) = 0.75$, $p = .472$, $\omega^2 = <.001$	$F(2, 355) = 0.05$, $p = .948$, $\omega^2 = <.001$
Beslenme tarzı			
Sağlıklı/dengeli	122	42.57 (6.80)	20.56 (3.54)
Düzensiz/öğün atlayarak	182	42.80 (7.36)	20.48 (3.56)
Fast-food ağırlıklı	54	41.56 (7.44)	21.39 (3.46)
		$F(2, 355) = 0.62$, $p = .537$, $\omega^2 = <.001$	$F(2, 355) = 1.42$, $p = .243$, $\omega^2 = .002$
Haftalık fiziksel aktivite			
Hiç yapmıyorum	107	43.74 (6.83)	20.44 (3.55)
Haftada 1–2 gün	174	41.41 (6.59)	20.49 (3.30)
Haftada 3 gün ve üzeri	77	43.39 (8.51)	21.27 (4.02)
		$F(2, 355) = 4.27$, $p = .015$, $\omega^2 = .018$ a	$F(2, 355) = 1.55$, $p = .214$, $\omega^2 = .003$
Günlük ekran süresi			
0–3 saat	79	42.28 (7.21)	19.84 (4.11)
4–6 saat	202	42.83 (7.06)	21.07 (3.37)
7 saat ve üzeri	77	42.01 (7.50)	20.36 (3.23)
		$F(2, 355) = 0.42$, $p = .658$, $\omega^2 = <.001$	$F(2, 355) = 3.81$, $p = .023$, $\omega^2 = .015$
Obeziteyi yönetme yeterliliği			
Yetersiz	102	42.24 (7.59)	20.54 (3.68)
Kısmen yeterli	213	42.73 (7.04)	20.79 (3.46)
Yeterli	43	42.26 (6.98)	20.19 (3.66)
		$F(2, 355) = 0.20$, $p = .821$, $\omega^2 = <.001$	$F(2, 355) = 0.58$, $p = .561$, $\omega^2 = <.001$

Not. $n = 358$. Değerler ortalama (standart sapma) biçimindedir. Gruplar tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılmıştır. ω^2 = omega kare. Analizler keşfedici nitelikte olduğundan çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmamıştır; $p < .05$ düzeyinde anlamlı bulunan üç farkın hiçbiri yanlış keşif oranı (FDR) düzeltmesinden sonra anlamlılığını korumamış ve tüm etki büyüklükleri ihmal edilebilir düzeyde kalmıştır ($\omega^2 \leq .02$). *Tukey HSD post-hoc karşılaştırmaları.* Sınıf × ATOP: 4. sınıf > 1. sınıf (ortalama fark = 2.78, $p = .041$). Fiziksel aktivite × ATOP: hiç yapmayanlar > haftada 1–2 gün yapanlar (ortalama fark = 2.33, $p = .022$). Ekran süresi × BAOP: 4–6 saat > 0–3 saat (ortalama fark = 1.23, $p = .023$). Diğer ikili karşılaştırmalar anlamlı değildir. a Levene testine göre varyanslar homojen değildir; Welch ANOVA ile de benzer sonuç elde edilmiştir, $F(2, 174.18) = 4.53$, $p = .012$.

Ölçek ve alt boyut puanları arasındaki ilişkiler Tablo 5'te sunulmuştur. Benlik kavramı ile sosyal ilişkiler alt boyutları arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuştur ($r = .61$, %95 GA [.54, .67]). Bu iki alt boyut varyanslarının yaklaşık üçte birini paylaşmakta olup, ilişkili ancak birbirinden ayrışan yapılar olarak değerlendirilebilir. ATOP ve BAOP toplam puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı, ancak çok zayıf düzeyde negatif bir ilişki saptanmıştır ($r = -.17$, %95 GA [−.27, −.07]). Aynı

yönde bir ilişki BAOP ile sosyal ilişkiler alt boyutu arasında da gözlenmiştir (r = −.23, %95 GA [−.32, −.12]); benlik kavramı ile BAOP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r = −.06, %95 GA [−.16, .05]).

Tablo 5. Ölçek ve Alt Boyut Puanları Arasındaki Pearson Korelasyonları

Değişken	*M*	*SS*	1	2	3
1. Benlik kavramı	19.33	3.21	—		
2. Sosyal ilişkiler	23.20	4.76	.61 [.54, .67]	—	
3. ATOP toplam	42.53	7.18	— a	— a	—
4. BAOP toplam	20.65	3.54	−.06 [−.16, .05]	−.23 [−.32, −.12]	−.17 [−.27, −.07]

Not. Köşeli parantez içinde korelasyon katsayısının %95 güven aralığı verilmiştir. *M* = ortalama; *SS* = standart sapma. a ATOP toplam puanı, benlik kavramı ve sosyal ilişkiler alt boyutlarının toplamından oluştuğundan bu üç değişken arasındaki korelasyonlar parça–bütün ilişkisi niteliğindedir; matematiksel olarak yüksek çıkmaları kaçınılmaz olduğu için raporlanmamıştır.

Tartışma

Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin tutum puanları orta düzeyin biraz üzerinde bulunmuştur. Çalışmamızla benzer olarak Türkiye'de hemşirelik öğrencileri ile yürütülen önceki araştırmalarda tutum ve inanç puanlarının çalışmamızla benzer düzeyde olduğu rapor edilmiştir (18,19). Tsai ve arkadaşlarının (14) çalışmasında da, hemşirelik öğrencilerinin obeziteye yönelik olumlu tutuma sahip olmakla birlikte, obez çocuğa bakım verme konusunda bilgi eksikliği yaşadıkları bulunmuştur. Uluslararası literatüre bakıldığında sağlık profesyonelleri, hemşireler ve hemşirelik öğrencileri ile yapılan çalışma sonuçlarının bulgularımızdan farklı olduğu görülmektedir (20-22). Bu farklılık, mevcut çalışmanın çocukluk çağı obezitesine odaklanmasından kaynaklanıyor olabilir; zira yetişkin hastalara yönelik tutumları ölçen çalışmalarla karşılaştırıldığında, çocuklara yönelik tutumların daha az damgalayıcı olması beklenebilir. Buna karşılık Darling ve Atav (11), hemşirelik öğrencilerinin sosyal bilimler öğrencilerine kıyasla obez bireylere karşı daha olumsuz tutum sergilediğini bildirmiştir. Bu farklılıklar, hemşirelik müfredatlarının yalnızca bilgi aktarımına değil, olumlu tutum ve inançları model alacak eğitimcilere de daha fazla ağırlık vermesi gerektiğine işaret etmektedir. Çalışmamızda obeziteye yönelik inanç puanları da orta noktanın hafifçe üzerindedir. Bu bulgu, öğrencilerin obezitenin çocuğun kontrolü dışındaki etkenlere (genetik, çevresel, ailevi faktörler gibi) bağlı olduğuna dair inançlarının belirgin ve güçlü bir düzeyde olmadığını göstermekte olup hemşirelik eğitiminde obezitenin çok boyutlu etiyolojisine (biyolojik, çevresel, sosyoekonomik faktörler) daha fazla vurgu yapılması gerektiğine işaret etmektedir. Usta ve arkadaşları (18), Türk hemşirelik öğrencilerinin obeziteyi büyük ölçüde bireyin kontrolünde gördüğünü bildirmiştir; bulgularımız bu eğilimin çocukluk çağı obezitesi bağlamında da sürdüğüne işaret etmektedir. Bu durum, obezitenin "kontrol edilebilir" olduğuna dair inancın, damgalamanın ve suçlayıcı tutumların temel kaynaklarından biri olarak kavramsallaştırılması nedeniyle klinik açıdan kritik bir öneme sahiptir.

Sosyo-demografik değişkenlerin tutumlar üzerindeki etkisine bakıldığında; sınıf düzeyi, fiziksel aktivite veya obeziteyi yönetme yeterliliği gibi değişkenlerde gözlenen istatistiksel anlamlılıkların, etki büyüklüklerinin ihmal edilebilir düzeyde olması, bu faktörlerin pratikte belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Kadın öğrencilerin ATOP puanları erkeklerden yüksek bulunmuş olup bu farkın etki büyüklüğünün küçük olması ve erkek öğrenci sayısının görece azlığı, sonucun temkinle yorumlanmasını gerektirmektedir. Literatürde de cinsiyete ilişkin bulgular tutarsızdır; bazı çalışmalar anlamlı fark saptamazken (19,23), güncel bir kapsam derlemesi hemşirelik örneklemlerinde erkek katılımcı sayısının düşüklüğü nedeniyle bu konuda kesin bir sonuca varılamayacağını vurgulamaktadır (22). Sigara kullanmayan öğrencilerin tutum puanlarının daha olumlu olması, bireysel sağlık davranışları ile ağırlık yanlılığı arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir. Ancak kesitsel desen nedeniyle nedensellik yönü

belirlenememektedir; bu ilişki, sağlık davranışlarına verilen kişisel önemin, obeziteye ilişkin "kişisel sorumluluk" atıflarını güçlendirmesiyle açıklanabileceği gibi, tersi bir mekanizmayla da açıklanabilir. Uygulama açısından en dikkat çekici bulgu, çocukluk çağı obezitesine ilişkin ders almış veya klinik uygulama yapmış öğrencilerle yapmamış olanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamasıdır. Bu bulgu, Yıldırım ve Semerci'nin (19) beslenme dersi alma durumuna göre tutum puanlarında anlamlı fark saptamayan çalışmasıyla örtüşmektedir. Bu durum, bilgi aktarımına dayalı geleneksel müfredatın ve pasif klinik maruziyetin, ağırlık yanlılığını azaltmada tek başına yetersiz kaldığını göstermektedir. Öte yandan López-Lara ve arkadaşlarının (24) randomize kontrollü çalışması, obezitenin çok boyutlu etiyolojisini ve ağırlık damgalanmasının sonuçlarını ele alan tek seferlik 60 dakikalık bir dersin bile sağlık bilimleri öğrencilerinin obeziteye ilişkin inançlarında anlamlı olumlu değişim yarattığını göstermiştir; buna karşın geleneksel, ağırlık-merkezli bir ders alan kontrol grubunda böyle bir değişim gözlenmemiştir. Bu bulgu, eğitim süresinden çok, eğitimin içeriğinin ve yaklaşımının tutum değişimi üzerinde belirleyici olabileceğine işaret etmektedir. Başka bir çalışmada çalışmasında ise, hemşirelik öğrencilerinin klinik stajlar sırasında farklı sağlık çalışanlarından kilo ile ilgili damgalayıcı davranışlar gözlemlediği ve bu gözlemlerin kilolu hastalara saygılı bakım sağlama yeteneklerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (25). Bu sonuç klinik uygulamanın öğrencilere her zaman olumlu davranışlar kazandırmadığı, aksine yanlış davranışları normalleştirdiğini de göstermesi açısından önemlidir.

Son olarak, ATOP ve BAOP toplam puanları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı ancak çok zayıf düzeyde saptanması, bu iki kavramın büyük ölçüde birbirinden bağımsız alanlar olduğunu göstermektedir. İlişkinin yönü kuramsal beklentiyle örtüşmemekle birlikte, düzeyi kuramsal bir çıkarım yapmaya elverişli değildir. Bu durum, öğrencilerin obeziteye yönelik tutumları ile obezitenin nedenlerine ilişkin inançları arasında bilişsel bir ayrışma olabileceğini; dolayısıyla bu ilişkinin, ölçeklerin faktör yapısı da dikkate alınarak farklı örneklemlerde yeniden sınanması gerektiğini düşündürmektedir.

Sınırlılıklar

Bu çalışmanın sınırlılıklarından biri ölçüm aracının psikometrik özellikleriyle ilgilidir. ATOP'un benlik kavramı alt boyutunun iç tutarlılık katsayısı bu örneklemde düşük bulunmuştur. Alt boyuttaki maddeler arası ortalama korelasyonun 0.15 düzeyinde olması, düşük güvenirliğin yalnızca madde sayısının azlığından kaynaklanmadığını, alt boyutun bu örneklemde beklenen tek boyutlu yapıyı yeterince sergilemediğini göstermektedir. Ayrıca örneklemin tek bir kurumda öğrenim gören ve görece homojen özellikler taşıyan öğrencilerden oluşması, varyans kısıtlılığı yoluyla güvenirlik katsayısını aşağı çekmiş olabilir. Bu nedenle benlik kavramı alt boyutuna ilişkin bulgular keşfedici nitelikte değerlendirilmeli ve temkinle yorumlanmalıdır. Çalışmanın temel çıkarımları, güvenirliği kabul edilebilir düzeyde olan ATOP toplam puanı ve BAOP toplam puanı üzerinden kurulmuştur. Gelecek çalışmalarda ölçeğin faktör yapısının Türk hemşirelik öğrencisi örneklemlerinde doğrulayıcı faktör analiziyle yeniden sınanması önerilmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin çocukluk çağı obezitesine yönelik tutumlarının orta düzeyde olumlu olduğu, obezitenin çocuğun kontrolü dışında olduğuna ilişkin inançlarının ise orta-yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre; kadın öğrenciler erkeklere göre daha olumlu tutuma sahiptir. Sigara kullanımı olumsuz tutum ile ilişkilidir. Sınıf düzeyi ilerledikçe tutum puanları yükselmektedir; bu eğitimin olumlu katkısını yansıtabilir olarak yorumlanmıştır. Fiziksel aktivite, yaş ve ekran süresi gibi yaşam biçimi değişkenleri tutum/inanç puanları ile ilişkili bulunmuştur. Daha önce eğitim alma durumu ve klinik uygulama deneyimi tek başına tutum farkı yaratmamıştır; bu, hemşirelik müfredatında çocukluk çağı obezitesi içeriklerinin gözden geçirilmesi ihtiyacını işaret edebilir. Bu bulgular doğrultusunda hemşirelik müfredatına çocukluk çağı obezitesine yönelik daha kapsamlı içeriklerin eklenmesi, klinik uygulamalarda obez çocuklarla doğrudan deneyim fırsatlarının artırılması ve erkek öğrencilerin tutumlarını iyileştirmeye yönelik müdahalelerin planlanması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Farrag NS, Cheskin LJ, Farag MK. A systematic review of childhood obesity in the Middle East and North Africa (MENA) region: Prevalence and risk factors meta-analysis. *Advances in Pediatric*

Research. 2017;4(5):8. https://doi.org/10.12715/apr.2017.4.8
2. Arslan N, Ardic A. Okullarda obezite ve önleme programları: sistematik derleme. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi.* 2020;2(2):73-88. https://izlik.org/JA85TZ96US
3. Zhang X, Liu J, Ni Y, Yi C, Fang Y, Ning Q, … Yin S. Global prevalence of overweight and obesity in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics.* 2024; 178(8): 800–813. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.1576
4. Yılmazbaş P, Gökçay G. Çocukluk çağı obezitesi ve önlenmesi. *Çocuk Dergisi.* 2018;18(3):103-112. https://doi.org/10.5222/j.child.2018.59389
5. Dünya Sağlık Örgütü/World Health Organisation W. Obesity and overweight. https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. 2021. Available July 15, 2026.
6. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. *Current Obesity Reports*. 2018;7(4):254-259. https://doi.org/10.1007/s13679-018-0320-0
7. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism.* 2019;92(3):147-152. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.001
8. Gunaratne N, Deplewski D. Metabolic consequences of pediatric obesity: a review of pathophysiology, screening, and treatment. *Pediatric Annals*. 2023;52(2):e62-e67. https://doi.org/10.3928/19382359-20230102- 06
9. Fan M, Jin Y, Zhang M. Genetic risk, childhood obesity, and educational achievements. *Economics of Education Review.* 2023;94(5):102408. https://doi.org/10.1016/j.econedurev.2023.102408
10. Salama M, Balagopal B, Fennoy I, Kumar S. Childhood obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2023;108(12):3051-3066. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad361
11. Darling R, Atav AS. Attitudes toward obese people: a comparative study of nursing, education, and social work students. *Journal of Professional Nursing.* 2019;35(2):138-146. https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2018.07.009
12. Ben-Sefer E. The childhood obesity pandemic: Promoting knowledge for undergraduate nursing students. *Nurse Education in Practice.* 2009;9(3):159-165. https://doi.org/10.1016/j.nepr.2008.07.006
13. Tsai TI, Luck L, Jefferies D, Wilkes L. A tool to measure the attitudes and beliefs of nursing students towards childhood overweight/obesity. *Collegian.* 2018;25(3):341-345. https://doi.org/10.1016/j.colegn.2017.10.005
14. Tsai TI, Luck L, Jefferies D, Wilkes L. Children who are overweight or obese: Attitudes and beliefs of nursing students in Taiwan. *Clinical Nursing Studies.* 2019;7(1):89-97. https://doi.org/10.5430/cns.v7n1p89
15. Moyo P, & Felix R. Nurses' obesity knowledge, attitudes and practices in private facilities in Oshana, Namibia. *Health SA Gesondheid*. 2024; 29: 2385. https://doi.org/10.4102/hsag.v29i0.2385
16. Haqq AM, Kebbe M, Tan Q, Manco M, Salas XR. Complexity and stigma of pediatric obesity. *Childhood Obesity.* 2021;17(4):229-240. https://doi.org/10.1089/chi.2021.0003
17. Semerci R, Mengi Çelik Ö, Akdeniz Kudubeş A. Investigation of psychometric properties of Turkish version of nursing students' attitudes and beliefs towards Childhood Obesity Scale. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2023; 43:65-70. https://doi.org/10.1016/j.apnu.2022.12.029
18. Usta E, Bayram S, Altınbaş Akkaş Ö. Perceptions of nursing students about individuals with obesity problems: Belief, attitude, phobia. *Perspectives in Psychiatric Care.* 2021; 57(2): 777–785. https://doi.org/10.1111/ppc.12613
19. Yıldırım C, & Semerci R. Hemşirelik Öğrencilerinin Çocukluk Çağı Obezitesine Yönelik Tutum ve İnançlarının Çocukluk Çağı Obezitesini Önleme Stratejilerine İlişkin Yararlılık Algılarına Etkisi. *Türk Hemşireler Derneği Dergisi.* 2024; 5(1): 1-16. https://doi.org/10.70479/thdd.1503688
20. Lawrence BJ, Kerr D, Pollard CM, Theophilus M, Alexander E, Haywood D, O'Connor M. Weight bias among health care professionals: A systematic review and meta-analysis. *Obesity.* 2021; 29(11): 1802–1812. https://doi.org/10.1002/oby.23266

21. Arvelo-Rodríguez YM, Marrero-González CM, García-Hernández AM. Attitudes and behaviors of nurses and nursing students toward patients with obesity: A systematized review. *Nursing Reports*. 2025; *15*(2): 66. https://doi.org/10.3390/nursrep15020066

22. Fonoudi M, Ewens B, Towell-Barnard A. Weight stigma amongst nurses and nursing students: A scoping review of direct and comparative evidence. *Journal of Advanced Nursing.* 2025; 81: 5806-5823. https://doi.org/10.1111/jan.16843

23. Styk W, Samardakiewicz M, Zmorzynski S. Weight biases, body image and obesity risk knowledge in the groups of nursing students from Poland and Nigeria. *Scientific Reports.* 2024; 14(1): 4383. https://doi.org/10.1038/s41598-024-54904-1

24. López-Lara KM, Cruz-Millán AC, Barrera-Hernandez LF, Valbuena-Gregorio E, Ayala-Burboa MO, Hernández-Lepe MA, Olivas-Aguirre FJ. Mitigating weight stigma: A randomized controlled trial addressing obesity prejudice through education among healthcare undergraduates. *Obesities*. 2024; *4*(2): 73–84. https://doi.org/10.3390/obesities4020008

25. Kerbyson M, Clark KD. Clinical observations of weight stigma among nursing students: A descriptive approach. *Obesity Science & Practice*. 2024; *10*(5): e70008. https://doi.org/10.1002/osp4.70008

Presentation ID / Sunum No=126

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0006-7542-9655 / 0000-0002-7831-0151

Medical Potential of Linden (*Tilia* spp.) Honey and Pollen: Botanical Origin, Phytochemical Composition and Biological Activities

Mahya Mirzaei Nokhostin[1] and Mine Koçyiğit Avcı[2]

[1]Istanbul University, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Vezneciler, Türkiye, mahya.nokhostin@ogr.iu.edu.tr

[2] Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Deperament of Pharmaceutical Botany, Vezneciler, Türkiye, mkocyigit@istanbul.edu.tr

Abstract

This study aimed to evaluate the available scientific evidence regarding the chemical properties, botanical origin, and medical potential of linden (*Tilia* spp.) honey and pollen. Studies conducted on linden honey and *Tilia* species were reviewed, with particular emphasis on melissopalynological characteristics, quality parameters, chemical constituents, and biological activities. Findings concerning the pollen profile of monofloral linden honey and its antimicrobial, antioxidant, and antiviral activities were specifically evaluated. The literature indicates that *Tilia* pollen is an important marker for determining the botanical origin of monofloral linden honey. Studies have reported that the predominant *Tilia* pollen content in linden honey should be above 30%. Linden honey has demonstrated antimicrobial activity against various microorganisms. In addition, *Tilia* amurensis honey has been reported to support an interferon-mediated antiviral response against influenza A virus. Flavonoids and other phenolic compounds present in *Tilia* species have also been shown to contribute to antioxidant and antibacterial activities. Current evidence suggests that linden honey and Tilia-derived bioactive compounds have promising medical potential, particularly with regard to antioxidant, antimicrobial, and antiviral effects. However, clinical evidence specifically concerning linden honey remains limited; therefore, further comprehensive in vivo and clinical studiesare required to substantiate its therapeutic potential.

Keywords: *Tilia* spp., linden honey, pollen, melissopalynology, antioxidant, antimicrobial, antiviral

Introduction

The genus *Tilia* L., commonly known as linden or lime tree, comprises deciduous trees characterized by heart-shaped leaves and fragrant flowers. It is distributed mainly throughout the temperate and subtropical regions of the Northern Hemisphere, including Europe, North America, and Asia[1]. The genus belongs to the family Malvaceae and comprises several species with important ecological, economic, and medicinal value[2]. , *Tilia* is represented by four taxa: *Tilia cordata* Mill., *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia dasystyla subsp. caucasica* (Rupr.) V. Engl., and *Tilia tomentosa* Moench. These taxa can be distinguished based on morphological characteristics of their leaves, fruits, and bracts. *Tilia* species are also important nectar sources for honey production, contributing to the production of linden honey[3,4].

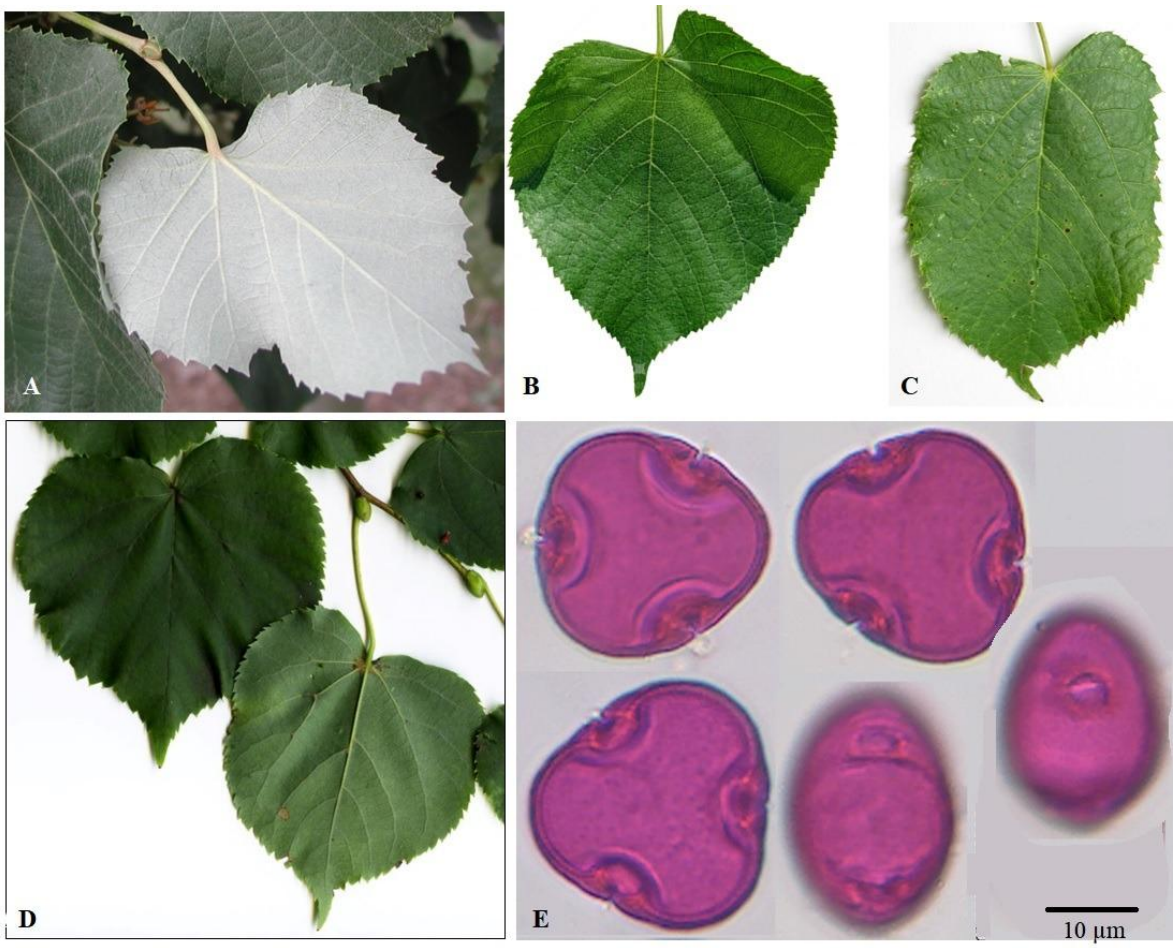
Tilia species have been used in traditional medicine for centuries, particularly their inflorescences with bracts. Linden flowers are traditionally consumed as herbal tea and have been used for conditions such as colds, coughs, fever, restlessness, and other upper respiratory complaints. They are also traditionally associated with sedative, diaphoretic, expectorant, and antispasmodic effects. *Tilia cordata* and *Tilia platyphyllos* are recognized as medicinal species in pharmacopoeias, while other *Tilia* species are also used for similar purposes in traditional medicine in Turkey[5]. The medicinal properties of *Tilia* species have been associated with their diverse secondary metabolites, including flavonoids, phenolic acids, tannins, mucilage, and essential oils. Important flavonoids such as tiliroside, astragalin, and isocercitrin, as well as volatile compounds including linalool, geraniol, and other terpenoid constituents, have been reported in different *Tilia* species[6].

Honey is a natural food with biological activities that are largely associated with its chemical constituents, including flavonoids, phenolic acids, enzymes, vitamins, and minerals. Its biochemical composition is strongly influenced by its floral origin[7]. Depending on the botanical source, honey may be classified as monofloral or multifloral[8]. Turkey is among the important regions for honey production and diversity due to its geographical characteristics, climatic conditions, and rich floral resources[9]. In this context, *Tilia* species are particularly important as nectar-producing plants and contribute to the production of monofloral or mixed-source linden honey.

Melissopalynological analysis is an important method for determining the botanical origin of honey through the identification and quantitative assessment of pollen grains. The pollen spectrum of honey provides information about the floral resources visited by bees and can be used to distinguish its botanical origin. In particular, the presence and relative frequency of *Tilia* pollen are important parameters for the characterization and authentication of linden honey. Therefore, pollen analysis provides not only information about the botanical origin of honey but also an important basis for evaluating its quality and authenticity[10].

In addition to their traditional use, increasing scientific interest has focused on the biological activities of *Tilia* species and linden honey. Flavonoids, phenolic compounds, and other secondary metabolites found in *Tilia* species have been associated with antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, and other biological activities[11]. Similarly, studies on honey have demonstrated various biological effects, including antioxidant and antimicrobial activities, which may vary depending on botanical and geographical origin[12]. However, scientific evidence concerning linden honey and *Tilia* pollen is dispersed across studies investigating different aspects, including botanical origin, melissopalynological characteristics, phytochemical composition, and biological activities[13]. In particular, studies specifically integrating the botanical characteristics of *Tilia*, the pollen profile of linden honey, its phytochemical composition, and its potential biological and medical applications remain limited.

Therefore, this review aims to evaluate the current scientific evidence concerning the botanical origin, melissopalynological characteristics, phytochemical composition, and biological activities of *Tilia* spp. honey and pollen, with particular emphasis on their potential medical applications and the current limitations of the available evidence.



A. *Tilia tomentosa* , B.*Tilia platyphyllos*, C.*Tilia dasystyla subsp. caucasica*, D. *Tilia cordata*, E. Characteristic pollen of the genus *Tilia*

2.Botanical Origin

2.1 *Tilia* spp. and Its Botanical Characteristics

Tilia L., commonly known as linden, is a genus of deciduous trees characterized by alternating leaves, fragrant flowers, and distinctive bracts associated with the inflorescences. The leaves are generally heart-shaped, often asymmetrical at the base, and usually have serrated margins. The flowers are bisexual and consist of five sepals and five petals, with nectaries at the base. *Tilia* species generally flower between May and June, and their fragrant, nectar-rich flowers make them important nectar sources for honey bees and valuable plants for honey production[14].

Several *Tilia* species are widely distributed throughout temperate regions and are of particular importance because of their botanical and ecological characteristics. *Tilia cordata* (small-leaved linden) is characterized by its small, heart-shaped leaves, whereas *Tilia platyphyllos* (large-leaved linden) has larger leaves and is widely distributed in Europe. *Tilia americana*, native to eastern North America, is distinguished by its large leaves and fragrant flowers. *Tilia* × *europaea*, a hybrid of *T. cordata* and *T. platyphyllos*, is also widely distributed in Europe[15].

The characteristic bracts associated with the inflorescences are among the important morphological features of *Tilia*. However, species identification within the genus can be challenging because of extensive hybridization, polyploidy, and relatively subtle morphological differences among species[16].

2.2 Linden Honey and Its Botanical Varieties

Linden honey is a type of honey produced from the nectar of flowers belonging to the genus *Tilia*, which is processed by honey bees. *Tilia* species contribute to honey production in different geographical regions, and the characteristics of linden honey may vary depending on the botanical source and

environmental conditions. In the literature, linden honeys derived from different *Tilia* taxa, including *Tilia cordata*, *Tilia platyphyllos*, and *Tilia* × *europaea*, have been reported[17].

From a botanical origin perspective, linden honey may be classified as monofloral or polyfloral, in which *Tilia* nectar is present together with nectar from other plant species. The botanical origin of pollen present in honey is an important indicator for determining whether a honey is monofloral. However, the proportion of *Tilia* pollen in honey may vary considerably depending on the geographical region and *Tilia* species. Studies conducted in Eurasia have demonstrated that the proportion of *Tilia* pollen in linden honey can vary widely among different geographical regions[18].

In particular, some studies have used a criterion of more than 30% ***Tilia*** pollen for the identification of monofloral linden honey. However, this proportion should not be considered a universal threshold applicable to all geographical regions, as the representation of *Tilia* pollen in honey may vary depending on geographical conditions and the pollen-producing characteristics of the plant. For example, a recent study conducted in Bulgaria reported that some samples labelled as linden honey did not meet the 30% *Tilia* pollen threshold[19].

Melissopalynological analysis**,** which involves the microscopic identification and quantification of pollen present in honey, is one of the main methods used to determine the botanical characteristics of linden honey. This analysis helps verify the claimed botanical origin of honey and assess its monofloral character. However, species-level identification of *Tilia* pollen can sometimes be challenging due to extensive hybridization and morphological similarities among *Tilia* species[20].

2.3. Melissopalynological Characteristics of Linden Honey

Melissopalynological analysis is based on the identification of pollen grains according to their characteristic morphological features, which may be diagnostic at the species or higher taxonomic levels. This approach is useful for assessing the botanical origin of honey and for determining the diversity of floral resources exploited by honeybees within a particular production area. According to the distribution of pollen types, honey can generally be characterized as monofloral or multifloral. Monofloral honeys are associated predominantly with one botanical source, whereas multifloral honeys reflect the contribution of pollen from several plant taxa without a clear dominance of a single source [21].

For linden honey, the occurrence of *Tilia* pollen is an important parameter in evaluating botanical origin. Nevertheless, the proportion of *Tilia* pollen can differ substantially between honey samples. In an investigation of 87 samples, *Tilia* pollen accounted for 5.3–66.4% of the total pollen spectrum. While most samples met the 30% criterion established by the Hungarian standard for monofloral linden honey, three samples were below this threshold. The pollen spectrum also included taxa such as Rosaceae, Brassicaceae, *Plantago lanceolata*, *Vicia lathyroides*, and *Frangula alnus*. In samples characterized by relatively low *Tilia* representation, pollen from *Helianthus annuus* and/or *Phacelia tanacetifolia* was comparatively more abundant. Such differences may reflect variation in the availability of flowering plants as well as temporal and ecological factors influencing honeybee foraging behavior.

The pollen profiles of linden honeys may therefore contain contributions from a broad range of accompanying plant species, depending on the geographical and ecological conditions of the production area. Pollen belonging to families such as Rosaceae, Brassicaceae, Poaceae, and Fabaceae can occur as minor components and may provide additional information regarding the floral resources accessible to bees during nectar collection. Consequently, assessment of the botanical origin of linden honey should preferably integrate the relative abundance of *Tilia* pollen with the overall pollen spectrum, geographical provenance, flowering phenology, and ecological characteristics of the production environment rather than relying on a single pollen-percentage criterion [22].

Overall, melissopalynological analysis provides valuable information for the botanical characterization and authentication of linden honey. Although *Tilia* pollen represents an important marker of linden floral origin, variations in its proportion and the presence of accompanying pollen types demonstrate the complexity of determining the botanical origin of honey solely on the basis of pollen percentages.

3. Phytochemical Composition

3.1 Bioactive Compounds of *Tilia* Pollen

Tilia species contain a diverse range of bioactive compounds, particularly flavonoids, phenolic compounds, organic acids, terpenoids, and other secondary metabolites. Although *Tilia cordata* and *Tilia platyphyllos* are recognized as medicinal species in pharmacopeias, other *Tilia* species are also traditionally used for similar medicinal purposes in Turkey[23]. Phytochemical investigations of different *Tilia* species have identified several important compounds, including quercetin, kaempferol, tiliroside, astragalin, isocercitrin, flavonol glycosides, catechins, pentacyclic triterpenes, organic acids, and alkaloids.

In *Tilia tomentosa* inflorescences, flavonoids, organic acids, and pentacyclic triterpenes have been reported as major groups of secondary metabolites, with compounds such as quercetin-3-*O*-glucoside also identified[24]. Studies on *Tilia platyphyllos* have demonstrated considerable amounts of polyphenolic compounds, flavonol glycosides, and catechins, particularly in younger bract tissues[25]. Furthermore, phytochemical investigations of *Tilia tomentosa* buds have identified flavonols such as quercetin and kaempferol, while tiliroside has been characterized as an important flavonoid constituent of *Tilia* flowers[26,27].

In addition to phenolic compounds and flavonoids, *Tilia* species contain various essential oils, including linalool, germacrene, tricosane, hexahydrofarnesyl acetone, and geraniol. These compounds have been associated with sedative and antispasmodic effects. The genus also contains mucilage, caffeic acid derivatives, tannins, and other secondary metabolites, contributing to its diverse phytochemical profile[28,29]. Flavonoids such as tiliroside, astragalin, and isocercitrin have been reported to exhibit diuretic, diaphoretic, and anti-inflammatory properties, while mucilage may contribute to expectorant and emollient effects.

The biological relevance of these constituents is of particular interest because flavonoids and other phenolic compounds may contribute to the antioxidant and antimicrobial properties associated with *Tilia* species. However, the composition and concentration of bioactive compounds may vary according to the *Tilia* species, plant organ, geographical region, and environmental conditions. Therefore, characterization of the phytochemical profile of *Tilia* pollen and other plant-derived materials is important for understanding their potential biological and medicinal applications.

3.2 Phytochemical Composition of Linden Honey and *Tilia* Polen

Honey is a complex natural product whose chemical composition varies considerably depending on its botanical origin, geographical location, climatic conditions, bee species, harvesting practices, processing, packaging, and storage conditions[30]. Honey generally contains carbohydrates as its major constituents, together with water, enzymes, amino acids, proteins, organic acids, vitamins, minerals, phenolic compounds, flavonoids, carotenoids, and other bioactive substances[31]. The floral source is one of the most important factors influencing the biochemical composition, color, taste, and biological properties of honey[32].The chemical composition of linden honey may therefore vary according to the *Tilia* species from which the nectar is collected and the environmental conditions of the production area. Among the minor components of honey, phenolic compounds, flavonoids, enzymes such as glucose oxidase and catalase, ascorbic acid, amino acids, and Maillard reaction products contribute to its biological properties. In addition, compounds such as hydrogen peroxide (H_2O_2) and methylglyoxal (MGO) may contribute to the biological activity of honey[33]. The phytochemical composition of the *Tilia* plant itself is also relevant to the chemical characteristics of its honey. *Tilia* species contain a diverse range of secondary metabolites, including essential oil constituents such as camphor, linalool, carvacrol, anethole, pulegone, menthol, citronellol, geraniol, carvone, 1,8-cineole, β-ionone, terpinen-4-ol, and geranyl acetone. In addition, *Tilia* species contain mucilage, phenolic acids such as vanillic acid, flavonoids including rutoside, tiliroside, astragalin, and epicatechin, as well as tannins and caffeic acid derivatives. These phytochemicals may contribute to the overall bioactive profile associated with *Tilia*-derived products, including linden honey[34].

The stability of honey components is also affected by storage conditions. Exposure to inappropriate temperatures and prolonged storage may alter physicochemical characteristics and promote the

formation of hydroxymethylfurfural (HMF), a compound formed mainly through the dehydration of sugars. Therefore, appropriate storage conditions are important for maintaining the physicochemical quality and bioactive properties of honey[35-37]

4. Biological Activities

4.1. Antioxidant Activity

The antioxidant capacity was assessed using three complementary spectrophotometric assays 2.2, diphenyl-picryl-hydrazyl (DPPH) radical scavenging, ferric reducing antioxidant power (FRAP), and 2,2′ -azinobis-(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonic acid) (ABTS) radical cation decolorization, which are widely applied in food and honey research. These methods, representing electron transfer (ET)-based mechanisms, are part of the most commonly standardized procedures for evaluating antioxidant potential in foods and dietary supplements[38].

Linden honey has also demonstrated considerable antioxidant activity in different experimental assays. In a comparative study of monofloral honeys, linden honey samples showed substantial radical-scavenging and reducing capacities. Producer-derived linden honey exhibited DPPH, ABTS, and FRAP values of 20.01, 107.03, and 77.07 µmol T/100 g, respectively, while commercially obtained linden honey showed values of 19.11, 91.55, and 67.81 µmol T/100 g. Overall, linden honey consistently demonstrated a high antioxidant capacity across all three assays, ranking among the honeys with the strongest antioxidant responses[39].

4.2. Antimicrobial Activity

Linden honey has demonstrated notable antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. In a comparative study of different monofloral honeys, a linden honey sample collected from Fruška Gora exhibited one of the strongest antibacterial activities among the investigated samples. The minimum inhibitory concentration (MIC) values of linden honey against the Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* were 3.12% and 6.25%, respectively. These findings indicate a particularly strong inhibitory effect against Gram-positive bacteria, which may be related to the absence of an outer membrane in these microorganisms, facilitating the penetration of antimicrobial compounds.

The antibacterial activity of honey is considered to result from the individual or synergistic effects of several factors, including its acidity, high osmotic pressure, enzymatically generated hydrogen peroxide (H_2O_2), and polyphenolic compounds. In addition, methyl syringate, reported as one of the abundant compounds in linden honey, has been suggested to contribute to its antibacterial activity. However, differences in antibacterial efficacy among honey samples may occur depending on their floral and geographical origins, highlighting the importance of botanical origin in determining the biological activity of linden honey[49].

4.3. Antiviral Activity

Kwon et al. investigated the antiviral activity of *T. amurensis* honey against influenza A virus using murine macrophages as an experimental model. The results showed that the honey could influence the innate immune response, indicating its possible relevance to the development of therapeutic approaches for influenza A infection. In addition to demonstrating the potential medicinal value of *T. amurensis* honey, the study also points to its possible economic significance through its prospective use in antiviral applications. Similarly, Marrassini et al. investigated the traditional use of *Tilia* × *viridis* in Europe and the United States, where it has been employed for the management of anxiety and respiratory disorders. Their study evaluated the phytochemical characteristics of an ethanol extract, with particular emphasis on its flavonoid constituents. The findings revealed considerable antiproliferative activity against lymphoma cells as well as marked antioxidant effects. These biological activities may partly explain the therapeutic relevance attributed to *Tilia* × *viridis* in traditional medicine. Taken together, these studies demonstrate the diverse medicinal potential of products derived from *Tilia* L., particularly the antiviral activity reported for *T. amurensis* honey and its possible contribution to future therapeutic applications [41,42].

4.4. Anti-inflammatory Activity

In a study investigating the anti-inflammatory effects and potential mechanisms of linden honey (LH), its effects were evaluated in LPS-treated macrophages and an acute lung injury (ALI) mouse model. The findings demonstrated that LH pretreatment significantly reduced NO production and suppressed the TLR4/NF-κB signaling pathway in macrophages. Furthermore, LH alleviated histopathological injury in lung tissues and decreased the levels of the proinflammatory cytokine TNF-α in both bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and serum of mice. These findings suggested that the protective effects of LH against lung dysfunction may involve suppression of the TLR4/NF-κB signaling axis. However, the specific bioactive components responsible for these protective effects were not characterized, which limited a complete understanding of the precise anti-inflammatory mechanism. Despite this limitation, the study provided evidence supporting the anti-inflammatory potential of LH and its possible application as a functional food ingredient or dietary intervention for inflammatory lung diseases. [43].

5. Conclusion

Linden (*Tilia* spp.) honey represents a botanically and phytochemically diverse natural product with promising biological and potential medical relevance. The botanical origin of linden honey is closely associated with *Tilia* species and can be evaluated through melissopalynological analysis, although the proportion of *Tilia* pollen may vary according to geographical and botanical conditions. While a pollen content above 30% has been used as a criterion for the identification of monofloral linden honey in some studies, this threshold should not be considered universally applicable.

The phytochemical profile of *Tilia* species includes flavonoids, phenolic compounds, organic acids, terpenoids, essential oil constituents, tannins, mucilage, and other secondary metabolites. These compounds may contribute to the biological properties associated with *Tilia*-derived products. Studies on linden honey have demonstrated notable antioxidant and antibacterial activities, while experimental evidence also indicates antiviral and anti-inflammatory potential. In particular, *Tilia amurensis* honey has been shown to modulate interferon-mediated responses against influenza A virus, whereas linden honey has demonstrated anti-inflammatory effects through suppression of the TLR4/NF-κB signaling pathway in cellular and animal models.

Overall, the available evidence suggests that linden honey and *Tilia*-derived compounds may have potential as functional food ingredients and as sources of bioactive substances with antioxidant, antimicrobial, antiviral, and anti-inflammatory properties. However, differences in *Tilia* species, geographical origin, pollen composition, chemical profile, and experimental conditions make direct comparison among studies difficult. Moreover, current evidence is predominantly based on physicochemical analyses, in vitro experiments, and animal models, while clinical evidence specifically evaluating the therapeutic effects of linden honey remains limited. Therefore, well-designed in vivo and clinical studies are needed to clarify the mechanisms of action, identify the compounds responsible for these effects, establish effective doses, and determine the potential therapeutic applications of linden honey.

6. References

1.Barnes, J. D., Percy, K. E., Paul, N. D., et al. The influence of UV-B radiation on the physicochemical nature of tobacco (Nicotiana tabacum L) leaf surfaces. Journal of Experimental Botany, 1996, 47: 99–109. https://doi.org/10.1002/ece3.10303

2. WFO, Tilia L. https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo4000038415 (cited 24 Nov 2023)

3. Oral, D. (2018). Tilia. In Ü. Akkemik (Ed.), Türkiyenin Dogal-Egzotik Agaç ve Çalıları (pp. 415–417). OGM Genel Müdürlü gü Yayınları.

4. Strelnikov BG, Gürdal B. Anatomy and micromorphology of Tilia species from Turkey and its taxonomic implication. Microsc Res Tech. 2024 Nov;87(11):2625-2635. doi: 10.1002/jemt.24634. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38923074.

5. Yes¸ilada, E., Bulut, G., Yüksel, P. I., & Güzelmeriç, E. (2020). Gümüs¸i Ihlamur (Tilia tomentosa Moench.) Çiçek Durumu Standardizasyonunda Kullanılan Farmakognozik Yöntemler. Türk Farmakope Dergisi, 5(1), 21–37.

6. Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi—Geçmis¸te ve Bugün. Nobel Tıp Kitapevleri.

7. Chua, L.S., Rahaman, N.L.A., Adnan, N.A., Eddie Tan, T.T., 2013. Antioxidant activity of three honey samples in relation with their biochemical components. J. Anal. Methods Chem. https://doi.org/10.1155/2013/313798.

8. Elbanna, K., Attalla, K., Elbadry, M., Abdeltawab, A., Gamal-Eldin, H., Fawzy Ramadan, M., 2014. Impact of floral sources and processing on the antimicrobial activities of different unifloral honeys. Asian Pacific J. Trop. Dis. 4, 194–200. https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60504-1.

9. Can, Z., Yildiz, O., Sahin, H., Akyuz Turumtay, E., Silici, S., Kolayli, S., 2015. An investigation of Turkish honeys: their physico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. Food Chem. 180, 133–141. https://doi.org/ 10.1016/j.foodchem.2015.02.024. Cardozo, L.F.M.F., Pedruzzi, L.M., Stenv

10. Louveaux, J., Maurizio, A., Vorwohl, G., 1978. Methods of melissopalynology. Bee World 59, 139–157. https://doi.org/10.1080/0005772X.1978.11097714.

11. Bulut, G., & Tuzlaci, E. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa-Turkey). Journal of Ethnopharmacology, 149(3), 633–647.

12. Manyi-Loh, C.E., Ndip, R.N., Clarke, A.M., 2011. Volatile compounds in honey: a review on their involvement in aroma, botanical origin determination and potential biomedical activities. Int. J. Mol. Sci. 12, 9514–9532. https://doi.org/ 10.3390/ijms12129514.

13. Alvarez-Suarez, J.M., Tulipani, S., Díaz, D., Estevez, Y., Romandini, S., Giampieri, F., Damiani, E., Astolfi, P., Bompadre, S., Battino, M., 2010. Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. Food Chem. Toxicol. 48, 2490–2499. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.06.021.

14. Iplant, Tilia L. https://www.iplant.cn/info/Tilia (cited 1989)

15. Forestry, Tilia L. https://forestry.com/ (cited 2024)

16. NCBI, Tilia L. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=64580 (cited 26 Nov 2010)

17. Machado AM, Miguel MG, Vilas-Boas M, Figueiredo AC. Honey Volatiles as a Fingerprint for Botanical Origin-A Review on their Occurrence on Monofloral Honeys. Molecules. 2020 Jan 16;25(2):374. doi: 10.3390/molecules25020374. PMID: 31963290; PMCID: PMC7024207.

18. Kurmanov, R. (2023). Lime tree honey resources in Eurasia. *Grana*, *62*(4), 277–290. https://doi.org/10.1080/00173134.2023.2263461

19. Yankova-Nikolova, A., Vlahova-Vangelova, D., Balev, D., Kolev, N., Dragoev, S., & Lowndes-Nikolova, B. (2025). Comparative Study of Bulgarian Linden Honey (*Tilia* sp.). *Foods (Basel, Switzerland)*, *14*(2), 175. https://doi.org/10.3390/foods14020175

20. Ioniță-Mîndrican, C. B., Ancuceanu, R., Dinu, M., Oprea, E., & Negrei, C. (2026). Melissopalynological and Physicochemical Analysis of Selected Honey Samples from Romania, Spain, Malaysia, and New Zealand. *Foods (Basel, Switzerland)*, *15*(9), 1517. https://doi.org/10.3390/foods15091517

21. Pospiech, M.; Jav ˚urková, Z.; Hrabec, P.; Cížková, H.; Tit˘era, D.; Štarha, P.; Ljasovská, S.; Kružík, V.; Podskalská, T.; Bedná˘r, J.; et al. ˘ Physico-Chemical and Melissopalynological Characterization of Czech Honey. Appl. Sci. 2021, 11, 4989.

22. rticle Origin Identification of Hungarian Honey Using Melissopalynology, Physicochemical Analysis, and Near Infrared Spectroscopy

23. Yes¸ilada, E., Bulut, G., Yüksel, P. I., & Güzelmeriç, E. (2020). Gümüs¸i Ihlamur (Tilia tomentosa Moench.) Çiçek Durumu Standardizasyonunda Kullanılan Farmakognozik Yöntemler. Türk Farmakope Dergisi, 5(1), 21–37.

24. Frezza, C., de Vita, D., Spinaci, G., et al. Secondary metabolites of Tilia tomentosa Moench inflorescences collected in Central Italy: chemotaxonomy relevance and phytochemical rationale of traditional use. Natural Product Research, 2020, 34: 1167–1174.

25. Szucs, Z., Cziaky, Z., Kiss-Szikszai, A., et al. Comparative metabolomics of Tilia platyphyllos Scop. bracts during phenological development. Phytochemistry, 2019, 167: 112084.

26. Pieczykolan, A., Pietrzak, W., Nowak, R., et al. Optimization of extraction conditions for determination of tiliroside in Tilia L. flowers using an LC-ESI-MS/MS method. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2019, 2019: 9052425.

27. Ieri, F., Innocenti, M., Possieri, L., et al. Phenolic composition of "bud extracts" of Ribes nigrum L., Rosa canina L. and Tilia tomentosa M. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015, 115: 1–9.

28. Fitsiou, I., Tzakou, O., Hancianu, M., & Poiata, A. (2007). Volatile constituents and antimicrobial activity of Tilia tomentosa Moench and Tilia cordata miller oils. Journal of Essential Oil Research, 19(2), 183–185.

29. Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi—Geçmis¸te ve Bugün. Nobel Tıp Kitapevler

30. Tornuk, F.; Karaman, S.; Ozturk, I.; Toker, O.S.; Tastemur, B.; Sagdic, O.; Dogan, M.; Kayacier, A. Quality characterization of artisanal and retail Turkish blossom honeys: Determination of physicochemical, microbiological, bioactive properties and aroma profile. Ind. Crops Prod. 2013, 46, 124–131.

31. Ku´s, P.M.; Szweda, P.; Jerkovi´c, I.; Tuberoso, C.I. Activity of Polish unifloral honeys against pathogenic bacteria and its correlation with colour, phenolic content, antioxidant capacity and other parameters. Lett. Appl. Microbiol. 2016, 62, 269–276.

32. Escuredo, O.; Míguez, M.; Fernández-González, M.; Seijo, M.C. Nutritional value and antioxidant activity of honeys produced in a European Atlantic area. Food Chem. 2013, 138, 851–856.

33. Mavric, E.; Wittmann, S.; Barth, G.; Henle, T. Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (Leptospermum scoparium) honeys from New Zealand. Mol. Nutr. Food Res. 2008, 52, 483–489.

34. EMA (European Medicines Agency). (2012). Assessment report on Tilia cordata Miller, Tilia platyphyllos Scop., Tilia vulgaris Heyne or their mixtures, flos.EMA/HMPC/337067/2011.

35. Interstate Standard 19792-2017; Natural Honey. Specifications. Standartinform: Moscow, Russia, 2017

36. K¸edzierska-Matysek, M.; Florek, M.; Wolanciuk, A.; Skałecki, P. Effect of freezing and room temperatures storage for 18 months on quality of raw rapeseed honey (Brassica napus). J. Food Sci. Technol. 2016, 53, 3349–3355.

37. Laolue, P.; Lerdsri, J. Development of square wave voltammetry method using working electrodes modified with nickel oxide and carbon black for determination of 5-hydroxymethylfurfural in honey. J. Food Compos. Anal. 2023, 124, 105699

38. Prior, R.L.; Wu, X.; Schaich, K. Standardized Methods for the Determination of Antioxidant Capacity and Phenolics in Foods and Dietary Supplements. J. Agric. Food Chem. 2005, 53, 4290–4302.

39. Bratosin, E. D., Tit, D. M., Purza, A. L., Pasca, M. B., Bungau, G. S., Marin, R. C., Radu, A. F., & Gitea, D. (2025). Exploratory Analysis of Phenolic Profiles and Antioxidant Capacity in Selected Romanian Monofloral Honeys: Influence of Botanical Origin and Acquisition Source. *Antioxidants*, *14*(10), 1248. https://doi.org/10.3390/antiox14101248

40. Sakač, M., Jovanov, P., Marić, A., Četojević-Simin, D., Novaković, A., Plavšić, D., Škrobot, D., & Kovač, R. (2022). Antioxidative, Antibacterial and Antiproliferative Properties of Honey Types from the Western Balkans. *Antioxidants*, *11*(6), 1120. https://doi.org/10.3390/antiox11061120

41. Marrassini, C., Anesini, C., Ferraro, G. HPLC fingerprint of a flower extract of Tilia × viridis and correlation with antiproliferative and antioxidant activity. Phytotherapy Research, 2011, 25: 1466–1471.

42. Kwon, E. B., Kim, Y. S., Han, S. M., et al. The protective effect of Tilia amurensis honey on influenza A virus infection through stimulation of interferon-mediated IFITM3 signaling. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 153: 113259.

43. Kim, G. M., Jeong, Y. R., He, M. T., Baek, K. W., Kim, J. H., Na, S. J., ... & Lee, A. Y. (2026). Anti-inflammatory role of linden (Tilia spp.) honey in LPS-induced RAW264. 7 cells and mouse model of acute lung injury. *Journal of Functional Foods*, *143*, 107384.

Presentation ID / Sunum No=5

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0667-2866

Çocukluk Çağı Şalazyonunda Çevresel Faktörlerin ve Mevsimsel Dağılımın Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Betül Dertsiz Kozan[1], Exp. Dr. Bahadır Utlu[2], Exp. Dr. Ahmet Duhan Özbay[3]

[1]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye
[2]Erzurum Şehir Hastanesi, Erzurum, Türkiye
[3]Özel Medicina Hastanesi, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Çocukluk çağında cerrahi tedavi gerektiren şalazyon olgularının epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak ve hava kirliliği parametreleri ile mevsimsel değişkenlerin şalazyon cerrahisi üzerine etkisini araştırmak. Materyal ve Metodlar: Ocak 2020-Aralık 2025 tarihleri arasında Göz Hastalıkları kliniğinde şalazyon nedeniyle küretaj uygulanan 18 yaş ve altındaki hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet ve ameliyat tarihleri hastane elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Aylık pediatrik şalazyon cerrahisi sayıları hesaplandı. Aynı döneme ait aylık ortalama PM2.5, PM10, SO_2, O_3, ultraviyole (UV) indeksi ve ortam sıcaklığı verileri T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı Ulusal Hava Kalitesi İzleme'den temin edildi. Pediatrik şalazyon cerrahisi ile çevresel parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Demografik veriler tanımlayıcı istatistiklerle sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Bulgular: Çalışmaya 607 pediatrik hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 13,4±4,5 yıl olup olguların 446'sı (%73,5) kız, 161'i (%26,5) erkekti. Olguların 13-18 yaş grubu 409 (%67,5) kişiydi. Cerrahi sayısı pandemi döneminde belirgin olarak düşük seyretmiş, 2022 yılı sonrasında ise belirgin artış göstermiştir. Aylık pediatrik şalazyon cerrahisi sayıları ile PM2.5, PM10, SO_2, O_3, UV indeksi ve sıcaklık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tüm $p>0,05$). Mevsimlere göre yapılan değerlendirmede pediatrik şalazyon cerrahisi sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Sonuç: Cerrahi gerektiren pediatrik şalazyon olguları özellikle adölesan yaş grubunda ve kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Buna karşın hava kirliliği parametreleri ve mevsimsel değişkenler ile pediatrik şalazyon cerrahisi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Pandemi döneminde cerrahi başvuru sayılarındaki belirgin azalma, sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlılıkların bu sonuç üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şalazyon, Hava Kirliliği, Mevsimsel Değişiklik, Pediatrik Oftalmoloji

Evaluation of Environmental Factors and Seasonal Distribution in Childhood Chalazion

Abstract

Objective:To investigate the epidemiological characteristics of pediatric patients requiring surgical treatment for chalazion and to evaluate the effects of air pollution parameters and seasonal variations on chalazion surgery. Materials and Methods:This retrospective study included patients aged 18 years or younger who underwent chalazion curettage at the Ophthalmology Department between January 2020 and December 2025.Patient age, sex, and dates of surgery were obtained from the hospital electronic medical record system.The monthly number of pediatric chalazion surgeries was calculated. Monthly mean concentrations of PM2.5,PM10,SO_2, O_3, ultraviolet(UV) index, and ambient temperature for the corresponding period were obtained from the National Air Quality Monitoring Network of the Republic of Türkiye Ministry of Environment, Urbanization and Climate Change.The association between the monthly number of pediatric chalazion surgeries and environmental parameters was evaluated using Spearman's correlation analysis.Demographic characteristics were summarized using descriptive statistics.A p-value <0.05 was considered statistically significant. Results:A total of 607 pediatric patients were included in the study.The mean age was 13.4±4.5 years. Of the patients, 446(73.5%) were female and 161(26.5%) were male. The majority of patients(409, 67.5%) were in the 13–18-year age group.The number of chalazion surgeries was markedly reduced during the COVID-19 pandemic and showed a substantial increase after 2022. No statistically significant correlations were found between the monthly number of pediatric chalazion surgeries and PM2.5, PM10, SO_2, O_3, UV index, or ambient temperature (all p>0.05).Similarly, no significant differences in the frequency of pediatric chalazion surgeries were observed among the seasons(p>0.05). Conclusion:Surgically treated pediatric chalazion was more common among adolescent patients and females. However, no significant association was identified between pediatric chalazion surgery and air pollution parameters or seasonal variations.The marked decline in the number of surgeries during the COVID-19 pandemic suggests that restricted access to healthcare services may have contributed to this finding.

Keywords: Chalazion, Air Pollution, Seasonal Variation, Pediatric Ophthalmology

Giriş

Şalazyon, meibomian bezlerinin kanal obstrüksiyonu ve buna bağlı kronik inflamasyon sonucunda gelişen, çocukluk çağında sık karşılaşılan göz kapağı lezyonlarından biridir. Pediatrik olgularda sıcak kompres ve kapak hijyeni gibi konservatif yaklaşımlar ilk basamak tedaviyi oluştururken, persistan veya tedaviye dirençli lezyonlarda intralezyonel steroid enjeksiyonu veya cerrahi küretaj gerekebilmektedir (1). Şalazyonun meibomian bez morfolojisi üzerinde kalıcı değişikliklerle ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (2).

Şalazyon gelişimi ve cerrahi gereksiniminde demografik özelliklerin yanı sıra blefarit, meibomian bez disfonksiyonu ve oküler yüzey hastalıkları gibi çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği gösterilmiştir (3,4). Özellikle pediatrik popülasyonda yaş, cinsiyet, coğrafi bölge ve mevsim ile cerrahi gereksinimi arasında ilişkiler bildirilmiştir (5).

Oküler yüzeyin dış ortamla doğrudan temas halinde olması çevresel kirleticilerin olası etkisini önemli hale getirmektedir. Partikül madde ve diğer hava kirleticilerinin oküler yüzeyde inflamasyon, oksidatif stres ve gözyaşı filmi bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca PM2.5 maruziyetinin meibomian bez epitelinde inflamasyon, duktal keratinizasyon ve bez kaybına yol açabileceğine ilişkin deneysel veriler bulunmaktadır (7). Uzun ve kısa dönem hava kirliliği maruziyetinin meibomian bez disfonksiyonu ve oküler yüzey değişiklikleriyle ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (8,9).

Bununla birlikte pediatrik yaş grubunda cerrahi gerektiren şalazyon olgularının hava kirliliği, sıcaklık ve mevsimsel değişkenlerle ilişkisine yönelik veriler sınırlıdır. Bu çalışmada cerrahi tedavi uygulanan pediatrik şalazyon olgularının epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi ve hava kirliliği parametreleri

(PM2.5), partikül madde (PM10), kükürt dioksit (SO_2), ozon (O_3), UV indeksi, sıcaklık ve mevsimsel değişikliklerin şalazyon cerrahisi sıklığı üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2020-Aralık 2025 tarihleri arasında Göz Hastalıkları Kliniğinde şalazyon nedeniyle küretaj uygulanan 18 yaş ve altındaki hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve ameliyat tarihleri hastane elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Çalışma dönemi boyunca aylık pediatrik şalazyon cerrahisi sayıları hesaplandı.

Aynı döneme ait aylık ortalama PM2.5, PM10, SO_2, O_3, UV indeksi ve ortam sıcaklığı verileri T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı Ulusal Hava Kalitesi İzleme verilerinden elde edildi.

Olgular ameliyat tarihlerine göre ilkbahar (Mart-Mayıs), yaz (Haziran-Ağustos), sonbahar (Eylül-Kasım) ve kış (Aralık-Şubat) olmak üzere dört mevsime ayrıldı.

Demografik veriler tanımlayıcı istatistiklerle değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Aylık pediatrik şalazyon cerrahisi sayıları ile PM2.5, PM10, SO_2, O_3, UV indeksi ve sıcaklık arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 607 pediatrik hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 13,4±4,5 yıl (min–maks: 0–18 yıl) idi. Olguların 446'sı (%73,5) kız, 161'i (%26,5) erkekti. Toplam 409 (%67,5) hasta 13–18 yaş grubunda yer almaktaydı.

Yıllara göre değerlendirildiğinde, 2020 yılında 29, 2021 yılında 44, 2022 yılında 158, 2023 yılında 139, 2024 yılında 112 ve 2025 yılında 125 pediatrik şalazyon cerrahisi gerçekleştirildi. Cerrahi sayılarının 2020 ve 2021 yıllarında düşük olduğu, 2022 yılında belirgin artış gösterdiği ve sonraki yıllarda daha dengeli seyrettiği görüldü **(Grafik 1).**

Mevsimsel değerlendirmede cerrahilerin 164'ü (%27,0) ilkbaharda, 149'u (%24,5) yaz aylarında, 139'u (%22,9) sonbaharda ve 155'i (%25,5) kış aylarında gerçekleştirildi. İlkbaharda sayısal olarak daha fazla cerrahi uygulanmasına rağmen mevsimler arasında pediatrik şalazyon cerrahisi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) **(Grafik 2).**

Aylık pediatrik şalazyon cerrahisi sayıları ile PM2.5, PM10, SO_2, O_3, UV indeksi ve ortam sıcaklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (tüm $p>0,05$). Böylece incelenen çevresel parametrelerin hiçbirinin çalışma dönemindeki aylık cerrahi sayılarındaki değişimle anlamlı ilişki göstermediği belirlendi.

Tartışma

Bu çalışmada altı yıllık dönemde cerrahi tedavi uygulanan 607 pediatrik şalazyon olgusu değerlendirilmiş ve olguların özellikle adölesan yaş grubunda ve kız çocuklarında yoğunlaştığı görülmüştür. Buna karşın hava kirliliği parametreleri, UV indeksi, sıcaklık ve mevsimsel değişiklikler ile pediatrik şalazyon cerrahisi sıklığı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda olguların %73,5'inin kız olması dikkat çekicidir. Yakın tarihli, 117.009 pediatrik oftalmik cerrahiyi içeren çok merkezli bir çalışmada da kız cinsiyetin şalazyon cerrahisi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve cerrahi yükünün kızlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Bununla birlikte geniş ölçekli başka bir çalışmada kadın cinsiyet şalazyon tanısı açısından risk faktörü iken, cerrahi eksizyon açısından erkek cinsiyetin daha yüksek olasılıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Bu farklılıklar çalışma popülasyonlarının yaş dağılımı ve cerrahi endikasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmamız yalnızca cerrahi uygulanan çocukları içerdiğinden, kız predominansı doğrudan kız çocuklarında şalazyon insidansının daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır.

Çalışmamızda PM2.5, PM10, SO_2 ve O_3 ile aylık pediatrik şalazyon cerrahisi sayıları arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Buna karşın mevcut literatürde hava kirliliğinin oküler yüzey üzerinde çeşitli olumsuz etkileri bildirilmiştir. Sistematik bir derlemede partikül madde maruziyetinin oküler yüzey inflamasyonu, oksidatif stres, kuru göz ve gözyaşı filmi bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir

(6). PM2.5'in meibomian bezlerinde duktal keratinizasyon, hücresel apoptoz ve inflamatuvar yanıtı artırabildiği deneysel olarak gösterilmiştir (7). Ayrıca klinik çalışmalarda uzun dönem hava kirliliği maruziyeti daha belirgin meibomian bez disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş (8), PM, O_3 ve diğer kirleticilerin gözyaşı filmi ve meibomian bez fonksiyonlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda anlamlı ilişkinin gösterilememesi, bireysel maruziyet yerine aylık ortalama çevresel verilerin kullanılması ve sonlanım noktası olarak şalazyon insidansı yerine cerrahi gerektiren olguların değerlendirilmesiyle ilişkili olabilir.

Sıcaklık açısından sonuçlarımız literatürdeki bazı verilerden farklılık göstermektedir. Yakın tarihli 20 yıllık büyük veri analizinde şalazyon insidansı ile aylık ortalama sıcaklık arasında güçlü pozitif korelasyon bildirilmiş ve daha yüksek sıcaklıklarda şalazyon prevalansının arttığı gösterilmiştir (10). Buna karşılık çalışmamızda sıcaklık ile pediatrik şalazyon cerrahisi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Buradaki önemli fark, söz konusu çalışmanın genel popülasyondaki şalazyon insidansını değerlendirmesi, bizim çalışmamızın ise yalnızca 18 yaş ve altında cerrahi tedavi gerektiren olguları içermesidir.

Mevsimsellik açısından da literatür ile farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çin'de gerçekleştirilen geniş pediatrik çalışmada sonbahar ve kış aylarında şalazyon cerrahisi olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Bizim serimizde ise cerrahilerin %27,0'ı ilkbahar, %24,5'i yaz, %22,9'u sonbahar ve %25,5'i kış aylarında gerçekleştirilmiş ve mevsimler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu farklılıklar coğrafi ve iklimsel özelliklerin yanı sıra hasta popülasyonu, sağlık hizmetlerine erişim ve cerrahi yaklaşım farklılıklarıyla ilişkili olabilir.

Cerrahi sayılarının 2020 ve 2021 yıllarında belirgin olarak düşük olması da dikkat çekicidir. Bu dönem COVID-19 pandemisi ile örtüşmektedir. Elektif sağlık hizmetlerinin kısıtlanması, hastane başvurularının ertelenmesi ve cerrahi hizmetlerdeki değişiklikler bu azalmanın olası nedenleri arasında değerlendirilebilir. Bununla birlikte sağlık hizmetine erişim bu çalışmada doğrudan değerlendirilmediğinden bu gözlem nedensel bir ilişki olarak yorumlanmamalıdır.

Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması, çevresel maruziyetlerin bireysel düzeyde değil aylık ortalamalar üzerinden değerlendirilmesi ve yalnızca cerrahi tedavi uygulanan olguların dahil edilmesi temel kısıtlılıklardır. Bu nedenle sonuçlarımız genel pediatrik şalazyon insidansından ziyade cerrahi gerektiren pediatrik şalazyon yükü açısından değerlendirilmelidir. Buna karşılık altı yıllık dönemi kapsaması ve 607 pediatrik cerrahi olgunun birden fazla çevresel parametre ile birlikte değerlendirilmesi çalışmanın güçlü yönleridir.

Sonuç

Cerrahi tedavi gerektiren pediatrik şalazyon olgularının özellikle adölesan yaş grubunda ve kız çocuklarında yoğunlaştığı görülmüştür. Buna karşın PM2.5, PM10, SO_2, O_3, UV indeksi, sıcaklık ve mevsimsel değişiklikler ile pediatrik şalazyon cerrahisi sıklığı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bulgularımız, incelenen çevresel faktörlerin cerrahi gerektiren pediatrik şalazyon yükünü tek başına açıklamadığını düşündürmektedir. Bireysel çevresel maruziyetlerin yanı sıra meibomian bez disfonksiyonu, blefarit ve diğer klinik risk faktörlerini birlikte değerlendiren prospektif çalışmalar bu ilişkinin daha iyi ortaya konmasına katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Kornhauser T, Elhusseiny AM, Pemberton JD. Management strategies for chalazia in pediatric patients: a scoping review. Eur J Ophthalmol. 2025;35(4):1481-1494. doi:10.1177/11206721251330146. PMID: 40156262.
2. Jiang J, Yang X, Du F, Zheng W, Yang Y. The impact of chalazion after treatment on the morphology of the meibomian glands in children: an observational study. Medicine (Baltimore). 2026;105(19):e48806. doi:10.1097/MD.0000000000048806. PMID: 42116414.
3. Kim DH, Briceño CA, McGeehan B, VanderBeek BL. Risk factors for chalazion diagnosis and subsequent surgical excision. Ophthalmic Epidemiol. 2024;31(1):84-90. doi:10.1080/09286586.2023.2199838. PMID: 37032590.

4. Evans J, Vo KBH, Schmitt M. Chalazion: racial risk factors for formation, recurrence, and surgical intervention. Can J Ophthalmol**.** 2022;57(4):242-246. doi:10.1016/j.jcjo.2021.04.023. PMID: 34062122.

5. Liu C, Wang X, Feng G, Zhang C, Li L, Jiang J. Epidemiology and associated factors of childhood chalazion in China: a seven-year, hospital-based, multicenter, cross-sectional study. J Pediatr (Rio J**).** 2026;102(4):101556. doi:10.1016/j.jped.2026.101556. PMID: 42150611.

6. Iqbal S, Ramini A, Kaja S. Impact of particulate matter and air pollution on ocular surface disease: a systematic review of preclinical and clinical evidence. Ocul Surf. 2025;35:100-116. doi:10.1016/j.jtos.2024.12.003. PMID: 39672270.

7. Chen X, Ren Y, Zheng T, Cheng H, Shen Y, Liu Y, Ke M. The effect of airborne particulate matter 2.5 (PM2.5) on meibomian gland. Exp Eye Res**.** 2024;245:109956. doi:10.1016/j.exer.2024.109956. PMID: 38849003.

8. Hao R, Wan Y, Zhao L, Liu Y, Sun M, Dong J, et al. The effects of short-term and long-term air pollution exposure on meibomian gland dysfunction. Sci Rep. 2022;12(1):6710. doi:10.1038/s41598-022-10527-y. PMID: 35468976.

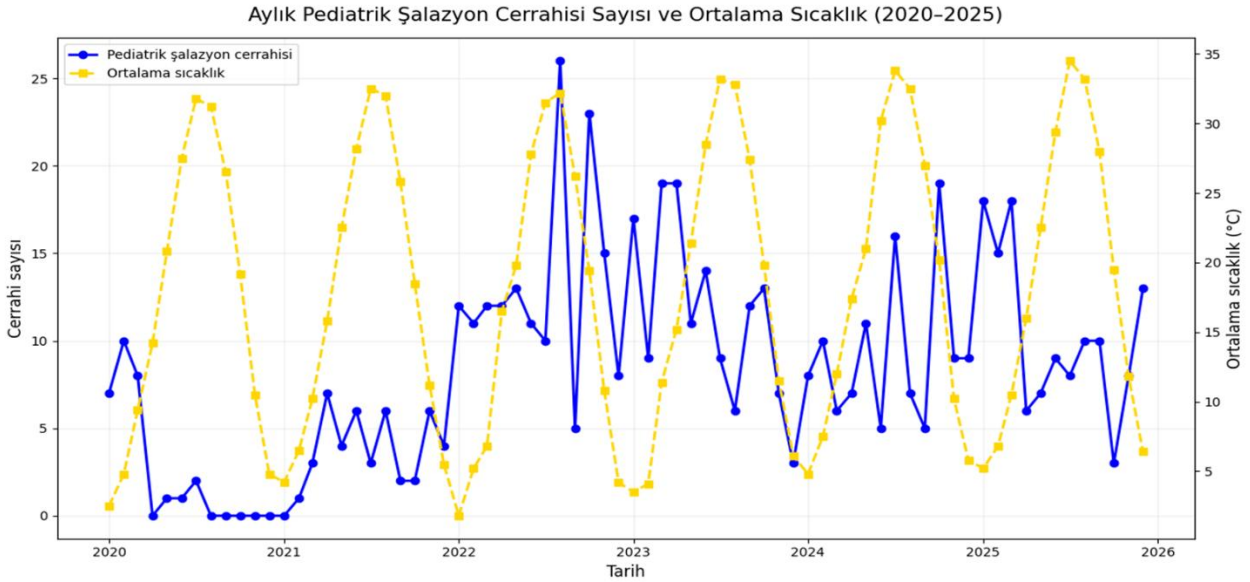
9. Hao R, Zhang M, Zhao L, Liu Y, Sun M, Dong J, et al. Impact of air pollution on the ocular surface and tear cytokine levels: a multicenter prospective cohort study. Front Med (Lausanne). 2022;9:909330. doi:10.3389/fmed.2022.909330. PMID: 35872759.

10. Giladi Y, Tiosano A, Ben Artsi E. Twenty years of chalazion, big data analysis. Orbit. 2026 May 25:1-8. doi:10.1080/01676830.2026.2651956. PMID: 42178961.

Grafik 1.Yıllara göre şalazyon cerrahi sayısı



Grafik 2. Mevsimlere göre sıcaklık şalazyon cerrahi sayısı değişimi



Not: Mevsimler arasında pediatrik şalazyon cerrahisi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)

Presentation ID / Sunum No=15

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3321-3718

Rüptüre Ektopik Gebelikte NLR, PLR ve SII'nin Tanısal Değeri

Asst. Prof. Dr. Ramazan Bülbül[1]

[1]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
*Corresponding author: Ramazan BÜLBÜL

Özet

Amaç: Bu çalışmada ektopik gebelik tanısında nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksinin (SII) tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mayıs 2022-Mayıs 2026 tarihleri arasında cerrahi tedavi uygulanan 83 tubal ektopik gebelik olgusu ile 95 sağlıklı gebe retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Ameliyat öncesi hemogram değerlerinden NLR, PLR ve SII hesaplanmış, tanısal performans ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Bulgular: NLR, PLR ve SII değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.017$, $p<0.001$). SII en yüksek eğri altı alanına (AUC=0.77) ve duyarlılığa (%86.0) sahipken, NLR orta düzeyde tanısal performans göstermiştir (AUC=0.62). Sonuç: NLR, PLR ve SII ektopik gebelik tanısında düşük maliyetli, tamamlayıcı belirteçler olarak değerlendirilebilir; ancak tek başına tanı koydurucu değildirler.

Anahtar Kelimeler: Ektopik Gebelik, İnflamasyon, Biyobelirteç, NLR, SII

Diagnostic Value of NLR, PLR, and SII in Ruptured Ectopic Pregnancy

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammatory index (SII) in the diagnosis of ectopic pregnancy. Materials and Methods: 83 cases of tubal ectopic pregnancy that underwent surgical treatment at Aksaray Training and Research Hospital between May 2022 and May 2026 were retrospectively compared with 95 healthy pregnant women. NLR, PLR, and SII were calculated from preoperative hemogram values, and diagnostic performance was evaluated using ROC analysis. Results: NLR, PLR, and SII values were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($p=0.011$, $p=0.017$, $p<0.001$, respectively). SII had the highest area under the curve (AUC=0.77) and sensitivity (86.0%), while NLR showed moderate diagnostic performance (AUC=0.62). Conclusion: NLR, PLR, and SII can be considered low-cost, complementary markers in the diagnosis of ectopic pregnancy; however, they are not diagnostic on their own.

Keywords: Ectopic Pregnancy, Inflammation, Biomarker, NLR, SII

Giriş

Ektopik gebelik, döllenmiş yumurtanın uterin kavite dışına yerleşmesiyle karakterize, tubal rüptür ve hemorajik şok gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen bir klinik durumdur[1,2]. Ultrasonografi ve seri β-hCG ölçümleri tanıda temel araçlar olmakla birlikte, erken gebelik haftalarında ayırt edici güçleri sınırlı kalabilmektedir. Bu nedenle, rutin hemogramdan türetilen sistemik inflamasyon indeksleri, ek maliyet gerektirmeyen tamamlayıcı belirteçler olarak araştırılmaktadır[4,6,7].

Ektopik gebelik patofizyolojisinde tubal hasar, pelvik enfeksiyon öyküsü ve subklinik kronik inflamasyonun rolü giderek daha fazla vurgulanmakta, trofoblastik dokunun tetiklediği lokal immün yanıtın sistemik dolaşıma yansıdığı ileri sürülmektedir[3,5]. Bu çalışmada, NLR, PLR ve SII'nin ektopik gebelik ayırıcı tanısındaki tanısal değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif olgu-kontrol çalışması, Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın doğum kliniğinde Mayıs 2022-Mayıs 2026 tarihleri arasında yürütülmüştür. Cerrahi endikasyonla opere edilen 83 tubal ektopik gebelik olgusu çalışma grubunu, yaş ve gestasyonel hafta açısından benzer 95 sağlıklı gebe ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Ameliyat öncesi tam kan sayımından nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri kaydedilmiş; NLR (nötrofil/lenfosit), PLR (trombosit/lenfosit) ve SII ([nötrofil×trombosit]/lenfosit) hesaplanmıştır. Enfeksiyon, malignite, kronik hematolojik-nefrolojik-romatolojik hastalık öyküsü olan veya tıbbi tedavi ile izlenen olgular dışlanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, tanısal performans değerlendirmesinde ROC analizi ve Youden J indeksi kullanılmıştır.

Bulgular

Gruplar arasında yaş ve parite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. NLR, PLR ve SII değerleri ektopik gebelik grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 1). NLR medyan değeri hasta grubunda 4.1 (1.9-7.2), kontrol grubunda 3.08 (1.9-5.1) olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p:0.011). SII değerleri hasta grubunda 986.1 (598.4-1709.2), kontrol grubunda 798.6 (497.1-1102.8) olup en yüksek anlamlılığa sahipti (p<0.001).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının NLR, PLR ve SII değerleri

Parametre	Kontrol (n=95) Medyan (25P-75P)	Ektopik Gebelik (n=83) Medyan (25P-75P)	p değeri
NLR	3.08 (1.9-5.1)	4.1 (1.9-7.2)	0.011
PLR	123.6 (95.1-161.4)	132.2 (112.4-164.3)	0.017
SII	798.6 (497.1-1102.8)	986.1 (598.4-1709.2)	<0.001

ROC analizinde SII için >731.6 kesim değerinde duyarlılık %86.0, özgüllük %52.4 (AUC=0.77) saptanmıştır. NLR için >2.3 kesim değerinde duyarlılık %67.2, özgüllük %38.9, NPV %64.7 (AUC=0.62) bulunmuştur. PLR için ≤133.6 kesim değerinde duyarlılık %45.3, özgüllük %35.1 (AUC=0.46.6) elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. NLR, PLR ve SII'nin tanısal performans karşılaştırması

İndeks	Kesim Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (%95 GA)	p değeri
NLR	>2.3	67.2	38.9	34.9	64.7	0.62 (0.55-0.70)	0.024
PLR	≤128.6	45.3	35.1	25.9	46.6	0.54 (0.48-0.59)	0.086
SII	>731.6	86.0	52.4	61.1.4	90.6	0.77 (0.62-0.86)	<0.001

Tartışma

Bulgularımız, ektopik gebelikte sistemik inflamatuar aktivasyonun rutin hemogram parametreleri üzerinden dolaylı olarak izlenebildiğini desteklemektedir. SII'nin yüksek duyarlılığı ve NPV değeri, bu parametrenin ektopik gebeliği dışlamada faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde literatürde SII'nin tedavi yaklaşımının belirlenmesinde ve rüptür riskinin öngörülmesinde katkı sağlayabileceği bildirilmiştir[8,9]; SIRI'nin ise erken gebelik kaybını öngörmede değerli olabileceği ileri sürülmüştür[10]. Bununla birlikte, çalışmamızda elde edilen AUC değerlerinin en yüksek düzeyde olması, bu indekslerin tek başına tanı koydurucu etkili olabileceğini ancak mevcut görüntüleme ve biyokimyasal yöntemlere destekleyici araçlar olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç

NLR, PLR ve SII değerleri ektopik gebelik hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir tamamlayıcı belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Bulgularımızın çok merkezli, prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Chong KY, de Waard L, Oza M, van Wely M, ve ark. Ectopic Pregnancy. Nat Rev Dis Primers. 2024;10:94.

2. Tonick S, Conageski C. Ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2022;49:537-49.

3. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. Lancet. 2005;366:583-91.

4. Bilir C, Soysal C, Biyik I, ve ark. The relationship between hemogram based inflammatory indices and prognosis in ectopic pregnancy cases treated with methotrexate. Sci Rep. 2025;15:23114.

5. Marcinkowski KA, Mehta V, Mercier R, ve ark. Pelvic inflammatory disease in pregnancy: a systematic review focusing on perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol MFM. 2022;4:100643.

6. Genç ŞÖ, Erdal H. Are pan-immune-inflammation value, systemic inflammatory response index and other hematologic inflammatory indexes clinically useful to predict first-trimester pregnancy loss. Ann Clin Anal Med. 2023;14:473-7.

7. Zhang D, Zeng Y, Sun B, ve ark. Inflammatory indices-Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-during pregnancy and associations with gestational diabetes mellitus. J Inflamm Res. 2024;17:6521-32.

8. Sarikaya S, Uysal E, Günenç O. Can the systemic immune inflammation index predict the treatment of ectopic pregnancy? Arch Obstet Gynecol. 2023;4:28-33.

9. Dinc K, Issın G. Novel marker to predict rupture risk in tubal ectopic pregnancies: the systemic immune-inflammation index. Ginekologia Polska. 2023;94:320-5.

10. Çallıoğlu N, Gül DK, Arslan İÖ, ve ark. Inflammatory markers in systemic immune-inflammatory index and inflammatory response index to predict early pregnancy loss. Saudi Med J. 2024;45:808.

Presentation ID / Sunum No=19

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9956-1788

CVVHDF Uygulanan Yoğun Bakım Hastalarında Hemogram İndekslerinin Erken Değişimi Mortalitenin Bir Belirteci midir? Retrospektif Çalışma

Hasan Şenay

Konya Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği (Reanimasyon-1 Yoğun Bakım Ünitesi), Konya, Türkiye
Sorumlu yazar: Hasan Şenay · drhasansenay@gmail.com

Özet

Amaç: Sistemik inflamasyonun hemogram temelli belirteçleri — nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) — birçok kritik hastalık tablosunda prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) uygulanan ağır kritik hastalarda bu indekslerin hastane içi mortaliteyi öngörme gücü; laktat-albümin oranı (LAR) ve klasik ağırlık skorları (SOFA, APACHE II) ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Gereç ve Yöntem: CVVHDF uygulanan 78 erişkin yoğun bakım hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Başvuru hemogramından inflamatuar indeksler hesaplandı. Ölen ve sağ kalan gruplar Mann-Whitney U ve ki-kare testleriyle karşılaştırıldı; ayırt edici güç ROC analizi (AUC) ile, bağımsız öngördürücüler çok değişkenli lojistik regresyonla değerlendirildi. Bulgular: Hastaların %69,2'si (54/78) eksitus oldu. Kompozit indekslerin hiçbiri (SII, PLR, MLR, SIRI) iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (tüm p>0,30; AUC 0,52–0,57). İnflamatuar indeksler içinde yalnızca NLR sinyal taşıdı: sürekli değişken olarak anlamlı değilken (medyan 10,2'ye karşı 6,9; p=0,169), ≥6,08 kesim değerinde dikotomize edildiğinde mortalite %78'e karşı %50 idi (Fisher p=0,026). Kontrol hemogramında NLR, ölenlerde anlamlı olarak daha yüksekti (9,8'e karşı 5,5; AUC 0,66; p=0,041) ve yükselen NLR seyri ölümü işaret etme eğilimindeydi (ΔNLR +0,64'e karşı −0,47; p=0,074). LAR, laktat ve albümin anlamlı değildi. Böbrek belirteçleri en güçlü laboratuvar öngördürücüleriydi (BUN AUC 0,74, p=0,004; kreatinin AUC 0,67, p=0,037). Çok değişkenli modelde yalnızca BUN bağımsız öngördürücü olarak kaldı (düzeltilmiş OR 3,19; %95 GA 1,21–8,44; p=0,019). SOFA ve APACHE II grupları kusursuz ayırdı (örtüşme yok), bu durum yorumlanırken dikkate alınmalıdır. Sonuç: Kritik hastalığın en ağır ucunu temsil eden CVVHDF popülasyonunda, daha hafif tablolarda yararlı olduğu bildirilen kompozit hemogram indeksleri ayırt edici güçlerini yitirmektedir. Tek bir başvuru NLR'si sınırlı bilgi sunarken, NLR'nin dinamik seyri ve böbrek belirteçleri prognostik açıdan daha anlamlıdır. Bu hasta grubunda tek ölçümlük inflamatuar indekslere dayanılmamalı, seri NLR izlemi tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil-lenfosit oranı; sistemik immün-inflamasyon indeksi; sürekli renal replasman tedavisi; yoğun bakım; mortalite; sepsis.

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izlenen kritik hastalarda sık görülen ve mortaliteyle güçlü ilişkili bir komplikasyondur [7]. Bu hastaların önemli bir bölümünde renal replasman tedavisi gerekli hale gelir; hemodinamik açıdan kararsız hastalarda sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) tercih edilen yöntemdir. CVVHDF gereksinimi, çoğunlukla çoklu organ yetmezliği ve ağır sistemik inflamasyon (sıklıkla sepsis kaynaklı [8]) zemininde ortaya çıktığından, bu hasta grubunda mortalite oranları oldukça yüksektir.

Sistemik inflamatuar yanıtın yatak başında, ucuz ve tekrarlanabilir biçimde değerlendirilmesi, prognoz öngörüsü açısından çekici bir hedeftir. Tam kan sayımından türetilen indeksler — özellikle nötrofil/lenfosit oranı (NLR) [1], trombosit/lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) [2] ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) [9] — sepsis, onkolojik hastalıklar ve kardiyovasküler durumlar başta olmak üzere geniş bir yelpazede prognostik belirteç olarak öne çıkmıştır. Bu indeksler, doğuştan gelen inflamatuar aktivasyon (nötrofili, monositoz) ile adaptif bağışıklığın baskılanması (stresle ilişkili lenfopeni) arasındaki dengeyi tek bir sayıda özetler; benzer şekilde eritrosit dağılım genişliği (RDW) gibi diğer hemogram temelli indekslerin de kritik hastalarda mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [3]. Sepsis ve akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda NLR [1], PLR [4] ve SII'nin [11] mortalite ile ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte bulgular tutarsızdır; örneğin sürekli renal replasman tedavisi gerektiren septik akut böbrek hasarı hastalarında yüksek NLR'nin beklenenin aksine daha iyi prognozla ilişkilendirildiği de bildirilmiştir [10]. Ayrıca laktat-albümin oranı (LAR) ve kan üre azotu (BUN) gibi metabolik/renal belirteçlerin de kritik hastalarda mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [12,13].

Ne var ki bu belirteçlerin büyük kısmı, hastalık ağırlığı açısından heterojen ya da daha hafif popülasyonlarda doğrulanmıştır. Hastalığın en ağır ucunda — yani organ desteği gerektiren hastalarda — aynı belirteçlerin ayırt edici gücünü koruyup korumadığı belirsizdir. Kuramsal olarak, mortalitenin zaten çok yüksek olduğu ve hemen tüm hastalarda belirgin inflamasyon bulunan bir grupta, bu indekslerin bir "tavan etkisi" nedeniyle ayrımı zayıflayabilir.

Bu çalışmanın amacı, CVVHDF uygulanan erişkin kritik hastalarda hemogram temelli inflamatuar indekslerin hastane içi mortaliteyi öngörme gücünü; laktat-albümin oranı (LAR) ve yerleşik ağırlık skorları (SOFA [6], APACHE II [5]) ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu

Bu tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasına, 01/01/2021-01/01/2026 döneminde Konya Şehir Hastanesi Reanimasyon-1 Yoğun Bakım Ünitesi'nde CVVHDF uygulanan ardışık erişkin hastalar (≥18 yaş) dahil edildi. Verilerin eksik olduğu ve 18 yaşından küçük hastalar dışlandı. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Toplantı Sayısı: 09, Karar No: 2026/065, Tarih: 21.05.2026).

Veri toplama ve değişkenler

Demografik özellikler, tanı/endikasyon, SOFA ve APACHE II skorları, başvurudaki arteriyel laktat ve serum albümin değerleri, BUN ve kreatinin, CVVHDF süresi, YBÜ yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresi kaydedildi. Tam kan sayımı parametreleri, biri başvuruda (1. ölçüm) ve biri takipte (2. ölçüm) olmak üzere iki ayrı ölçümden elde edildi.

İnflamatuar indeksler başvuru hemogramından şu şekilde hesaplandı: NLR = nötrofil/lenfosit [1]; PLR = trombosit/lenfosit; MLR = monosit/lenfosit; SII = (trombosit × nötrofil)/lenfosit [2]; SIRI = (nötrofil × monosit)/lenfosit [9]. Laktat-albümin oranı, laktat (mmol/L) değerinin albümin (g/dL) değerine bölünmesiyle elde edildi [12]. NLR'nin dinamik davranışını değerlendirmek için takip ölçümünden NLR (NLR_2) ve iki ölçüm arasındaki değişim ($\Delta NLR = NLR_2 - NLR$) hesaplandı. Birincil sonlanım hastane içi mortalite (eksitus) idi.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi; veriler dağılıma göre ortalama ± standart sapma ya da medyan [çeyrekler arası aralık, ÇAA] olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U veya bağımsız örneklem t-testi ile; kategorik değişkenler ki-kare ya da Fisher kesin testi ile yapıldı. Belirteçlerin mortaliteyi ayırt etme gücü ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi; %95 güven aralıkları DeLong yöntemiyle hesaplandı. Optimal kesim değerleri Youden indeksiyle belirlendi. Bağımsız öngördürücüleri saptamak için çok değişkenli lojistik regresyon kuruldu; sürekli değişkenler için odds oranları 1 standart sapmalık artış başına bildirildi. $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Analizler Python 3 (scipy, statsmodels, scikit-learn) ile yapıldı.

BULGULAR

Kohort özellikleri

Çalışmaya 78 erişkin hasta alındı (medyan yaş 67 [57–75]; %59 erkek). En sık endikasyon sepsis idi (%60). Medyan CVVHDF süresi 3 gün, YBÜ yatış süresi 10 gün, mekanik ventilasyon süresi 7,5 gün idi. Toplam 54 hasta (%69,2) eksitus oldu. Demografik ve klinik özellikler ile mortaliteye göre karşılaştırmalar Tablo 1'de sunulmuştur.

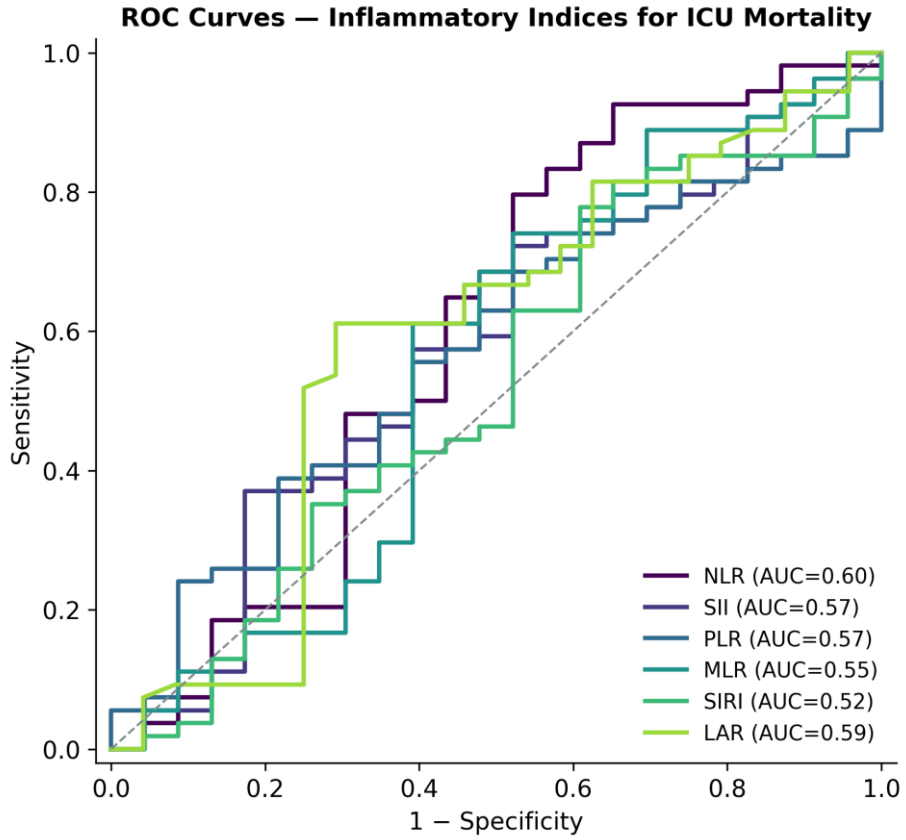
Değişken	Tüm hastalar (n=78)	Ölen (n=54)	Sağ kalan (n=24)	p
Yaş, yıl	67 [57–75]	69,5 [57–75]	61,7 ± 19,4	0,519
Erkek, n (%)	46 (59,0)	30 (55,6)	16 (66,7)	0,502
Sepsis, n (%)	47 (60,3)	35 (64,8)	12 (50,0)	0,439*
SOFA	11 [8–14]	14 [11–15]	4 [3–7]	<0,001
APACHE II	27 [19–32]	30,4 ± 4,5	14 [11–17]	<0,001
Laktat, mmol/L	4,3 [2,3–8,2]	4,8 [2,5–8,2]	3,3 [1,8–6,8]	0,211
Albümin, g/dL	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,5	0,781
LAR	1,6 [0,8–2,9]	2,1 [1,0–2,9]	1,2 [0,8–2,7]	0,217
BUN, mg/dL	58 [31–86]	65 [41–91]	32 [26–54]	0,004
Kreatinin, mg/dL	2,7 [1,6–3,7]	2,8 [1,7–4,0]	2,1 ± 1,4	0,037
Lenfosit, $\times 10^3/\mu L$	0,8 [0,4–1,7]	0,7 [0,4–1,5]	1,2 [0,6–2,2]	0,140
NLR	9,5 [5,1–16,8]	10,2 [6,3–16,2]	6,9 [2,3–20,8]	0,169
PLR	162 [75–264]	164 [86–375]	131 [67–192]	0,353
MLR	0,5 [0,3–0,9]	0,6 [0,3–0,8]	0,4 [0,2–1,0]	0,459
SII	1489 [345–2447]	1557 [532–2610]	1154 [331–2113]	0,336
SIRI	4,1 [1,5–8,9]	4,0 [1,9–8,7]	4,3 [1,1–7,6]	0,743

CVVHDF süresi, gün	3 [2–6]	3,5 [2–6]	2,5 [2–4,5]	0,132
YBÜ süresi, gün	9,5 [3–18]	10 [3–19]	8 [4–12]	0,290

*Tablo 1. Mortaliteye göre demografik ve klinik özellikler. Veriler medyan [ÇAA] veya ortalama ± SS olarak verilmiştir. *Tanı grupları için genel p değeri.*

İnflamatuar indekslerin ayırt edici gücü

Başvuru hemogramından hesaplanan kompozit inflamatuar indekslerin hiçbiri ölen ve sağ kalan gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (Tablo 1). ROC analizinde tüm inflamatuar indekslerin ayırt edici gücü düşüktü; en yüksek AUC değeri NLR'ye aitti (0,60), bunu LAR (0,59), SII ve PLR (0,57) izledi (Şekil 1). Buna karşın böbrek belirteçleri belirgin biçimde daha iyi ayrım sağladı (BUN AUC 0,74; kreatinin AUC 0,67 — Tablo 2).



Şekil 1. İnflamatuar indekslerin ve LAR'ın hastane içi mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrileri. NLR en yüksek AUC değerine sahiptir; kompozit indekslerin tümü zayıf ayrım göstermektedir.

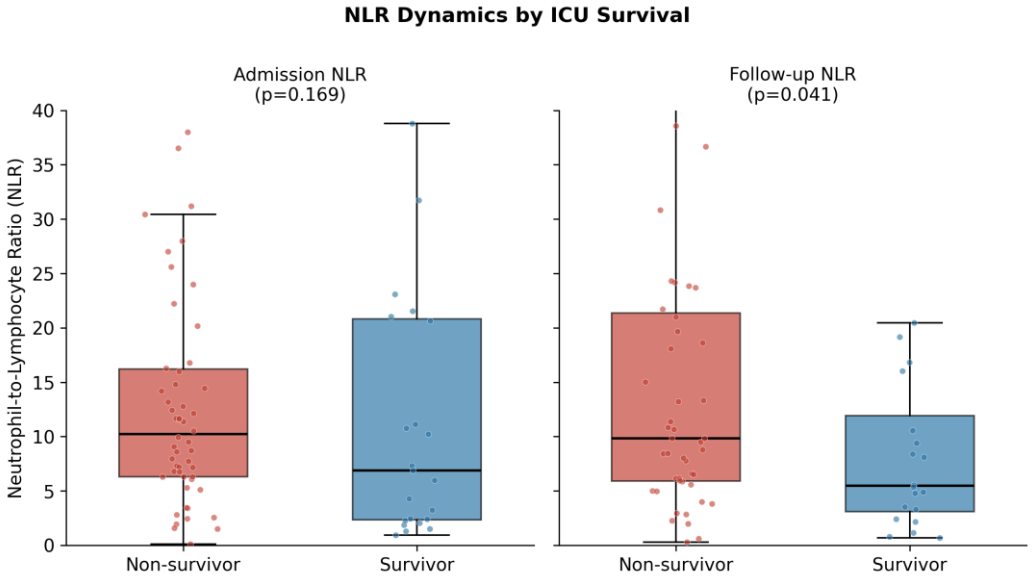
Belirteç	AUC (%95 GA)	Kesim değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p
NLR	0,60 (0,44–0,76)	≥ 6,08	0,80	0,48	0,169
LAR	0,59 (0,44–0,74)	≥ 1,62	0,61	0,71	0,217
SII	0,57 (0,43–0,72)	≥ 644	0,72	0,48	0,336
PLR	0,57 (0,43–0,71)	≥ 227	0,39	0,78	0,353

MLR	0,55 (0,40–0,71)	≥ 0,50	0,61	0,61	0,459
SIRI	0,52 (0,38–0,67)	≥ 1,74	0,78	0,39	0,743
Kreatinin	0,67 (0,51–0,82)	≥ 2,76	0,54	0,77	0,037
NLR (kontrol ölçüm)	0,66 (—)	—	—	—	0,041
BUN	0,74 (—)	—	—	—	0,004

Tablo 2. Mortalite öngörüsünde belirteçlerin ROC analizi. Kesim değerleri Youden indeksiyle belirlenmiştir. Kreatinin satırı, metinde bildirilen AUC/p değerleriyle uyumlu olacak şekilde bu tam metin için ayrıca hesaplanmıştır.

NLR'nin dinamik davranışı

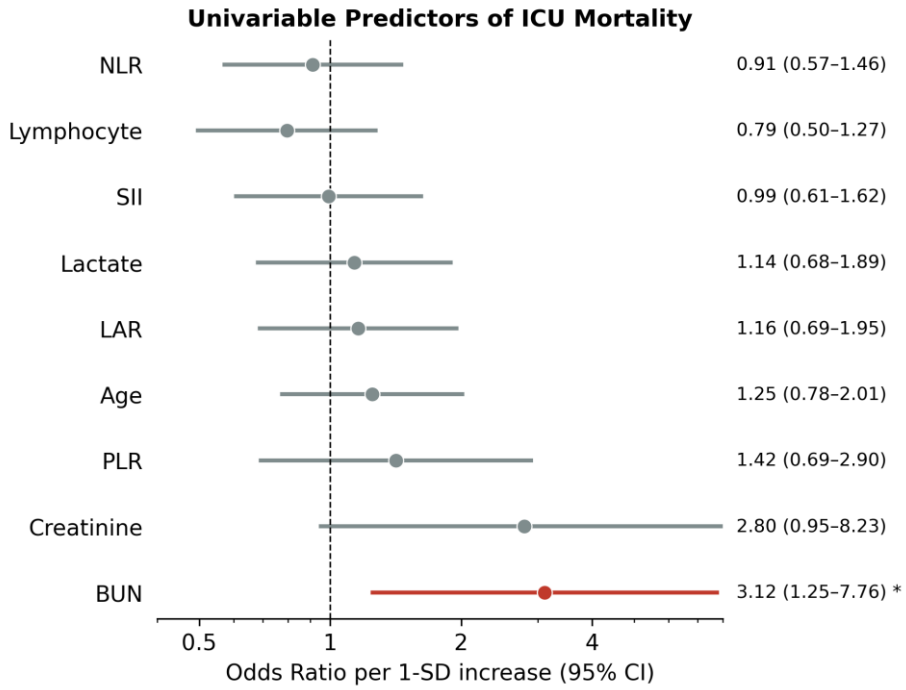
NLR sürekli değişken olarak anlamlı olmasa da, ≥6,08 kesim değerinde dikotomize edildiğinde belirgin bir mortalite farkı ortaya çıktı: yüksek NLR grubunda mortalite %78 iken düşük grupta %50 idi (Fisher p=0,026; Şekil 4). Daha çarpıcı biçimde, takip hemogramındaki NLR ölenlerde anlamlı olarak daha yüksekti (9,8'e karşı 5,5; p=0,041) ve iki ölçüm arasındaki seyir gruplar arasında ayrıştı: sağ kalanlarda NLR azalma eğilimindeyken (ΔNLR −0,47) ölenlerde artma eğilimindeydi (ΔNLR +0,64; p=0,074) (Şekil 2). Bu bulgular, tek bir başvuru değerinden çok NLR'nin zaman içindeki değişiminin prognostik bilgi taşıdığını düşündürmektedir.



Şekil 2. Sağkalıma göre NLR dinamiği. Başvuruda gruplar arası fark anlamlı değilken (p=0,169), takip ölçümünde ölenlerde belirgin yükseklik görülmektedir (p=0,041).

Tek ve çok değişkenli analiz

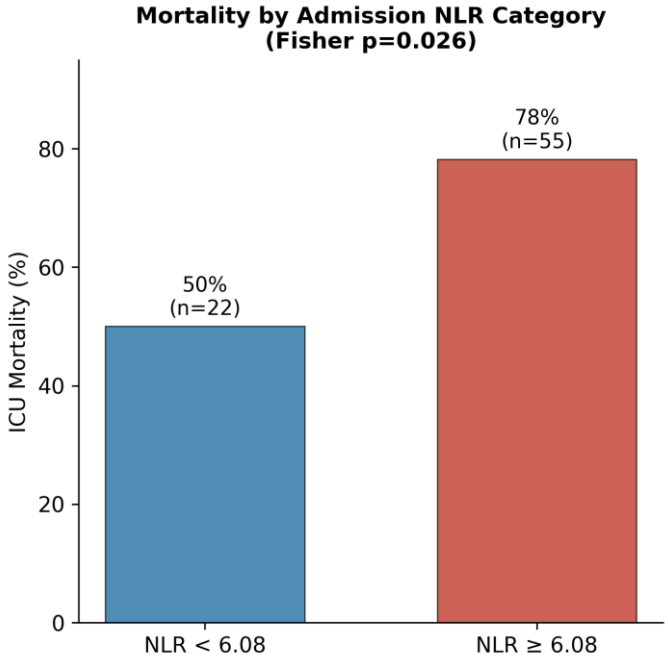
Tek değişkenli analizde mortaliteyle anlamlı ilişkili tek sürekli belirteç BUN idi (1 SS artış başına OR 3,12; %95 GA 1,25–7,76; p=0,015); kreatinin sınırda kaldı (OR 2,80; p=0,062). İnflamatuar indekslerin hiçbiri tek değişkenli analizde anlamlı değildi (Şekil 3). Yaş, NLR, BUN ve laktatı içeren çok değişkenli lojistik regresyon modelinde yalnızca BUN bağımsız öngördürücü olarak kaldı (düzeltilmiş OR 3,19; %95 GA 1,21–8,44; p=0,019; Tablo 3).



Şekil 3. Mortalitenin tek değişkenli öngördürücüleri (1 SS artış başına odds oranı). Yalnızca BUN istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (*).

Değişken	**Düzeltilmiş OR (%95 GA)**	**p**
BUN (SS başına)	3,19 (1,21–8,44)	0,019
Yaş (SS başına)	0,82 (0,45–1,49)	0,506
Laktat (SS başına)	1,10 (0,59–2,07)	0,762
NLR (SS başına)	0,99 (0,49–2,00)	0,967

Tablo 3. Mortalite için çok değişkenli lojistik regresyon (n=70; olay=54; psödo-R^2=0,11).



Şekil 4. Başvuru NLR kategorisine göre yoğun bakım mortalitesi. NLR ≥6,08 olan hastalarda mortalite belirgin biçimde yüksektir (Fisher p=0,026).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, CVVHDF uygulanan ağır kritik hastalarda hemogram temelli inflamatuar indekslerin mortalite öngörüsündeki rolünü inceledik. Temel bulgumuz, daha hafif veya heterojen popülasyonlarda prognostik değer taşıdığı bildirilen kompozit indekslerin (SII, PLR, MLR, SIRI) bu hasta grubunda ayırt edici güçlerini yitirdiğidir. İnflamatuar indeksler içinde yalnızca NLR — özellikle dinamik seyri — anlamlı bilgi sundu; en güçlü laboratuvar öngördürücüsü ise böbrek belirteçleri, bağımsız öngördürücü ise BUN oldu.

Bu "tavan etkisi" biyolojik açıdan tutarlıdır. Çalışmamızda mortalite %69 gibi çok yüksek bir düzeydeydi ve hemen tüm hastalarda belirgin inflamasyon (yüksek NLR ve SII medyanları) ve lenfopeni mevcuttu. Tüm hastalar zaten ağır inflamatuar yük taşıdığında, bu yükün derecesini ölçen tek seferlik indekslerin ölecek ve sağ kalacak hastaları ayırması beklenemez. Nitekim sağ kalan hastalarda da NLR ve SII değerleri yüksekti; bu da indekslerin "kritik hasta" tanısı için duyarlı, ancak en ağır grupta sonlanım ayrımı için özgül olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, PLR'nin akut böbrek hasarı hastalarında U-şeklinde, SII'nin sepsis hastalarında J-şeklinde doğrusal olmayan bir mortalite ilişkisi gösterdiğini bildiren önceki çalışmalarla [4,11] birlikte değerlendirildiğinde, bu indekslerin en ağır hasta gruplarında basit medyan karşılaştırmasıyla ayırt edici gücünü kaybedebileceğine işaret etmektedir.

NLR'nin dinamik davranışına ilişkin bulgularımız klinik açıdan önemlidir. Başvuru NLR'si tek başına zayıf bir belirteçken, takip NLR'sinin anlamlı ayrım sağlaması ve sağ kalanlarda NLR'nin gerilerken ölenlerde yükselmesi, prognostik bilginin mutlak değerden çok eğilimde (trendde) saklı olduğunu düşündürür. Bu, inflamatuar yanıtın çözülmesinin (lenfosit toparlanması, nötrofili gerilemesi) iyileşmeyi yansıttığı, kalıcı veya kötüleşen yanıtın ise kötü gidişi işaret ettiği yönündeki kavramla uyumludur [1]. İlginç biçimde, CRRT gerektiren septik akut böbrek hasarı hastalarında yüksek NLR'nin daha iyi prognozla ilişkilendirildiği de bildirilmiştir [10]; bu belirgin çelişki, NLR'nin CRRT popülasyonundaki davranışının ölçüm zamanlamasına ve hastalık evresine göre farklılaşabileceğini düşündürmektedir. Pratik çıkarım, tek ölçümlük bir NLR değerine dayanmak yerine seri NLR izleminin tercih edilmesidir.

Böbrek belirteçlerinin (BUN, kreatinin) en güçlü laboratuvar öngördürücüleri olması, CVVHDF kohortunda beklenen bir bulgudur ve renal/metabolik bozukluğun şiddetinin sonlanımla yakından ilişkili olduğunu yansıtır [13]. BUN'un bağımsız öngördürücü olarak öne çıkması, üremik yükün yalnızca böbrek fonksiyonunu değil, genel katabolik durumu ve doku perfüzyonunu da yansıtan

bütünleşik bir belirteç olmasıyla açıklanabilir. Buna karşın LAR'ın bu kohortta anlamlı bulunmaması, LAR'ın daha heterojen kritik hasta popülasyonlarında mortaliteyle ilişkili bulunduğu bildirilen önceki çalışmalarla [12] kısmen çelişmektedir; bu fark, CVVHDF hastalarının laktat ve albümin düzeylerinin ekstrakorporeal tedavi ve sürekli sıvı/asit-baz desteği nedeniyle daha karmaşık biçimde etkilenmesiyle ilişkili olabilir.

SOFA ve APACHE II skorlarının grupları kusursuz ayırması (örtüşme olmaması) dikkatle yorumlanmalıdır. Gerçek prospektif kohortlarda bu skorların mortalite için AUC değeri tipik olarak 0,75–0,85 aralığındadır [5,6]; kusursuz ayrım, skorların klinik gidişat netleştikten sonra ya da sonlanım bilgisi mevcutken kaydedilmiş olabileceğini düşündürür. Bu olası döngüsellik nedeniyle, ağırlık skorlarını objektif laboratuvar belirteçleriyle doğrudan AUC karşılaştırmasına ve çok değişkenli modele dahil etmedik; bulgu, şeffaflık amacıyla sunulmuştur.

Kısıtlılıklar. Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli tasarımı, görece küçük örneklemi (özellikle 24 sağ kalan hasta) ve buna bağlı sınırlı istatistiksel güç başlıca kısıtlılıklardır; gözlenen AUC değerlerinin güven aralıkları 0,50'yi içermektedir, dolayısıyla zayıf bir gerçek etkinin saptanamamış olması olasıdır. Bazı laboratuvar değişkenlerinde eksik veri mevcuttu. Sonlanım hastane içi mortalite ile sınırlıydı; uzun dönem sağkalım değerlendirilmedi. Bulguların daha büyük, çok merkezli ve prospektif kohortlarda, ardışık NLR ölçümleriyle doğrulanması gerekir.

SONUÇ

CVVHDF uygulanan ağır kritik hastalarda, tek ölçümlük hemogram temelli kompozit inflamatuar indeksler (SII, PLR, MLR, SIRI) mortaliteyi öngörmede yetersizdir. İnflamatuar indeksler içinde yalnızca NLR — ve özellikle onun dinamik seyri — sınırlı prognostik değer taşır; böbrek belirteçleri ise daha güçlü öngördürücülerdir. Bu hasta grubunda tek seferlik inflamatuar indekslere dayanmak yerine, seri NLR izlemi ve renal/metabolik belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi önerilir.

BEYANLAR

Etik onay: Çalışma KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Toplantı Sayısı: 09, Karar No: 2026/065, Tarih: 21.05.2026). Etik kurul kararında çalışma "CVVHDF Alan Yoğun Bakım Hastalarında Hemogram İndekslerinin Erken Değişimi Mortalitenin Güçlü Bir Belirteci midir? Retrospektif Gözlemsel Çalışma" başlığıyla, sorumlu araştırmacı Uzm. Dr. Hasan Şenay olarak kayıtlıdır.

Çıkar çatışması: Yazar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansman: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar katkıları: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması, verilerin analizi ve makalenin yazımı Hasan Şenay tarafından gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122(7):474-488.

2. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, Zhang X, Wang WM, Qiu SJ, Zhou J, Fan J. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20(23):6212-6222.

3. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. Crit Care Med. 2011;39(8):1913-1921.

4. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF, Zheng MH, Shi HY, Zhou Y, Pan JY. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. Crit Care. 2017;21(1):238.

5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-829.

6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-710.

7. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-184.

8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.

9. Wu W, Zhang Y, Zhang Y, Qu X, Zhang Z, Zhang R. Association Between the Systemic Inflammation Response Index and Severity of Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. J Inflamm Res. 2025;18:4471-4480.

10. Lee J, Song J, Kim SG, Yun D, Kang MW, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Han SS, Kim YC. Mortality associated with the neutrophil-lymphocyte ratio in septic acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. Kidney Res Clin Pract. 2024;43(3):337-347.

11. Jiang D, Bian T, Shen Y, Huang Z. Association between admission systemic immune-inflammation index and mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study based on MIMIC-IV database. Clin Exp Med. 2023;23(7):3641-3650.

12. Mu Y, Lou F, Feng G, Huang M. Lactate to albumin ratio predicts one year mortality in ICU patients receiving invasive mechanical ventilation. Sci Rep. 2026;16:5590.

13. Gui S, Zou Z, He X. Association between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio and 28-day mortality in acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy. Sci Rep. 2025;16:1478.

Presentation ID / Sunum No=22

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0006-1324-5623

Acute Clinical Deterioration Following External Ventricular Drainage: A Neurosurgery-Focused Algorithmic Approach

Turan Kandemir[1], Eray Horoz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi University, Department of Neurosurgery, Eskişehir, Türkiye

Abstract

Objective: External ventricular drainage (EVD) is a commonly used invasive intervention for the management of acute hydrocephalus and elevated intracranial pressure. However, acute neurological deterioration following EVD placement is a critical event that requires prompt evaluation and is often attributable to potentially reversible causes. This study aimed to review the principal causes of neurological deterioration after EVD placement in light of the current literature and to present a practical decision-making algorithm for neurosurgical practice. Methods: A narrative literature review was conducted in PubMed and other relevant databases between May 1 and 8, 2026, using the keywords "external ventricular drain," "neurological deterioration," and "ventriculostomy complications." The consensus recommendations of the Neurocritical Care Society, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines on ventriculitis, and current guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage were reviewed. Selected reviews of EVD management and studies of infection-reduction strategies were also evaluated. Results: The principal causes of neurological deterioration after EVD placement identified in the literature were mechanical problems, cerebrospinal fluid overdrainage, hemorrhagic complications, infection, and systemic or intensive care unit-related factors. Standardized care protocols and systematic assessment are critical for the early recognition of complications. Conclusion: Neurological deterioration after EVD placement requires a multidisciplinary approach. A practical neurosurgical algorithm developed from the available literature may expedite clinical decision-making and facilitate the early management of complications.

Keywords: external ventricular drainage, neurological deterioration, ventriculostomy, hydrocephalus, algorithm

Introduction

External ventricular drainage (EVD) is a widely used invasive monitoring and therapeutic modality for intracranial pressure control and cerebrospinal fluid (CSF) diversion in conditions such as acute hydrocephalus, intraventricular hemorrhage, traumatic brain injury, and aneurysmal subarachnoid hemorrhage.[1,3] Although EVD placement has become a routine procedure in contemporary neurocritical care, postprocedural complications remain an important cause of morbidity.[1,4]

Acute neurological deterioration after EVD placement remains a substantial diagnostic challenge. Its causes span a broad etiological spectrum, ranging from straightforward mechanical problems such as catheter obstruction to serious complications such as new intracranial hemorrhage or infection.[1,4]

Although EVD complication rates and risk factors for infection have been examined extensively, neurosurgery-focused algorithms that facilitate rapid decision-making in the intensive care unit remain limited.[1,4]

Current guidelines generally focus on technical recommendations but do not present, within a practical framework, the cognitive decision steps that a neurosurgeon should follow during acute neurological deterioration.[1,3] This review therefore synthesizes current guidelines and literature from a neurosurgical perspective and proposes a practical clinical decision-making algorithm for neurological deterioration following EVD placement.

Methods

This study was designed as a narrative literature review. A literature search, primarily in PubMed, was conducted between May 1 and 8, 2026, using the terms "external ventricular drain," "ventriculostomy," "neurological deterioration," and "EVD complications." The consensus recommendations of the Neurocritical Care Society,[1] the IDSA guidelines for infection management,[2] and the current guideline for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[3] served as the principal framework. Selected reviews and studies addressing EVD management, infection-prevention strategies, and drainage and weaning approaches were evaluated; the underlying mechanisms were classified; and an algorithm for neurosurgical decision-making was developed.[4–10]

Mechanisms of Neurological Deterioration After EVD Placement

Mechanical Causes

Catheter obstruction, malposition, or dysfunction of the drainage system may produce abrupt changes in CSF flow and lead to neurological deterioration. Early assessment of EVD function is essential for prompt intervention and is emphasized in consensus documents as an initial step in the evaluation of neurological deterioration.[1] A common clinical pitfall is proceeding to advanced imaging or treatment before mechanical causes have been excluded. Rapid assessment of the EVD system should therefore be the first step in an algorithmic approach.[1,4]



Figure 1. EVD catheter tip within an intraventricular hematoma, with associated drainage dysfunction.

CSF Overdrainage

Incorrect adjustment of the drainage level may result in ventricular collapse, subdural collections, or intracranial hypotension syndromes. CSF overdrainage may contribute to clinical deterioration, particularly in patients with subarachnoid hemorrhage, and drainage and weaning strategies may influence clinical outcomes.[3,9,10] In the intensive care unit, an incorrectly set drainage height or changes in patient position can markedly alter the rate of CSF drainage; confirming the drainage level is therefore a critical bedside checkpoint.[1,3]

Hemorrhagic Complications

Catheter tract hemorrhage or rebleeding related to the underlying pathology is an important cause of deterioration after EVD placement. Although most tract hemorrhages are asymptomatic, neurological decline has been reported.[4] An increased risk should be considered in patients with coagulopathy or in those receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy.[1,4]

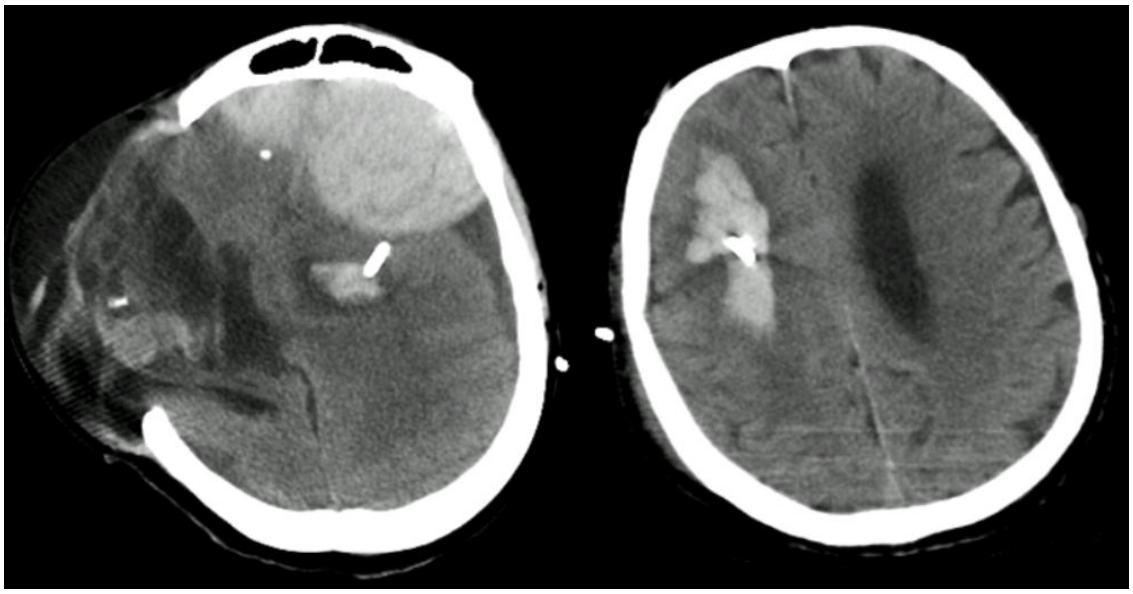


Figure 2. Post-EVD epidural hematoma.

Figure 3. Post-EVD intraparenchymal hematoma.

Infection

EVD-associated ventriculitis and meningitis may cause neurological deterioration, particularly later in the clinical course. IDSA guidelines recommend avoiding unnecessary catheter manipulation and implementing standardized care protocols.[2] Evidence suggests that antibiotic- or antimicrobial-impregnated EVDs and standardized care bundles may reduce infection rates.[6,8] Accordingly, infection prevention is as important as diagnostic evaluation when infection is suspected.[2,7,8]

Systemic and Intensive Care Unit-Related Factors

Systemic conditions such as sedative exposure, electrolyte disturbances, hypoxia, and hypotension may mimic or obscure true neurological deterioration. A comprehensive assessment is therefore required when evaluating neurological changes.[1] In the intensive care unit, the neurological examination should be interpreted in conjunction with the depth of sedation and hemodynamic parameters.[1]

Practical Neurosurgical Decision-Making Algorithm

The following approach is proposed for acute neurological deterioration after EVD placement:

- Immediate clinical assessment: change in Glasgow Coma Scale score, pupillary examination, and vital signs
- EVD system assessment: drainage level, catheter patency, CSF flow, and integrity of the drainage system
- Urgent neuroimaging: cranial computed tomography to exclude new hemorrhage, progression of hydrocephalus, ventricular collapse, or a subdural collection
- Assessment of systemic factors: electrolytes, oxygenation and ventilation, sedation, and hemodynamic status
- Targeted intervention: catheter revision or repositioning, adjustment of drainage settings, treatment of infection, and/or surgical intervention as indicated

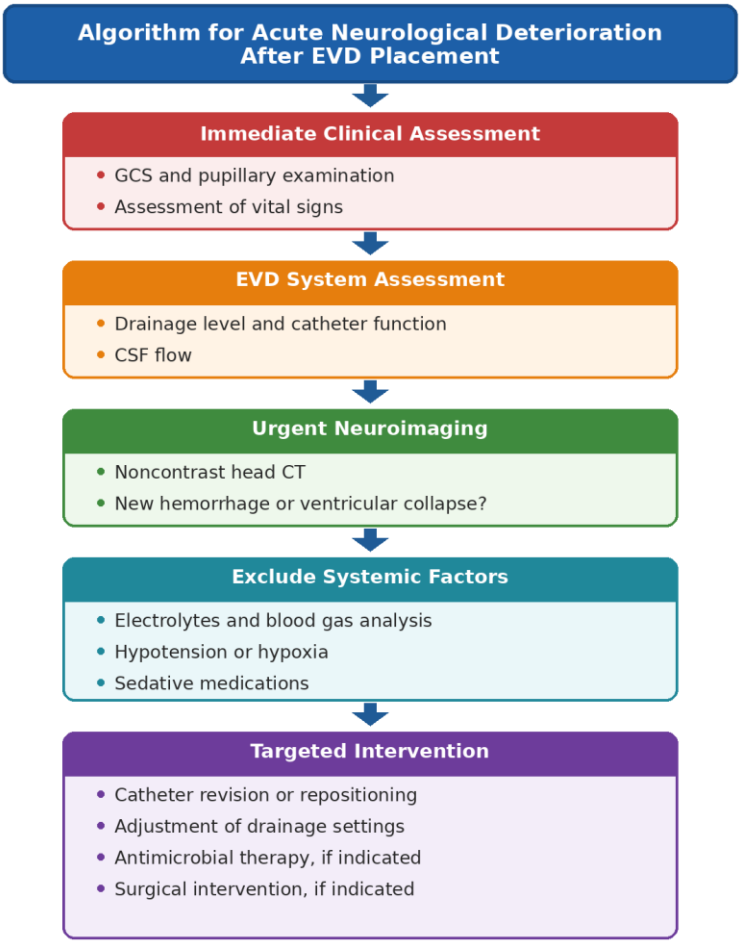


Figure 4. Algorithm for acute neurological deterioration after EVD placement.

Clinical Pearls for Neurosurgeons

- CSF overdrainage, particularly in the setting of subarachnoid hemorrhage, may be mistaken for vasospasm or progression of the underlying disease; assessment of the EVD level and cranial CT should therefore not be delayed.[3,9,10]
- Sedation may obscure the neurological examination; when deterioration is suspected, the depth of sedation and ventilatory parameters should be assessed concurrently.[1]

- Small changes in catheter height may influence the clinical course; a bedside checklist is valuable for reducing complications.[1,8]
- Unnecessary CSF sampling and catheter manipulation may increase the risk of infection.[2,7,8]

Why Is a Cognitive Algorithm Needed for EVD-Associated Deterioration?

Neurological deterioration after EVD placement is multifactorial, whereas guidelines predominantly focus on technical aspects of management.[1,3] Because decisions in intensive care are made under substantial time pressure, neurosurgeons need tools that support rapid and systematic reasoning. Failure to recognize reversible causes, such as mechanical catheter problems, CSF overdrainage, or the effects of sedation, may lead to diagnostic delays and unnecessary invasive interventions.[1,4] Cognitive algorithms developed from a neurosurgical perspective may enhance patient safety by directing attention first to reversible and correctable causes. Rather than replacing established guidelines, this approach aims to translate guideline recommendations into a decision-making framework adapted to intensive care practice.[1,8]

Discussion

Neurological deterioration after EVD placement is often multifactorial and requires prompt assessment. The Neurocritical Care Society consensus recommendations emphasize that standardized insertion and maintenance protocols may reduce complication rates.[1] The IDSA guideline similarly highlights avoidance of unnecessary manipulation, systematic diagnostic and therapeutic evaluation, and appropriate device management in EVD-associated ventriculitis or meningitis.[2] Nevertheless, the management of neurological deterioration in the intensive care unit is often not guided by a standardized algorithm and remains dependent on clinician experience.

From a neurosurgical perspective, the initial response to acute neurological deterioration should not consist solely of ordering neuroimaging; mechanical causes should be excluded rapidly and concurrently.[1,4] Early recognition of reversible causes such as EVD dysfunction or CSF overdrainage may allow rapid correction of the clinical deterioration.[1,3] Evidence increasingly supports standardized protocols and care bundles for infection prevention.[7,8] The proposed algorithm is intended to provide a practical cognitive framework that translates existing guideline recommendations into clinical decision-making. In multidisciplinary intensive care settings, it may establish a shared language between neurosurgical and critical care teams, reduce diagnostic delays, and improve patient safety.[1,8]

Limitations

This study is a narrative literature review rather than a systematic review and includes no patient cohort. The proposed algorithm represents a clinical framework that requires validation in prospective studies.

Conclusion

Neurological deterioration after EVD placement is a complex condition that requires early recognition and a systematic approach. The neurosurgical decision-making algorithm developed from the current literature may facilitate rapid assessment and targeted treatment planning in clinical practice.

References

1. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al. The insertion and management of external ventricular drains: an evidence-based consensus statement: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):61-81. doi:10.1007/s12028-015-0224-8

2. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(6):e34-e65. doi:10.1093/cid/ciw861
3. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 guideline for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023;54(7):e314-e370. doi:10.1161/STR.0000000000000436
4. Chung DY, Olson DM, John S, et al. Evidence-based management of external ventricular drains. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(12):94. doi:10.1007/s11910-019-1009-9
5. Camacho EF, Boszczowski I, Basso M, et al. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. *Infection.* 2011;39(1):47-51. doi:10.1007/s15010-010-0073-5
6. Root BK, Barrena BG, Mackenzie TA, Bauer DF. Antibiotic-impregnated external ventricular drains: meta and cost analysis. *World Neurosurg.* 2016;86:306-315. doi:10.1016/j.wneu.2015.09.032
7. Sheppard JP, Ong V, Lagman C, et al. Systemic antimicrobial prophylaxis and antimicrobial-coated external ventricular drain catheters for preventing ventriculostomy-related infections: a meta-analysis of 5242 cases. *Neurosurgery.* 2020;86(1):19-29. doi:10.1093/neuros/nyy522
8. Walek KW, Leary OP, Sastry RA, Asaad WF, Walsh JM, Mermel LA. Decreasing external ventricular drain infection rates in the neurocritical care unit: 12-year longitudinal experience at a single institution. *World Neurosurg.* 2021;150:e89-e101. doi:10.1016/j.wneu.2021.02.087
9. Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg.* 2004;100(2):225-229. doi:10.3171/jns.2004.100.2.0225
10. Rao SS, Chung DY, Wolcott Z, et al. Intermittent CSF drainage and rapid EVD weaning approach after subarachnoid hemorrhage: association with fewer VP shunts and shorter length of stay. *J Neurosurg.* 2020;132(5):1583-1588. doi:10.3171/2019.1.JNS182702

Presentation ID / Sunum No=43

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4731-6937

Larsen Sendromlu Pediatrik Hastada Servikal Omurga Hareketi Kısıtlanarak Supraglottik Havayolu ile Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Sinan Değirmencioğlu[1], Uzm. Dr. Ali Sevgili[2]

[1] Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya Şehir Hastanesi, Konya, Türkiye
[2] Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Şanlıurfa Bozova Mehmet-Enver Yıldırım Devlet Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Larsen sendromu; karakteristik kraniyofasiyal görünüm, çoklu eklem dislokasyonları ve vertebral anomalilerle seyreden nadir bir bağ dokusu hastalığıdır. Servikal omurga instabilitesi, laringotrakeal anomaliler, zor havayolu ve pozisyonlandırmaya bağlı nörolojik yaralanma riski anestezi yönetimini güçleştirebilir. Bu olguda, servikal hareketleri kısıtlı Larsen sendromlu bir adölesanda supraglottik havayolu kullanılarak gerçekleştirilen genel anestezi yönetiminin sunulması amaçlandı. Olgu: Larsen sendromu tanılı, 14 yaşında, 45 kg ağırlığında ve 140 cm boyundaki ASA II erkek hasta, sağ pes planovalgus düzeltme cerrahisi için değerlendirildi. Fizik muayenede basık burun kökü, hipertelorizm, belirgin alın, yassı yüz, mikrognati, düzensiz ağız-diş yapısı, Mallampati sınıf III havayolu ve kısıtlı servikal fleksiyon-ekstansiyon saptandı. Görüntülemelerde servikal lordozda düzleşme, çok seviyeli parsiyel vertebral füzyon, C4-5 disk aralığında konjenital daralma ve posterior eleman füzyonu ile torakolomber skolyoz ve çok seviyeli segmentasyon anomalileri mevcuttu. Videolaringoskop, fleksibl bronkoskop ve alternatif havayolu araçları hazırlandı. Anestezi indüksiyonu intravenöz 130 mg propofol ve 45 µg fentanil ile gerçekleştirildi; kas gevşetici kullanılmadı. Kolay maske ventilasyonunun ardından servikal omurga nötral pozisyonda tutuldu ve ikinci bir anestezist tarafından manuel baş-boyun stabilizasyonu sağlanarak 3 numara i-gel yerleştirildi. Anestezi 1 minimum alveoler konsantrasyonda sevofluran ve ortalama 0,04 µg/kg/dk remifentanil infüzyonuyla sürdürüldü. Volüm kontrollü ventilasyon sırasında klinik olarak anlamlı havayolu kaçağı, obstrüksiyon veya ventilasyon güçlüğü gelişmedi. Cerrahi ve anestezi süreleri sırasıyla 117 ve 147 dakika olup perioperatif komplikasyon gözlenmedi. Hasta postanestezik bakım ünitesinde 45 dakika izlendi ve modifiye Aldrete skoru 9 olduğunda servise gönderildi. Olgunun bilimsel sunumu için ebeveynden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Sonuç: Servikal vertebra anomalileri bulunan Larsen sendromlu hastalarda havayolu planı, servikal hareketi en aza indirecek şekilde bireyselleştirilmelidir. Aspirasyon riski düşük ve uygun seçilmiş hastalarda supraglottik havayolu kullanımı, laringoskopi ve servikal ekstansiyon gereksinimini azaltan uygulanabilir bir seçenek olabilir.

Anahtar kelimeler: Larsen sendromu, pediatrik anestezi, servikal omurga, supraglottik havayolu, i-gel

Giriş

Larsen sendromu; ilk kez çoklu konjenital eklem dislokasyonları ve karakteristik yüz görünümüyle tanımlanan, genetik ve fenotipik açıdan heterojen, nadir bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalarda basık

burun kökü, hipertelorizm, belirgin alın ve yassı yüz görünümüne; kalça, diz ve dirsek dislokasyonları, ayak deformiteleri ve vertebral segmentasyon anomalileri eşlik edebilir. Hastalığın otozomal dominant formları çoğunlukla FLNB genindeki varyantlarla ilişkilendirilmektedir.[1,4,14]

Larsen sendromunun anestezik önemi yalnızca kraniyofasiyal ve ortopedik deformitelerden kaynaklanmamaktadır. Laringomalazi, trakeomalazi, bronkomalazi, subglottik darlık, servikal vertebra hipoplazisi, servikal kifoz veya instabilite, kifoskolyoza bağlı solunum rezervinde azalma ve doğuştan kardiyak anomaliler perioperatif riski artırabilir. Bu hastalarda preoperatif değerlendirme; havayolu ile birlikte solunum, kardiyovasküler, nörolojik ve kas-iskelet sistemlerini kapsamalıdır.[2,4,6,7]

Bu olgu sunumunda çok seviyeli servikal vertebra füzyonu ve kısıtlı boyun hareketleri bulunan Larsen sendromlu bir adölesanda, sağ pes planovalgus düzeltme cerrahisi sırasında servikal omurga hareketi sınırlandırılarak uygulanan supraglottik havayolu temelli genel anestezi yönetimi sunulmuştur.

Olgu Sunumu

On dört yaş bir aylık, 45 kg ağırlığında ve 140 cm boyundaki erkek hasta, sağ pes planovalgus nedeniyle elektif düzeltme cerrahisi planlanarak anesteziyoloji polikliniğinde değerlendirildi. Vücut kitle indeksi 22,96 kg/m² olarak hesaplandı. Hastanın genetik incelemesinde FLNB geninde homozigot varyant saptanmış ve Haziran 2020'de Larsen sendromu tanısı konulmuştu. Anne ve baba arasında akraba evliliği bulunmaktaydı. Olgunun ve anonimleştirilmiş klinik görüntülerinin yayımlanması için ebeveynden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hastanın özgeçmişinde bilateral işitme kaybı ve konjenital otoskleroz bulunmaktaydı. Beş yaşından itibaren işitme cihazı kullanıyordu. Boy kısalığı nedeniyle çocuk endokrinolojisi tarafından takip edilmiş ve daha önce uygulanan büyüme hormonu uyarı testinin normal olduğu bildirilmişti. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeniyle metilfenidat kullanıyordu. Çocukluk döneminde astım ve inhaler tedavi öyküsü bulunmasına karşın güncel solunum yakınması veya aktif inhaler kullanımı yoktu. Stridor, horlama, tanıklı apne, laringomalazi veya trakeomalazi öyküsü bulunmuyordu.

Hasta daha önce genel anestezi altında 12 dişe yönelik dental işlem, sünnet ve sol ayak cerrahisi geçirmişti. Alerji öyküsü yoktu. Preoperatif değerlendirmede Amerikan Anesteziyologlar Derneği fiziksel durum sınıflaması ASA II olarak kabul edildi.

Fizik muayenede Larsen sendromuyla uyumlu basık burun kökü, hipertelorizm, belirgin alın, yassı yüz görünümü ve mikrognati mevcuttu. Ağız ve diş yapısı düzensizdi. Ağız açıklığı yeterli, Mallampati sınıfı III idi. Servikal fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri kısıtlıydı. Nörolojik muayenede kas gücü ve duyu normaldi; fokal nörolojik defisit saptanmadı. Hasta çarpıntı, senkop, göğüs ağrısı, siyanoz veya egzersiz intoleransı tariflemiyordu.

Haziran 2020 tarihli servikal manyetik rezonans görüntülemede servikal lordozda düzleşme, C2, C3, C5 ve C6 vertebralar düzeyinde parsiyel füzyon ve C3-4 düzeyinde annüler bulging bildirilmişti. Ağustos 2020 tarihli bilgisayarlı tomografide odontoid prosesin hafif antevert yerleşimli olduğu, C3 korpus anterosüperiorunda hafif yükseklik kaybı ile C4-5 disk aralığında konjenital daralma ve posterior kemik elemanlarda füzyon bulunduğu görülmüştü.

Eylül 2024 tarihli tüm spinal manyetik rezonans görüntülemede servikal aksın düzleştiği, C3 vertebra korpus anterior yüksekliğinin minimal azaldığı ve C4-5 düzeyinde intervertebral disk aralığı ile posterior elemanların füzyone olduğu bildirildi. Alt torakal ve üst lomber bölgede sağa konveks skolyoz, çok seviyeli posterior eleman füzyonları ve intervertebral disk mesafelerinde daralma bulunmaktaydı. Daha önceki değerlendirmede T10-L3 düzeyindeki Cobb açısı 16° olarak ölçülmüştü. Dinamik servikal fleksiyon-ekstansiyon grafisi veya atlantoaksiyel mesafe değerlendirmesi yapılmamıştı.

Temmuz 2024 tarihli transtorasik ekokardiyografide kardiyak boşluklar dengeli, sol ventrikül fonksiyonları normal ve interatriyal ve interventriküler septumlar intakt olarak değerlendirilmişti. Akım hızı 2 m/sn olan minimal triküspit yetersizliği dışında patolojik bulgu saptanmamıştı. Preoperatif elektrokardiyografisi normal sinüs ritmindeydi.

Preoperatif laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 12,9 g/dL, lökosit 5,8×10³/µL, trombosit 329×10³/µL, kreatinin 0,53 mg/dL, sodyum 139 mmol/L, potasyum 4,7 mmol/L, albumin 47 g/L, protrombin zamanı 11,5 saniye, uluslararası normalleştirilmiş oran 1,03 ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı 23,7 saniye idi. Hastanın toplam açlık süresi sekiz saatti.

Olası zor havayolu ve servikal vertebra anomalileri dikkate alınarak videolaringoskop, pediatrik fleksibl bronkoskop, farklı boylarda endotrakeal tüpler, stile, buji ve supraglottik havayolu araçları hazır bulunduruldu. Hasta ameliyathaneye antekübital bölgede çalışan periferik intravenöz kanülle getirildi. Elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu, kapnografi ve cilt ısısı monitörizasyonu uygulandı. Başlangıç kalp hızı 121 atım/dk, kan basıncı 98/60 mmHg, SpO_2 %95 ve vücut ısısı 36,5 °C idi.

Hasta supin pozisyona alındı ve eklem bölgeleri ile bası noktaları yumuşak desteklerle korundu. Yüz maskesiyle %100 oksijen altında yaklaşık bir dakika boyunca sekiz derin soluk yöntemiyle preoksijenasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonunda intravenöz 130 mg propofol ve 45 µg fentanil uygulandı. Kas gevşetici kullanılmadı. Maske ventilasyonunun kolay olduğu görüldü.

Servikal omurga nötral pozisyonda tutuldu, boyun ekstansiyonu uygulanmadı ve ikinci bir anestezist tarafından manuel baş-boyun stabilizasyonu sağlandı. Bu koşullarda 3 numara i-gel supraglottik havayolu aracı yerleştirildi. Cihaz orofaringeal bölgeye uygun şekilde oturdu; belirgin kaçak, havayolu obstrüksiyonu veya ventilasyon güçlüğü gelişmedi. Direkt ya da videolaringoskopi ve trakeal entübasyon uygulanmadı.

Anestezi idamesi 1 minimum alveoler konsantrasyonda sevofluran ve ortalama 0,04 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Bu hız, 45 kg ağırlığındaki hastaya 117 dakikalık cerrahi süresince uygulanan toplam 200 µg remifentanil üzerinden hesaplandı. Taze gaz akımı 0,6 L/dk ve FiO_2 %40 olarak uygulandı. Analjezi amacıyla intravenöz 2 mg morfin ve 450 mg parasetamol verildi.

Hasta volüm kontrollü modda, 300 mL tidal volüm, 18/dk solunum sayısı ve 5 cmH_2O pozitif ekspirasyon sonu basıncı ile ventile edildi. End-tidal karbondioksit yaklaşık 32 mmHg düzeyinde tutuldu. İntraoperatif en düşük SpO_2 %93 olarak ölçüldü. Pozitif basınçlı ventilasyon boyunca i-gel çevresinde klinik açıdan anlamlı kaçak veya ventilasyon sorunu gözlenmedi.

İntraoperatif kalp hızı 65-123 atım/dk arasında değişti ve kan basıncı yaklaşık 80/50 mmHg düzeyinde seyretti. Vazopressör gereksinimi olmadı. Toplam 500 mL kristalloid sıvı uygulandı. Cerrahide turnike kullanıldı ve kan kaybı ihmal edilebilir düzeydeydi. Cilt ısısı monitörizasyonunda en düşük sıcaklık 36,0 °C olarak kaydedildi. Hipotansiyon, aritmi, klinik olarak anlamlı bradikardi, bronkospazm, hiperkapni, hipertermi veya oksijen desatürasyonu gelişmedi.

Sağ ayakta implant/plak yerleştirilmesi, plantar plikasyonla düzeltme ve Aşil tendon uzatma işlemleri gerçekleştirildi. Cerrahi süre 117 dakika, toplam anestezi süresi 147 dakika idi.

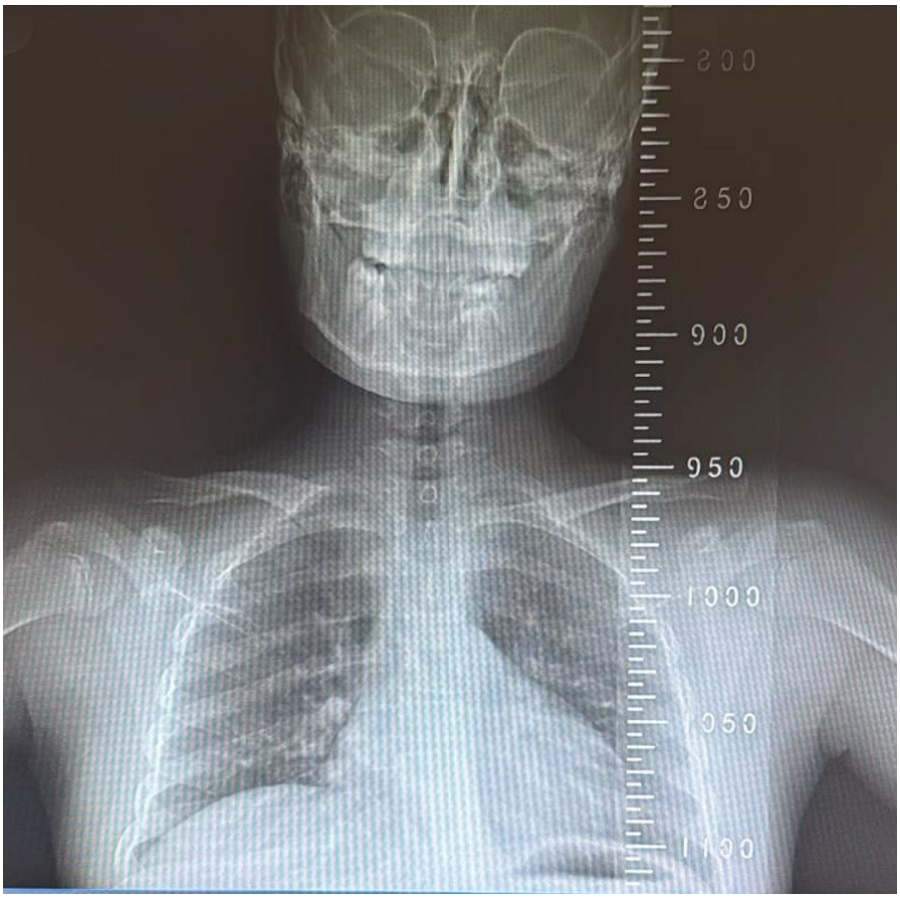
Cerrahi sonunda sevofluran ve remifentanil kesildi. Yeterli spontan solunum, bilinç düzeyi ve koruyucu havayolu reflekslerinin geri dönmesi üzerine i-gel nötral boyun pozisyonu korunarak çıkarıldı. Kısa süre yüz maskesiyle oksijen uygulandıktan sonra hasta oda havasında spontan solumaya devam etti. Stridor, laringospazm, bronkospazm, apne veya desatürasyon gelişmedi.

Hasta postanestezik bakım ünitesinde 45 dakika izlendi. Oda havasında SpO_2 %97, kalp hızı 130 atım/dk, kan basıncı 110/70 mmHg ve solunum sayısı 18/dk idi. FLACC ağrı skoru 4 olması üzerine kurtarma analjezisi amacıyla 2 mg intravenöz morfin uygulandı. Bulantı-kusma veya solunum komplikasyonu gözlenmedi. Yoğun bakım gereksinimi olmadı ve modifiye Aldrete skoru 9 olduğunda servise transfer edildi.

Şekiller



Şekil 1. Torakolomber omurgada sağa konveks skolyoz ve çok seviyeli vertebral segmentasyon anomalilerini gösteren direkt grafi.



Şekil 2. Servikal omurga ve kraniyofasiyal yapıları gösteren ön-arka grafi.

Tartışma

Larsen sendromlu hastaların anestezi yönetiminde üç temel sorun ön plana çıkmaktadır: kraniyofasiyal ve laringotrakeal anomalilere bağlı zor havayolu, servikal vertebra anomalilerine bağlı nörolojik yaralanma riski ve kifoskolyoz veya göğüs kafesi anomalilerine bağlı azalmış solunum rezervi. Bunlara ek olarak kardiyak septal defektler, kapak anomalileri ve aort kökü patolojileri gibi kardiyovasküler tutulumlar da bildirilmiştir.[2,4-7,14]

Servikal omurga anomalileri Larsen sendromunun anestezik açıdan en önemli özelliklerinden biridir. Vertebra korpus hipoplazisi, hemivertebra, segmentasyon bozukluğu, kifoz, spondilolistezis ve atlantoaksiyel instabilite spinal kord basısına ve nörolojik defisite yol açabilir. Malik ve Choudhry tarafından bildirilen bir olguda pozisyonlandırma sırasında somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerde geçici kayıp görülmesi, hava yolu güvenliği kadar hasta transferi ve cerrahi pozisyonlandırmanın da önemini göstermektedir.[2,4,5,7]

Olgumuzda servikal lordoz düzleşmesi, çok seviyeli parsiyel füzyon, C4-5 konjenital disk aralığı daralması ve posterior eleman füzyonu bulunmaktaydı. Dinamik görüntülemeyle instabilite dışlanmamış olduğundan, servikal omurganın potansiyel olarak riskli olduğu kabul edildi. İndüksiyon, maske ventilasyonu ve i-gel yerleştirilmesi sırasında boyun ekstansiyonu yapılmaması ve ikinci uygulayıcı tarafından manuel stabilizasyon sağlanması bu nedenle tercih edildi.

Literatürde Larsen sendromlu bir çocukta normal görünen preoperatif havayolu muayenesine rağmen Cormack-Lehane derece III laringoskopik görünüm ve güç entübasyon bildirilmiştir. Bu bulgu, havayolu muayenesi belirgin şekilde bozuk olmasa bile alternatif havayolu araçlarının hazır bulundurulmasını desteklemektedir. Olgumuzda mikrognati, düzensiz ağız-diş yapısı ve Mallampati sınıf III görünüm zor laringoskopi olasılığını artırmaktaydı.[3]

Larsen sendromunda subglottik darlık ve laringotrakeomalazi bulunabilmesi nedeniyle farklı boylarda endotrakeal tüplerin hazırlanması ve servikal omurganın nötral pozisyonda tutulması önerilmektedir. Ayrıca postoperatif stridor ve havayolu kollapsı açısından dikkatli gözlem gereklidir. Olgumuzda aktif stridor veya laringotrakeomalazi öyküsü bulunmaması, cerrahinin supin pozisyonda ve distal ekstremitede gerçekleştirilmesi, aspirasyon riskinin düşük olması ve kontrollü ventilasyonun planlanması nedeniyle supraglottik havayolu tercih edildi.[4,6,7]

İ-gel kullanımı, direkt laringoskopi ve trakeal tüp yerleştirilmesine gerek bırakmaması nedeniyle servikal hareketi azaltma potansiyeline sahipti. Üç numara i-gel boyun nötral pozisyonda kolaylıkla yerleştirildi ve 300 mL tidal volüm ile 5 cmH_2O PEEP uygulanmasına rağmen belirgin kaçak ya da ventilasyon güçlüğü oluşmadı. Bununla birlikte supraglottik havayolu tercihi tüm Larsen sendromlu hastalara genellenmemelidir. Uzun cerrahi süre, prone pozisyon, yüksek aspirasyon riski, ciddi restriktif akciğer hastalığı veya laringotrakeomalazi varlığında güvenli trakeal entübasyon daha uygun olabilir.

Larsen sendromunda kardiyovasküler anomaliler arasında atriyal ve ventriküler septal defektler, patent duktus arteriozus, mitral kapak prolapsusu ve aort dilatasyonu bildirilmiştir. Spinal cerrahi sırasında sevofluran anestezisi altında ani hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak arrest gelişen bir Larsen sendromu olgusu yayımlanmıştır; ancak bu olguda ekokardiyografik kardiyak patolojiler ve prone pozisyon gibi ek riskler bulunmaktaydı. Bizim hastamızın ekokardiyografisi minimal triküspit yetersizliği dışında normaldi ve intraoperatif hemodinamik seyri stabildi.[4,5,9,14]

Larsen sendromu ile malign hipertermi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Sevofluran veya diğer volatil ajanlar altında hipertermi, taşikardi ve hiperkapni gelişen malign hipertermi ya da malign hipertermi benzeri olaylar bildirilmiştir. Bununla birlikte mevcut literatür Larsen sendromu ile malign hipertermi arasında nedensel bir ilişkiyi desteklememektedir. Bu nedenle Larsen sendromu tek başına volatil anestezik kullanımına mutlak kontrendikasyon olarak değerlendirilmemelidir. Buna karşın sürekli kapnografi ve vücut ısısı izlemi yapılmalı; açıklanamayan $EtCO_2$ artışı, taşikardi, kas rijiditesi veya hızlı ısı yükselmesi durumunda malign hipertermi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Olgumuzda 1 MAC sevofluran kullanımı sırasında hiperkapni, hipertermi, taşikardi veya kas rijiditesi gelişmedi.[8-12]

Eklem laksitesi, deformite ve kontraktürler hasta transferi sırasında dislokasyon ve periferik sinir hasarı riskini artırabilir. Olgumuzda hasta supin pozisyona dikkatle alındı, eklem ve bası noktaları yumuşak desteklerle korundu ve perioperatif nörolojik ya da eklemsel komplikasyon gözlenmedi. Larsen sendromlu hastalarda pozisyonlandırmanın yalnızca cerrahi gereksinimlere göre değil, mevcut eklem ve vertebra anomalileri dikkate alınarak bireyselleştirilmesi gerekir.[2,4,5,14]

Bu olgunun temel sınırlılığı, ameliyat öncesinde güncel dinamik servikal grafi veya fleksiyon-ekstansiyon görüntülemesi yapılmamış olmasıdır. Ayrıca tiromental mesafe ve üst dudak ısırma testi gibi bazı havayolu ölçümleri kaydedilmemiştir. Buna karşın mevcut görüntüleme bulgularının ayrıntılı incelenmesi, servikal omurganın potansiyel olarak instabil kabul edilmesi, kapsamlı zor havayolu hazırlığı yapılması ve nötral pozisyonda supraglottik havayolu yerleştirilmesiyle güvenli bir perioperatif süreç sağlanmıştır.

Sonuç

Larsen sendromlu hastalarda anestezi planı yalnızca yüz görünümü veya rutin havayolu muayenesine dayandırılmamalıdır. Servikal omurga, solunum sistemi, kardiyak yapı, nörolojik durum ve eklem deformiteleri birlikte değerlendirilmelidir. Servikal vertebra anomalisi bulunan ve aspirasyon riski düşük, uygun seçilmiş hastalarda supraglottik havayolu kullanımı, laringoskopi ve boyun ekstansiyonundan kaçınmaya olanak sağlayabilir. Bununla birlikte zor havayolu araçları ve gerektiğinde güvenli trakeal entübasyon için alternatif planlar hazır bulundurulmalıdır. Perioperatif kapnografi, vücut ısısı izlemi, dikkatli pozisyonlandırma ve postoperatif solunum gözlemi güvenli yönetimin temel bileşenleridir.

Hasta Onamı

Hastanın klinik bilgilerinin ve kimliğini ortaya çıkarmayacak şekilde anonimleştirilmiş görüntülerinin bilimsel amaçla yayımlanması için ebeveyninden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek

Bu olgu sunumu için herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC. Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality. J Pediatr. 1950;37:574-581.

2. Malik P, Choudhry DK. Larsen syndrome and its anaesthetic considerations. Paediatr Anaesth. 2002;12:632-636.

3. Critchley LAH, Chan L. General anaesthesia in a child with Larsen syndrome. Anaesth Intensive Care. 2003;31:217-220.

4. Tobias JD. Anesthetic implications of Larsen syndrome. J Clin Anesth. 1996;8:255-257.

5. Stevenson GW, Hall SC, Palmieri J. Anesthetic considerations for patients with Larsen's syndrome. Anesthesiology. 1991;75:142-144.

6. Rock MJ, Green CG, Pauli RM, Peters ME. Tracheomalacia and bronchomalacia associated with Larsen syndrome. Pediatr Pulmonol. 1988;5:55-59.

7. Lauder GR, Sumner E. Larsen's syndrome: anaesthetic implications. Six case reports. Paediatr Anaesth. 1995;5:133-138.

8. Morishima T, Sobue K, Tanaka S, et al. Sevoflurane for general anaesthetic management in a patient with Larsen syndrome. Paediatr Anaesth. 2004;14:194-195.

9. Sarıcaoglu F, Dal D. Cardiac arrest in a patient with Larsen syndrome under sevoflurane anesthesia. Paediatr Anaesth. 2004;14:889.

10. Ghaffaripour S, Ghahramaninejad F, Shahbazi SH. Malignant hyperthermia in Larsen syndrome. Paediatr Anaesth. 2009;19:927-928.

11. Shukry M, Mayhew J. Larsen syndrome and malignant hyperthermia. Paediatr Anaesth. 2009;19:1250-1251.

12. Kulkarni M, Nataraj MS, Sarah C. Malignant hyperthermia-like episode in a child with Larsen syndrome. Saudi J Anaesth. 2012;6:86-87.

13. Karahan MA, Altay N, Yüce HH, Eroğlu M. Larsen sendromlu pediatrik hastada anestezi yönetimi. ACU Sağlık Bil Derg. 2016;7:230-233.

14. Das S, Panda A, Jena SS, Jain M. Anesthetic challenges in the management of Larsen syndrome: a rare congenital anomaly. Saudi J Anaesth. 2023;17:83-86.

Presentation ID / Sunum No=73

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1861-3556

Perineoplasty and Perioperative Hematological Changes: An Evaluation of Early Surgical Outcomes

[1]Meryem Bekmezci

[1]Department Of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aksaray University

Abstract

Objective: Perineoplasty is performed to restore perineal anatomy and function; however, data on perioperative hematological changes remain limited. This study aimed to evaluate hematological changes and early surgical outcomes following perineoplasty. Materials and Methods: This retrospective study included 61 patients undergoing perineoplasty. Demographic and surgical characteristics, perioperative complications, and preoperative and postoperative hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), white blood cell (WBC), and platelet levels were evaluated. Hemoglobin decrease (ΔHb) was calculated as preoperative minus postoperative Hb, and factors associated with ΔHb were analyzed. Results: Mean age was 44.0 ± 9.1 years and mean operative time was 54.2 ± 16.0 minutes. Concomitant surgery was performed in 20 patients (32.8%). Hb decreased from 12.45 ± 1.62 to 11.35 ± 1.59 g/dL and Hct from 37.56 ± 4.53% to 33.96 ± 4.31% (both $p<0.001$). WBC increased from 8.56 ± 2.54 to 10.90 ± 4.88 ($p<0.001$), while platelet count did not change significantly ($p=0.073$). Age showed a weak negative correlation with ΔHb ($r=-0.260$, $p=0.043$). Hb decrease did not differ significantly between perineoplasty alone and concomitant surgery groups (1.25 ± 1.13 vs. 0.81 ± 1.55 g/dL; $p=0.268$). No perioperative complications were recorded. Conclusion: Perineoplasty was associated with limited decreases in Hb and Hct and an early increase in WBC, without significant platelet changes. Concomitant surgery was not associated with greater Hb reduction. These findings suggest a favorable early perioperative profile.

Keywords: Perineoplasty; hemoglobin; hematocrit; perioperative outcomes; concomitant surgery

Özet

Amaç: Perineoplasti, perineal anatomi ve fonksiyonun restorasyonu için yapılır; ancak perioperatif hematolojik değişikliklere ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışma, perineoplasti sonrası hematolojik değişiklikleri ve erken cerrahi sonuçları değerlendirmeyi amaçlamıştır. Materyaller ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya perineoplasti geçiren 61 hasta dahil edilmiştir. Demografik ve cerrahi özellikler, perioperatif komplikasyonlar ve preoperatif ve postoperatif hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), beyaz kan hücresi (WBC) ve trombosit düzeyleri değerlendirilmiştir. Hemoglobin azalması (ΔHb), preoperatif eksi postoperatif Hb olarak hesaplanmış ve ΔHb ile ilişkili faktörler analiz edilmiştir. Bulgular: Ortalama yaş 44,0 ± 9,1 yıl ve ortalama ameliyat süresi 54,2 ± 16,0 dakikadır. 20 hastada (%32,8) eş zamanlı cerrahi yapılmıştır. Hb 12,45 ± 1,62'den 11,35 ± 1,59 g/dL'ye ve Hct %37,56 ± 4,53'ten %33,96 ± 4,31'e düştü (her ikisi de $p<0,001$). WBC 8,56 ± 2,54'ten 10,90 ± 4,88'e yükseldi ($p<0,001$), trombosit sayısı ise anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p=0,073$). Yaş, ΔHb ile zayıf negatif bir korelasyon gösterdi

(r=−0,260, p=0,043). Hb azalması, sadece perineoplasti yapılan ve eş zamanlı cerrahi yapılan gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (1,25 ± 1,13'e karşı 0,81 ± 1,55 g/dL; p=0,268). Ameliyat sonrası komplikasyon kaydedilmedi. Sonuç: Perineoplasti, Hb ve Hct'de sınırlı düşüşler ve WBC'de erken bir artışla ilişkiliydi, ancak trombositlerde önemli değişiklikler gözlenmedi. Eş zamanlı cerrahi, daha büyük bir Hb düşüşüyle ilişkili değildi. Bu bulgular, olumlu bir erken perioperatif profili düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Perineoplasti; hemoglobin; hematokrit; perioperatif sonuçlar; eş zamanlı cerrahi

Introduction

Perineoplasty is a reconstructive surgical procedure aimed at restoring the anatomical integrity and functional support of the perineal body, particularly in women with perineal laxity, scar formation, or anatomical disruption following vaginal delivery. In addition to anatomical restoration, perineal reconstructive procedures may influence sexual function, body image, and patient satisfaction [1,2].

Previous studies evaluating perineoplasty and related female genital procedures have predominantly focused on sexual function and patient-reported outcomes. İnan et al. reported significant postoperative improvements in several domains of the Female Sexual Function Index following perineoplasty [1]. Similarly, studies evaluating gynecologic cosmetic and reconstructive procedures have demonstrated potential improvements in body image, sexual function, and sexual satisfaction [2]. More recent evidence also suggests improvement in sexual function following posterior colporrhaphy and perineorrhaphy, although outcomes may vary according to the surgical procedure and patient characteristics [3].

Despite increasing interest in perineal and female genital reconstructive surgery, evidence regarding safety and perioperative outcomes remains comparatively limited. Recent systematic reviews and international statements emphasize the heterogeneity of available studies and the need for better-quality data regarding surgical safety, complications, and objective postoperative outcomes [4,5]. In particular, perioperative hematological changes, which may provide objective information regarding surgical blood loss and early systemic response to surgery, have received considerably less attention than functional and patient-reported outcomes.

Evaluation of changes in hemoglobin, hematocrit, leukocyte, and platelet levels may therefore provide additional objective information regarding the early perioperative profile of perineoplasty. Furthermore, identifying clinical or surgical factors associated with postoperative hemoglobin reduction may contribute to perioperative risk assessment.

Accordingly, the present study aimed to evaluate perioperative hematological changes and early surgical outcomes in women undergoing perineoplasty and to investigate clinical and surgical factors associated with perioperative hemoglobin decrease.

Materials and Methods

Study Design and Participants

This retrospective study included 61 patients who underwent perineoplasty. Demographic, obstetric, clinical, and surgical data were obtained from medical records. Age, body mass index (BMI), gravidity, parity, number of vaginal and cesarean deliveries, menopausal status, smoking status, comorbidities, history of pelvic surgery, operative time, concomitant surgical procedures, length of hospital stay, and perioperative complications were recorded.

Patients with available preoperative and postoperative hematological laboratory results were included in the analysis. Concomitant surgical procedures performed at the time of perineoplasty, including cystocele repair, transobturator tape placement, and hysterectomy, were also recorded.

Hematological Assessment

Preoperative and postoperative hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), white blood cell (WBC), and platelet counts were evaluated. Perioperative changes in these parameters were calculated for each patient. Hemoglobin decrease (ΔHb) was defined as preoperative Hb minus postoperative Hb, with higher ΔHb values indicating a greater perioperative reduction in hemoglobin.

The relationships between ΔHb and age, BMI, gravidity, parity, number of vaginal and cesarean deliveries, operative time, and length of hospital stay were evaluated. In addition, patients were categorized into two groups according to whether they underwent perineoplasty alone or perineoplasty with concomitant surgery, and ΔHb was compared between these groups.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using appropriate parametric or non-parametric methods according to the distribution of the data. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range), as appropriate, while categorical variables were presented as number and percentage.

The normality of perioperative changes was assessed before comparative analyses. Preoperative and postoperative Hb, Hct, and platelet values were compared using the paired-samples t-test, whereas the Wilcoxon signed-rank test was used for WBC because its perioperative change did not show a normal distribution. Correlation analyses were performed to evaluate the relationships between ΔHb and continuous clinical and surgical variables. Hemoglobin decrease was also compared between patients undergoing perineoplasty alone and those undergoing concomitant surgery using an independent-samples test, as appropriate. A two-sided p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 61 patients who underwent perineoplasty were included in the study. The mean age was 44.0 ± 9.1 years, and the mean body mass index was 27.6 ± 3.2 kg/m². The median parity was 3 (2–3), and seven patients (11.5%) were postmenopausal. A history of pelvic surgery was present in 23 patients (37.7%). The mean operative time was 54.2 ± 16.0 minutes, and the median length of hospital stay was 24 (24–24) hours. Concomitant surgical procedures were performed in 20 patients (32.8%), including cystocele repair in 13 (21.3%), transobturator tape placement in four (6.6%), and hysterectomy in three (4.9%). No perioperative complications were recorded (Table 1).

Table 1. Demographic, obstetric, and surgical characteristics of patients undergoing perineoplasty

Variable	Value (n=61)
Age (years)	44.0 ± 9.1
BMI (kg/m²)	27.6 ± 3.2
Gravidity	3 (3–4)
Parity	3 (2–3)
Number of vaginal deliveries	3 (2–3)
Number of cesarean deliveries	0 (0–0)
Menopausal status, n (%)	7 (11.5)
Smoking, n (%)	4 (6.6)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (8.2)
Hypertension, n (%)	5 (8.2)
Thyroid disease, n (%)	11 (18.0)
Any chronic disease, n (%)	22 (36.1)

History of pelvic surgery, n (%)	23 (37.7)*
Operative time (min)	54.2 ± 16.0
Concomitant surgery, n (%)	20 (32.8)
Cystocele repair	13 (21.3)
Transobturator tape	4 (6.6)
Hysterectomy	3 (4.9)
Length of hospital stay (h)	24 (24–24)
Complication, n (%)	0 (0)

Data are presented as mean ± standard deviation, median (Q1–Q3), or n (%), as appropriate. BMI: body mass index. *For the history of pelvic surgery variable, entries other than "No" in the dataset were classified as a positive history of pelvic surgery.

Significant perioperative changes were observed in several hematological parameters. Mean hemoglobin level decreased from 12.45 ± 1.62 g/dL preoperatively to 11.35 ± 1.59 g/dL postoperatively, corresponding to a mean change of −1.10 ± 1.29 g/dL ($p<0.001$). Similarly, hematocrit decreased from 37.56 ± 4.53% to 33.96 ± 4.31%, with a mean change of −3.60 ± 3.86 percentage points ($p<0.001$). In contrast, WBC increased significantly from 8.56 ± 2.54 to 10.90 ± 4.88, with a mean change of +2.34 ± 4.13 ($p<0.001$). Platelet count decreased from 269.0 ± 92.1 to 255.0 ± 76.4; however, this change did not reach statistical significance ($p=0.073$) (Table 2).

Table 2. Comparison of hematological parameters before and after perineoplasty.

Parameter	Preoperative	Postoperative	Change (Δ)	p value
Hemoglobin (g/dL)	12.45 ± 1.62	11.35 ± 1.59	−1.10 ± 1.29	**<0.001**
Hematocrit (%)	37.56 ± 4.53	33.96 ± 4.31	−3.60 ± 3.86	**<0.001**
WBC	8.56 ± 2.54	10.90 ± 4.88	+2.34 ± 4.13	**<0.001**
Platelet count	269.0 ± 92.1	255.0 ± 76.4	−14.0 ± 59.8	0.073

Data are presented as mean ± standard deviation. Δ was calculated as postoperative value - preoperative value. Paired-sample t-test was used for hemoglobin, hematocrit, and platelet count; Wilcoxon signed-rank test was used for non-normal distribution of WBC. Statistical significance was accepted at $p<0.05$. WBC: white blood cell count.

When factors associated with perioperative hemoglobin decrease (ΔHb) were evaluated, age showed a weak negative correlation with ΔHb ($r=-0.260$, $p=0.043$). No statistically significant correlations were observed between ΔHb and BMI, gravidity, parity, number of vaginal or cesarean deliveries, operative time, or length of hospital stay (all $p>0.05$) (Table 3a).

Table 3. Factors associated with perioperative hemoglobin change in patients undergoing perineoplasty

a. Correlation between hemoglobin decrease (ΔHb) and continuous clinical variables

Variable	Correlation coefficient (r)	p value
Age (years)	−0.260	**0.043**
BMI (kg/m²)	−0.101	0.440
Gravidity	−0.073	0.579
Parity	−0.073	0.577
Number of vaginal deliveries	−0.138	0.288
Number of cesarean deliveries	0.096	0.463
Operative time (min)	−0.018	0.892
Length of hospital stay (h)	−0.153	0.238

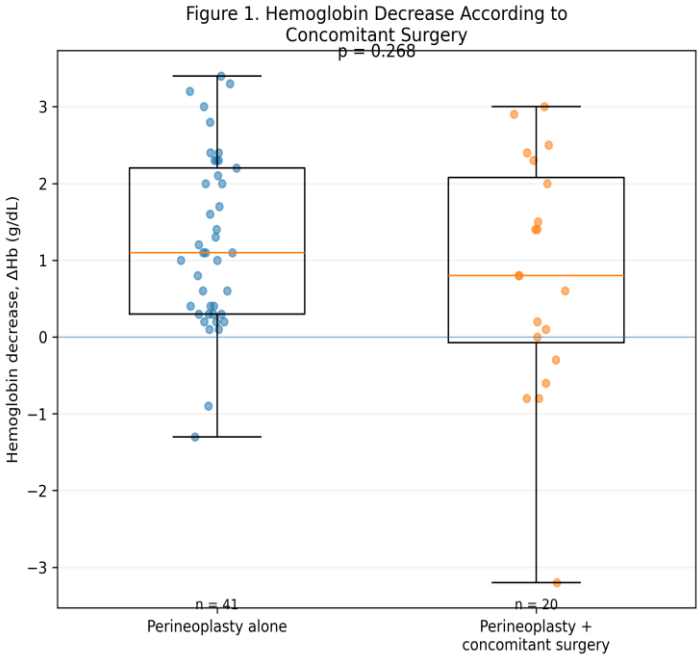
b. Comparison of hemoglobin decrease according to concomitant surgery

Surgical group	n	Hemoglobin decrease (ΔHb), g/dL	p value
Perineoplasty alone	41	1.25 ± 1.13	
Perineoplasty with concomitant surgery	20	0.81 ± 1.55	0.268

ΔHb was calculated as preoperative hemoglobin minus postoperative hemoglobin; therefore, a higher ΔHb indicates a greater perioperative hemoglobin decrease. Correlation analyses were performed between ΔHb and continuous clinical variables. The comparison between patients undergoing perineoplasty alone and those undergoing concomitant surgery was performed using an independent-samples test as appropriate. Data are presented as mean ± standard deviation where applicable. A p value <0.05 was considered statistically significant. BMI: body mass index; Hb: hemoglobin.

The mean hemoglobin decrease was 1.25 ± 1.13 g/dL among patients undergoing perineoplasty alone (n=41) and 0.81 ± 1.55 g/dL among those undergoing perineoplasty with concomitant surgery (n=20). The difference between the groups was not statistically significant (p=0.268) (Table 3b and Figure 1). Thus, the addition of a concomitant surgical procedure was not associated with a greater perioperative hemoglobin decrease in this cohort.

Figure 1. Hemoglobin decrease (ΔHb) according to concomitant surgery.



Discussion

The present study demonstrated significant early hematological changes following perineoplasty, characterized by decreases in hemoglobin and hematocrit levels and an increase in WBC count, whereas platelet counts remained relatively stable. Despite the statistically significant reduction in hemoglobin, the mean decrease was approximately 1.1 g/dL, and no perioperative complications were recorded. Furthermore, concomitant surgical procedures were not associated with a significantly greater reduction in hemoglobin. These findings provide objective perioperative data regarding perineoplasty, an area that remains relatively underrepresented in the available literature.

Although perineoplasty and perineorrhaphy are commonly performed to restore perineal anatomy, improve functional complaints, and address symptoms related to perineal laxity, objective evidence regarding perioperative outcomes remains limited. Kanter et al. emphasized that perineorrhaphy is widely performed for several indications, including prevention of recurrent prolapse, improvement of sexual function, treatment of pain, and cosmetic concerns, while also highlighting considerable variation in surgical indications and techniques and the scarcity of objective outcome data [6]. The present study contributes to this limited evidence by focusing specifically on measurable perioperative hematological changes and early surgical outcomes.

Ulubay et al. evaluated the safety and outcomes of perineoplasty in women presenting with the sensation of a wide vagina and reported favorable surgical outcomes with relatively limited postoperative morbidity [7]. Their findings support the overall safety profile of perineoplasty. Consistent with these observations, no perioperative complications were documented in our cohort of 61 patients. Nevertheless, the absence of recorded complications in a retrospective dataset should be interpreted cautiously, as minor postoperative events may not always be captured comprehensively in medical records.

One of the principal findings of the present study was a significant decrease in hemoglobin from 12.45 ± 1.62 g/dL preoperatively to 11.35 ± 1.59 g/dL postoperatively. Hematocrit demonstrated a parallel decrease. Although these differences were statistically significant, the magnitude of hemoglobin reduction was relatively limited. Importantly, operative time was not significantly correlated with hemoglobin decrease. These observations suggest that the hematological impact of perineoplasty was generally modest in this cohort. To our knowledge, perioperative changes in hemoglobin and hematocrit following isolated perineoplasty have not been extensively characterized in previous studies, making direct comparison with the existing literature difficult.

Another notable finding was the significant postoperative increase in WBC count. An early increase in circulating leukocytes is a recognized component of the physiological stress response to surgery and may occur as a consequence of tissue injury, neuroendocrine activation, and acute inflammatory responses [8]. In the absence of documented infectious complications in our cohort, the observed postoperative leukocytosis is more likely to represent an early physiological response to surgical trauma rather than an infectious process. Platelet counts, in contrast, did not change significantly, suggesting relative stability of this hematological component during the early postoperative period.

Approximately one-third of the patients underwent an additional surgical procedure at the time of perineoplasty, most commonly cystocele repair. Interestingly, the mean hemoglobin decrease did not differ significantly between patients undergoing perineoplasty alone and those undergoing concomitant surgery (1.25 ± 1.13 vs. 0.81 ± 1.55 g/dL, respectively; p=0.268). Although concomitant procedures could theoretically increase operative trauma and blood loss, our findings did not demonstrate such an association. This observation should nevertheless be interpreted in the context of the relatively small concomitant-surgery subgroup and the heterogeneity of the additional procedures.

Age was the only variable significantly associated with hemoglobin decrease, showing a weak negative correlation with ΔHb ($r=-0.260$, $p=0.043$). However, given the weak magnitude of this association and the absence of significant relationships with BMI, parity, mode of previous delivery, operative time, or length of hospital stay, its clinical relevance appears limited. This isolated association should therefore be interpreted cautiously and requires confirmation in larger cohorts.

The current findings are particularly relevant in view of the continuing debate regarding the evidence base for female genital reconstructive and cosmetic procedures. Recent international guidance emphasizes that evidence regarding safety and effectiveness remains heterogeneous and that objective outcomes and adequately designed studies are needed [4]. Similarly, contemporary systematic evidence indicates that complications following female genital cosmetic procedures are generally uncommon and predominantly minor, while also emphasizing limitations in study quality and heterogeneity across procedures [5]. Although perineoplasty performed for anatomical or functional indications should not be considered synonymous with purely cosmetic genital surgery, these concerns highlight the importance of reporting objective surgical and safety outcomes.

This study has several limitations. First, its retrospective and single-center design may introduce selection and information bias and limit the generalizability of the findings. Second, the relatively small sample size, particularly in the subgroup undergoing concomitant surgical procedures, limited the statistical power of subgroup analyses. Third, postoperative hematological parameters were evaluated only during the early postoperative period, and longitudinal changes were not assessed. In addition, quantitative intraoperative blood loss and transfusion requirements were not available as standardized variables. The type and extent of concomitant surgical procedures were heterogeneous, which may have influenced perioperative hematological changes. Finally, patient-reported outcomes, including postoperative pain, sexual function, quality of life, and satisfaction, were not available. Prospective studies with larger and more homogeneous populations and standardized perioperative assessments are needed to confirm these findings.

Conclusion

Perineoplasty was associated with significant but relatively limited early decreases in hemoglobin and hematocrit levels, accompanied by an increase in WBC count, while platelet levels remained stable. The mean perioperative hemoglobin decrease was approximately 1.1 g/dL, and concomitant surgical procedures were not associated with a significantly greater hemoglobin reduction. Furthermore, no perioperative complications were recorded in this cohort. These findings suggest that perineoplasty has a favorable early perioperative hematological and surgical profile. Larger prospective studies incorporating standardized blood loss assessment and patient-reported functional outcomes are warranted to further establish the perioperative safety and clinical outcomes of perineoplasty.

References

1. İnan C, Ağır MÇ, Sağır FG, et al. Assessment of the effects of perineoplasty on female sexual function. Balkan Med J. 2015;32(3):260–265. doi:10.5152/balkanmedj.2015.15073
2. Eftekhar T, Hajibabaei M, Veisi F, Ghanbari Z, Montazeri A. Body Image, Sexual Function, and Sexual Satisfaction Among Couples Before and After Gynecologic Cosmetic Surgery. J Family Reprod Health. 2021 Dec;15(4):252-257. doi: 10.18502/jfrh.v15i4.7892. PMID: 35340795; PMCID: PMC8897816.
3. Alhaizan M, Almandeel H, Alhainiah M, et al. Changes in sexual function in women undergoing posterior colporrhaphy and perineorrhaphy with or without anterior colporrhaphy. J Pak Med Assoc. 2026;76(4):514–519. doi:10.47391/JPMA.22059
4. Capito L, Antsaklis A. FIGO statement: Cosmetic genital surgery. Int J Gynaecol Obstet. 2025. doi:10.1002/ijgo.70203
5. Zulfikaroglu E, Kurban D. Sexual function after female genital cosmetic surgery: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2026;318:114894. doi:10.1016/j.ejogrb.2025.114894
6. Kanter G, Jeppson PC, McGuire BL, Rogers RG. Perineorrhaphy: commonly performed yet poorly understood; a survey of surgeons. Int Urogynecol J. 2015;26(12):1797–1801. doi:10.1007/s00192-015-2762-1.
7. Ulubay M, Keskin U, Fidan U, et al. Safety, efficiency, and outcomes of perineoplasty: treatment of the sensation of a wide vagina. Biomed Res Int. 2016;2016:2495105. doi:10.1155/2016/2495105.
8. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000;85(1):109–117. doi:10.1093/bja/85.1.109.

Presentation ID / Sunum No=76

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2715-2875

Tibia Eminentia Kırıklarının Artroskopik Fiksasyonunda İmplantsız Çift Tünel Tekniği İle Tek Tünel Kortikal Button Tekniğinin Karşılaştırılması: Ön Sonuçlar

Op. Dr. Emre KORAMAN[1*]

[1]Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Tibia eminentia kırıklarının artroskopik tedavisinde tek tibial tünel açılarak kortikal button ile yapılan süspansiyon fiksasyonu ile implant kullanılmadan uygulanan çift tünel sütür tekniğinin klinik ve radyolojik ön sonuçlarını karşılaştırmaktır. Yöntem: Ocak 2024-Ocak 2026 tarihleri arasında deplase tibia eminentia kırığı nedeniyle artroskopik fiksasyon uygulanan 18 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, sütürlerin tek tibial tünelden geçirilerek tibia ön yüzünde kortikal button üzerine bağlandığı Grup 1 (n=10) ve implant kullanılmadan açılan iki tibial tünel aracılığıyla sütürlerin kemik köprü üzerine bağlandığı Grup 2 (n=8) olarak ayrıldı. Kırıklar Meyers-McKeever sınıflamasına göre tiplendirildi. Son kontrolde diz fleksiyonu, ekstansiyon kaybı, hareket arkı ve IKDC skoru kaydedildi; radyolojik kaynama, implant çıkarma amaçlı ikinci cerrahi, ön diz ağrısı ve implant prominensi değerlendirildi. Sayısal değişkenler Mann-Whitney U, kategorik değişkenler Fisher kesin testi ile karşılaştırıldı. Bulgular: Ortanca yaş her iki grupta 15,5 yıl (13-18), ortanca takip süresi 8,5 ay (6-12) idi. Kırık tipi dağılımı gruplar arasında benzerdi (p=0,638). Tüm hastalarda radyolojik kaynama sağlandı. Ortanca hareket arkı Grup 1'de 117,5° (100-140), Grup 2'de 122,5° (100-130) bulundu (p=1,000). Ortanca ekstansiyon kaybı sırasıyla 7,5° (0-15) ve 5° (5-10) idi (p=0,962). Ortanca IKDC skoru Grup 1'de 88,5 (80-98), Grup 2'de 89,5 (82-97) olarak saptandı (p=0,755). İmplant çıkarma amacıyla ikinci cerrahi yalnızca Grup 1'de iki hastada (%20) gerekti. Ön diz ağrısı Grup 1'de 4/10, Grup 2'de 1/8 hastada bildirildi (p=0,314); implant prominensi Grup 1'de 4/10 hastada saptandı (p=0,092). Sonuç: Her iki teknikte klinik ve radyolojik ön sonuçlar benzer bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İmplant kullanılmayan çift tünel tekniği, implant maliyeti oluşturmaması ve implant çıkarma cerrahisi gerektirmemesi nedeniyle uygun olgularda tercih edilebilir bir seçenektir. Örneklem büyüklüğünün küçük ve takip süresinin kısa olması çalışmanın başlıca sınırlılıklarıdır.

Anahtar Kelimeler: Tibia eminentia kırığı; Artroskopik fiksasyon; İmplantsız fiksasyon

Abstract

Objective: To compare the preliminary clinical and radiological outcomes of suspensory fixation through a single tibial tunnel with a cortical button versus an implant-free double-tunnel suture technique in the arthroscopic treatment of tibial eminence fractures. Methods: Eighteen patients who underwent arthroscopic fixation for a displaced tibial eminence fracture between January 2024 and January 2026 were retrospectively reviewed. Patients were allocated into Group 1 (n=10), in which sutures were

passed through a single tibial tunnel and tied over a cortical button on the anterior tibia, and Group 2 (n=8), in which sutures were tied over the bone bridge between two tibial tunnels without any implant. Fractures were classified according to the Meyers-McKeever system. Knee flexion, extension loss, range-of-motion arc and IKDC score were recorded at final follow-up; radiological union, second surgery for implant removal, anterior knee pain and implant prominence were assessed. Numerical variables were compared using the Mann-Whitney U test and categorical variables using Fisher's exact test. Results: Median age was 15.5 years (13-18) in both groups, and median follow-up was 8.5 months (6-12). Fracture type distribution was comparable between the groups (p=0.638). Radiological union was achieved in all patients. Median motion arc was 117.5° (100-140) in Group 1 and 122.5° (100-130) in Group 2 (p=1.000). Median extension loss was 7.5° (0-15) and 5° (5-10), respectively (p=0.962). Median IKDC score was 88.5 (80-98) in Group 1 and 89.5 (82-97) in Group 2 (p=0.755). Second surgery for implant removal was required in two patients (20%) in Group 1 only. Anterior knee pain was reported in 4/10 and 1/8 patients (p=0.314), and implant prominence was detected in 4/10 patients in Group 1 (p=0.092). Conclusion: Preliminary clinical and radiological outcomes were comparable between the two techniques, with no statistically significant difference between the groups. The implant-free double-tunnel technique may be preferred in suitable cases as it incurs no implant cost and avoids implant removal surgery. The small sample size and short follow-up are the main limitations.

Keywords: Tibial eminence fracture; Arthroscopic fixation; Implant-free fixation

Giriş

Tibia eminentia kırığı, ön çapraz bağın interkondiler eminentiadaki yapışma yerinden kemik parçası ile kopmasıdır ve en sık iskelet olgunlaşmasını tamamlamamış çocuk ve adölesanlarda görülür. Çocukluk çağı diz yaralanmalarının küçük bir bölümünü oluşturmakla birlikte, spora katılımın artmasıyla sıklığı giderek yükselmektedir.[1-3]

Kırıklar en yaygın olarak Meyers-McKeever sınıflamasına göre değerlendirilir; deplasman derecesine göre tip I'den tip III'e uzanan bu sistem, Zaricznyj tarafından tanımlanan parçalı tip IV ile tamamlanmıştır.[4,5] Deplase olmayan tip I kırıklar genellikle konservatif tedavi edilirken, tip III ve tip IV kırıklarda cerrahi tespit önerilmektedir; tip II kırıkların tedavisi ise tartışmalıdır.[1,6] Kapalı redüksiyonun başarısız olmasının önemli bir nedeni, intermeniskal ligamanın veya menisküs ön boynuzunun kırık yatağına sıkışmasıdır.[7,8]

Tedavinin amaçları ön çapraz bağın devamlılığını ve stabilize edici işlevini yeniden sağlamak, fragmanın oluşturduğu mekanik bloğu ortadan kaldırmak ve tibia platosunun eklem uyumunu yeniden kurmaktır.[1] Günümüzde artroskopik redüksiyon ve internal fiksasyon standart yaklaşım hâline gelmiştir. Sütür, kanüle vida, biyoabsorbabl çivi, Kirschner teli ve sütür ankoru gibi çok sayıda farklı yöntem ve implant tanımlanmış olmakla birlikte, hangi tekniğin üstün olduğu konusunda görüş birliği yoktur.[1,9]

Bu yöntemlerin bir kısmı tibianın anteromedial yüzüne implant yerleştirilmesini gerektirir. Prominent implant cilt irritasyonuna ve implantın çıkarılması amacıyla ikinci bir cerrahi girişime yol açabilir.[1] Ayrıca iskelet olgunlaşmasını tamamlamamış hastalarda fiz hattını korumayan tespit yöntemleri büyüme bozukluğu riski taşıdığından, fiz koruyucu tekniklerin tercih edilmesi önerilmektedir.[10,11]

Bu çalışmanın amacı, deplase tibia eminentia kırıklarının tedavisinde uygulanan implantsız çift tünel tekniğini tanımlamak ve klinik sonuçlarını, tek tünel açılarak kortikal button üzerine yapılan süspansiyon fiksasyonu ile karşılaştırmaktır.

Yöntem

Hastalar

Ocak 2024-Ocak 2026 tarihleri arasında deplase tibia eminentia kırığı nedeniyle artroskopik redüksiyon ve internal fiksasyon uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tibia eminentia kırığı nedeniyle cerrahi endikasyon konan, cerrahi tedaviyi ve çalışmaya katılmayı kendisi ya

da yasal temsilcisi kabul etmiş ve postoperatif takiplerine düzenli olarak gelmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Kırıktan önce tanı konmuş başka bir diz patolojisi bulunan, aynı dizden daha önce cerrahi geçirmiş, eşlik eden ipsilateral alt ekstremite kırığı olan ve takip verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu ölçütler doğrultusunda 18 hasta değerlendirmeye alındı.

Hastalar uygulanan tespit yöntemine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1'de (n=10) sütürler tek tibial tünelden geçirilerek tibianın anteromedial korteksinde kortikal button üzerine bağlanmış, Grup 2'de (n=8) implant kullanılmaksızın açılan iki tibial tünel aracılığıyla sütürler kemik köprü üzerine düğümlenmişti. Teknik seçimi çalışma dönemi içinde değişmiş olup, serinin ilk olgularında kortikal button ile süspansiyon fiksasyonu, sonraki olgularda ise implantsız çift tünel tekniği uygulanmıştır.

Kırıklar ön-arka ve yan diz radyografileri ile Meyers-McKeever sınıflamasına göre tiplendirildi (Şekil 1). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Cerrahi Teknik

Her iki grupta da girişim standart artroskopik hazırlık ile gerçekleştirildi. Rutin anteromedial ve anterolateral portaller açıldı ve eminentia fragmanının altındaki hematom ile interpoze yumuşak dokular debride edildi. Ek olarak transpatellar portal kullanılarak, bir muayene çengeli yardımıyla fragmanın redüksiyonu sağlandı.

Anteromedial portalden yerleştirilen bir sütür geçirici ile ön çapraz bağın eminentiaya yapışma yerinden güçlendirilmiş emilmeyen sütür materyali kement şeklinde çepeçevre geçirildi ve iplerin uçları portal dışına alındı. Optik anteromedial portale taşındıktan sonra aynı işlem anterolateral portalden tekrarlandı.

Grup 2'de (implantsız çift tünel tekniği) ön çapraz bağ kılavuzu kullanılarak eminentianın iki yanına 4,5 mm çapında iki ayrı tünel açıldı. Bir ip tutucu yardımıyla portal dışına alınmış olan iplerin uçları bu tünellerden geçirilerek tibianın anteromedial korteksine taşındı. Artroskopik görüntüde redüksiyonun anatomik olduğu doğrulandıktan sonra ipler gerdirildi ve stab insizyonun altında birleştirilerek kaymayan düğümlerle düğümlendi. Bu teknikte tespit yalnızca sütür ve iki tünel arasındaki kemik köprü üzerinden sağlandığından herhangi bir implant kullanılmadı.

Grup 1'de (tek tünel kortikal button tekniği) ön çapraz bağ kılavuzu kullanılarak tibiaya tek bir tünel açıldı. Portal dışına alınan iplerin uçları bu tünelden tibianın anteromedial korteksine taşındı ve artroskopik görüntüde redüksiyon doğrulandıktan sonra ipler gerdirilerek kortikal button üzerinde tespit edildi (Şekil 2).

Postoperatif Takip Ve Değerlendirme

Her iki gruptaki hastalara aynı postoperatif rehabilitasyon protokolü uygulandı. Radyolojik değerlendirme postoperatif 15. günde ve 1., 2. ve 3. aylarda yapıldı.

Son kontrolde diz fleksiyon derecesi ve sağlam tarafa göre ekstansiyon kaybı gonyometre ile ölçüldü; hareket arkı, fleksiyon değerinden ekstansiyon kaybının çıkarılmasıyla hesaplandı. Fonksiyonel değerlendirme için Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi (IKDC) subjektif diz değerlendirme skoru kullanıldı. Radyolojik kaynama, kırık hattının silinmesi ve fragmanın anatomik pozisyonda kalması olarak tanımlandı. Ayrıca implant çıkarma amacıyla yapılan ikinci cerrahi girişim, ön diz ağrısı ve implant prominensi varlığı kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler NCSS (NCSS LLC, Kaysville, Utah, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak sunuldu ve örneklem büyüklüğü küçük olduğundan gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi ve Fisher exact testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 18 hastanın 10'u Grup 1'de, 8'i Grup 2'de yer aldı. Ortanca yaş Grup 1'de 15,5 yıl (14-17), Grup 2'de 15,5 yıl (13-18) olup gruplar arasında fark saptanmadı ($p=1,000$). Cinsiyet

dağılımı ve Meyers-McKeever kırık tipi dağılımı açısından da gruplar benzerdi (sırasıyla p=1,000 ve p=0,638). Ortanca takip süresi her iki grupta 8,5 ay idi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=8)	p
Yaş, yıl, ortanca (min-maks)	15,5 (14-17)	15,5 (13-18)	1,000
Cinsiyet, kadın/erkek	4/6	3/5	1,000
Meyers-McKeever tip II, n (%)	6 (60,0)	6 (75,0)	0,638
Meyers-McKeever tip III, n (%)	4 (40,0)	2 (25,0)	0,638
Takip süresi, ay, ortanca (min-maks)	8,5 (7-12)	8,5 (6-12)	1,000

Her iki grupta da tüm hastalarda radyolojik kaynama sağlandı (p=1,000). Son kontrolde ortanca fleksiyon Grup 1'de 125° (110-140), Grup 2'de 127,5° (110-135) ölçüldü (p=0,964). Ortanca ekstansiyon kaybı Grup 1'de 7,5° (0-15), Grup 2'de 5° (5-10) idi (p=0,962). Ortanca hareket arkı sırasıyla 117,5° (100-140) ve 122,5° (100-130) olarak hesaplandı (p=1,000). Ortanca IKDC skoru Grup 1'de 88,5 (80-98), Grup 2'de 89,5 (82-97) bulundu (p=0,755). Klinik ve radyolojik sonuçların hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

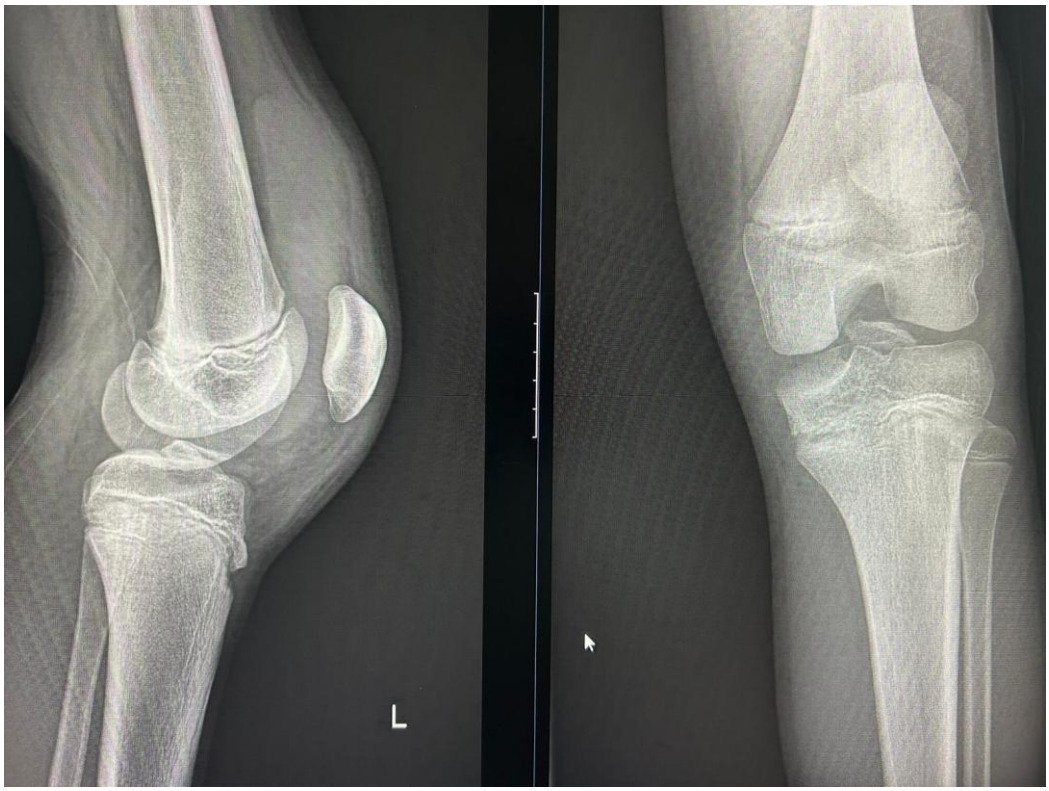
Tablo 2. Klinik ve radyolojik sonuçlar

Değişken	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=8)	p
Radyolojik kaynama, n (%)	10 (100)	8 (100)	1,000
Fleksiyon, derece, ortanca (min-maks)	125,0 (110-140)	127,5 (110-135)	0,964
Ekstansiyon kaybı, derece, ortanca (min-maks)	7,5 (0-15)	5,0 (5-10)	0,962
Hareket arkı, derece, ortanca (min-maks)	117,5 (100-140)	122,5 (100-130)	1,000
IKDC skoru, ortanca (min-maks)	88,5 (80-98)	89,5 (82-97)	0,755

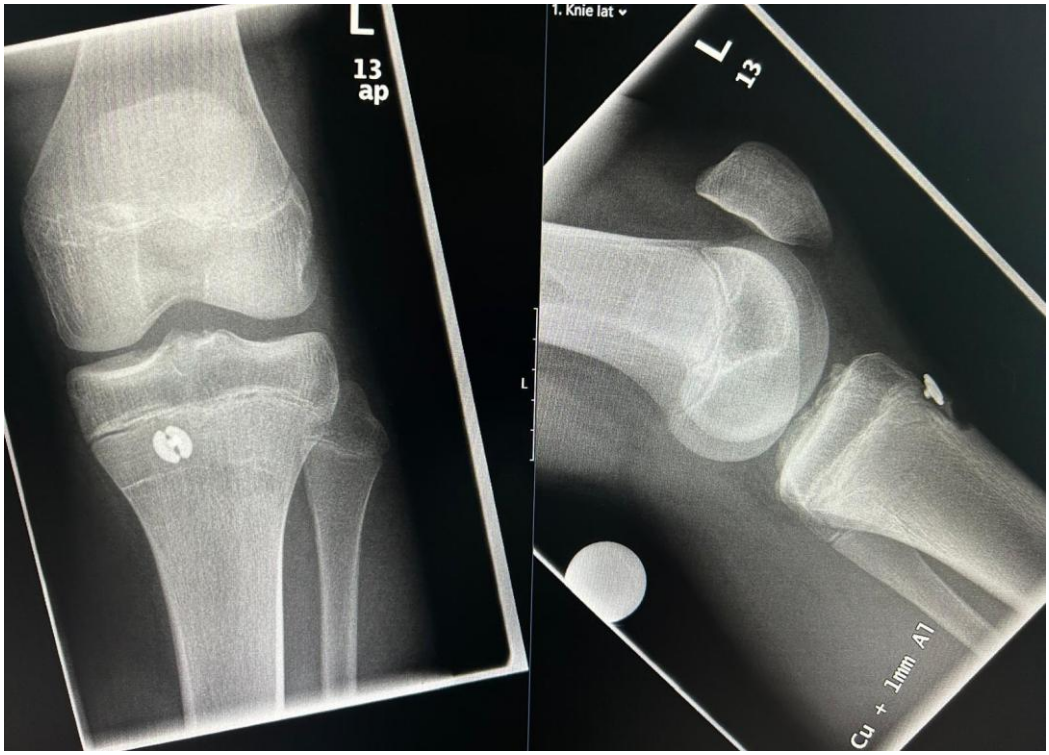
İmplantla ilişkili sorunlar yalnızca Grup 1'de gözlendi. İmplant prominensi Grup 1'deki dört hastada (%40) saptanırken Grup 2'de hiçbir hastada görülmedi (p=0,092). Bu hastaların ikisinde (%20) implantın çıkarılması amacıyla ikinci bir cerrahi girişim gerekti; Grup 2'de implant kullanılmadığı için böyle bir girişime gerek olmadı (p=0,477). Ön diz ağrısı Grup 1'de dört (%40), Grup 2'de bir (%12,5) hastada bildirildi (p=0,314). Gözlenen bu farklar örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 3).

Tablo 3. İmplantla ilişkili sonuçlar

Değişken	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=8)	p
İmplant prominensi, n (%)	4 (40,0)	0 (0,0)	0,092
Ön diz ağrısı, n (%)	4 (40,0)	1 (12,5)	0,314
İmplant çıkarma amaçlı ikinci cerrahi, n (%)	2 (20,0)	0 (0,0)	0,477



Şekil 1. Tek tünel kortikal button tekniği ile tedavi edilen bir hastanın preoperatif yan ve ön-arka diz radyografileri; deplase tibia eminentia kırığı izlenmektedir.



Şekil 2. Tek tünel kortikal button tekniği ile tespit edilen bir hastanın postoperatif ön-arka ve yan diz radyografileri. Kortikal button tibianın anteromedial yüzünde yer almakta olup, bu konum cilt irritasyonuna ve implantın çıkarılması gerekliliğine yol açabilmektedir.

Tartışma

Bu çalışmanın temel bulgusu, deplase tibia eminentia kırıklarının artroskopik tedavisinde implantsız çift tünel tekniği ile tek tünel kortikal button tekniğinin klinik ve radyolojik ön sonuçlarının benzer olduğu, buna karşılık implantla ilişkili sorunların yalnızca button grubunda ortaya çıktığıdır. Her iki grupta da tüm kırıklarda kaynama sağlanmış, hareket açıklığı ve IKDC skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde farklı tespit yöntemlerini karşılaştıran klinik çalışma sayısı sınırlıdır. Seon ve arkadaşları tip II ve tip III kırıklarda sütür ile vida tespitini karşılaştırdıkları kohort çalışmasında fonksiyonel sonuçlar açısından fark bulmamışlardır.[9] Biyomekanik çalışmaların sonuçları ise tutarlı değildir: bazı çalışmalarda yüksek dayanımlı sütürlerin kanüle vidalardan üstün olduğu bildirilirken, diğer çalışmalarda tespit yöntemleri arasında anlamlı fark saptanmamış, bir çalışmada ise deplasman açısından vida lehine sonuç elde edilmiştir.[12-15] Bu çalışmanın konusuyla en doğrudan ilişkili biyomekanik veri Hapa ve arkadaşlarından gelmektedir; koyun dizlerinde siklik yükleme altında EndoButton ile yapılan tespitin, sütür ankoru ve çeşitli yüksek dayanımlı sütürlerle yapılan tespitlerden daha yüksek başlangıç tespit gücü sağladığı bildirilmiştir.[16] Buna karşılık serimizde iki grup arasında klinik ve radyolojik sonuç farkı gözlenmemiş ve tüm kırıklarda kaynama sağlanmıştır. Bu durum, sütür temelli tespitin sağladığı stabilitenin bu kırık paterninde kaynama için yeterli olabileceğini ve başlangıç tespit gücündeki biyomekanik farkların klinik sonuçlara doğrudan yansımayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yalnızca sütür ile tespit uygulanan klinik serilerde de yüz güldürücü sonuçlar bildirilmiştir.[17]

Tespit yönteminin seçiminde klinik sonuçlar kadar implanta bağlı morbidite de belirleyicidir. Prominent implantın ikinci bir cerrahi girişim gerektirebileceği daha önce bildirilmiştir.[1] Serimizde button grubundaki hastaların %40'ında implant prominensi saptanmış, %20'sinde implantın çıkarılması amacıyla ikinci bir cerrahi girişim gerekmiştir. Çift tünel tekniğinde tespit yalnızca sütür ve kemik köprü üzerinden sağlandığından bu sorunlar tanım gereği ortadan kalkmakta, aynı nedenle implant maliyeti de oluşmamaktadır. Gözlenen farklar örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmakla birlikte, ikinci bir anestezi ve cerrahi girişimden kaçınılması özellikle bu yaş grubunda klinik olarak anlamlı bir kazanımdır.

İskelet olgunlaşmasını tamamlamamış hastalarda fiz hattının korunması ayrı bir önem taşır. Transfizeal tespit sonrası büyüme bozukluğu gelişen olgular bildirilmiş, bu nedenle fiz koruyucu tekniklerin tercih edilmesi önerilmiştir.[10,11] Literatürde bu amaçla tanımlanmış çeşitli fiz koruyucu artroskopik teknikler bulunmaktadır.[18-20] Serimizdeki hastaların ortanca yaşı 15,5 yıl olup takip süresi boyunca büyüme bozukluğu düşündüren bir bulgu saptanmamıştır; ancak bu konudaki değerlendirme iskelet olgunlaşmasına kadar uzanan takip gerektirmektedir.

Hareket kısıtlılığı, tibia eminentia kırıklarının tedavisinden sonra bildirilen önemli bir sorundur ve artrofibrozis ya da malunion ile ilişkilendirilmiştir.[21] Serimizde her iki grupta da bir miktar ekstansiyon kaybı gözlenmiş, ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, hareket kısıtlılığında tespit konfigürasyonundan çok redüksiyonun kalitesinin ve rehabilitasyonun belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Rezidüel laksite, anatomik redüksiyon sağlansa dahi yaralanma anında ön çapraz bağda oluşan interstisyel uzamaya bağlı olarak görülebilir ve olguların önemli bir bölümünde asemptomatik seyreder.[1,22] Çalışmamızda instrumental laksite ölçümü yapılmamış olması önemli bir eksikliktir ve bu konuda yorum yapmamıza olanak vermemektedir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tasarımı, örneklem büyüklüğünün küçük olması, randomizasyon bulunmaması ve tek merkezli olmasıdır. Grup büyüklükleri istatistiksel gücün düşük kalmasına yol açmakta, bu nedenle gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması eşdeğerlik kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. Teknik seçimi randomize değil kronolojik olduğundan öğrenme eğrisinin sonuçlara katkısı da dışlanamaz. Ortanca 8,5 aylık takip süresi kısa olup, bu kırıkların uzun dönem sonuçlarını değerlendiren çalışmalar dikkate alındığında, özellikle büyüme bozukluğu ve rezidüel laksite gibi geç dönem sorunların ortaya konması için yetersizdir.[23] Bu nedenlerle sunulan veriler ön sonuçlar olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç

Deplase tibia eminentia kırıklarının artroskopik tedavisinde implantsız çift tünel tekniği, tek tünel kortikal button tekniğine benzer klinik ve radyolojik ön sonuçlar sağlamaktadır. İmplant kullanılmaması, implant prominensi ve implant çıkarma cerrahisi gibi sorunları ortadan kaldırmakta ve ek maliyet oluşturmamaktadır. Bu nedenle uygun olgularda tercih edilebilir bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bulguların daha geniş serilerle ve daha uzun takip süreleriyle doğrulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Anderson CN, Anderson AF. Tibial eminence fractures. Clin Sports Med. 2011;30(4):727-742.

2. Skak SV, Jensen TT, Poulsen TD, Pedersen SA. Epidemiology of knee injuries in children. Acta Orthop Scand. 1987;58(1):78-81.

3. Luhmann SJ. Acute traumatic knee effusions in children and adolescents. J Pediatr Orthop. 2003;23(2):199-202.

4. Meyers MH, McKeever FM. Fracture of the intercondylar eminence of the tibia. J Bone Joint Surg Am. 1959;41-A(2):209-220.

5. Zaricznyj B. Avulsion fracture of the tibial eminence: treatment by open reduction and pinning. J Bone Joint Surg Am. 1977;59(8):1111-1114.

6. Wiley JJ, Baxter MP. Tibial spine fractures in children. Clin Orthop Relat Res. 1990;(255):54-60.

7. Kocher MS, Micheli LJ, Gerbino P, Hresko MT. Tibial eminence fractures in children: prevalence of meniscal entrapment. Am J Sports Med. 2003;31(3):404-407.

8. Lowe J, Chaimsky G, Freedman A, Zion I, Howard C. The anatomy of tibial eminence fractures: arthroscopic observations following failed closed reduction. J Bone Joint Surg Am. 2002;84(11):1933-1938.

9. Seon JK, Park SJ, Lee KB, Gadikota HR, Kozanek M, Song EK. A clinical comparison of screw and suture fixation of anterior cruciate ligament tibial avulsion fractures. Am J Sports Med. 2009;37(12):2334-2339.

10. Mylle J, Reynders P, Broos P. Transepiphysial fixation of anterior cruciate avulsion in a child. Report of a complication and review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg. 1993;112(2):101-103.

11. Ahn JH, Yoo JC. Clinical outcome of arthroscopic reduction and suture for displaced acute and chronic tibial spine fractures. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2005;13(2):116-121.

12. Eggers AK, Becker C, Weimann A, et al. Biomechanical evaluation of different fixation methods for tibial eminence fractures. Am J Sports Med. 2007;35(3):404-410.

13. Bong MR, Romero A, Kubiak E, et al. Suture versus screw fixation of displaced tibial eminence fractures: a biomechanical comparison. Arthroscopy. 2005;21(10):1172-1176.

14. Mahar AT, Duncan D, Oka R, Newton P, Pedowitz R. Biomechanical comparison of four different fixation techniques for pediatric tibial eminence avulsion fractures. J Pediatr Orthop. 2008;28(2):159-162.

15. Tsukada H, Ishibashi Y, Tsuda E, Hiraga Y, Toh S. A biomechanical comparison of repair techniques for anterior cruciate ligament tibial avulsion fracture under cyclic loading. Arthroscopy. 2005;21(10):1197-1201.

16. Hapa O, Barber FA, Suner G, Ozden R, Davul S, Bozdag E, Sunbuloglu E. Biomechanical comparison of tibial eminence fracture fixation with high-strength suture, EndoButton, and suture anchor. Arthroscopy. 2012;28(5):681-687.

17. Huang TW, Hsu KY, Cheng CY, et al. Arthroscopic suture fixation of tibial eminence avulsion fractures. Arthroscopy. 2008;24(11):1232-1238.

18. Hirschmann MT, Mayer RR, Kentsch A, Friederich NF. Physeal sparing arthroscopic fixation of displaced tibial eminence fractures: a new surgical technique. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2009;17(7):741-747.

19. Vega JR, Irribarra LA, Baar AK, Iniguez M, Salgado M, Gana N. Arthroscopic fixation of displaced tibial eminence fractures: a new growth plate-sparing method. Arthroscopy. 2008;24(11):1239-1243.

20. Ahn JH, Lee YS, Lee DH, Ha HC. Arthroscopic physeal sparing all inside repair of the tibial avulsion fracture in the anterior cruciate ligament: technical note. Arch Orthop Trauma Surg. 2008;128(11):1309-1312.

21. Vander Have KL, Ganley TJ, Kocher MS, Price CT, Herrera-Soto JA. Arthrofibrosis after surgical fixation of tibial eminence fractures in children and adolescents. Am J Sports Med. 2010;38(2):298-301.

22. Kocher MS, Foreman ES, Micheli LJ. Laxity and functional outcome after arthroscopic reduction and internal fixation of displaced tibial spine fractures in children. Arthroscopy. 2003;19(10):1085-1090.

23. Casalonga A, Bourelle S, Chalencon F, De Oliviera L, Gautheron V, Cottalorda J. Tibial intercondylar eminence fractures in children: the long-term perspective. Orthop Traumatol Surg Res. 2010;96(5):525-530.

Presentation ID / Sunum No=80

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5530-7729

Total Diz Artroplastisi Sonrası Patella Çıkığında Etiyolojiye Dayalı Tedavi Seçimi: İki Olgu Sunumu

[1]Op. Dr. Yusuf İYETİN

[1]Özel Pendik Bölge Hastanesi,Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Total diz artroplastisi (TDA) sonrası patellar dislokasyon, insidansı düşük olmakla birlikte ekstansör mekanizma fonksiyonunu ileri derecede bozan bir komplikasyondur. Etiyolojide komponent malrotasyonu, ekstansör mekanizma dizilim bozukluğu ve medial yumuşak doku yetmezliği yer almakta olup cerrahi tedavi altta yatan patolojiye göre belirlenmektedir. Farklı etiyolojik mekanizmalarla gelişen iki olgu sunulmakta ve tedavi seçimi tartışılmaktadır. Olgu 1: Yetmiş sekiz yaşındaki kadın olguya primer gonartroz tanısıyla, medial parapatellar artrotomi yoluyla ve patellar komponent uygulanmaksızın TDA gerçekleştirilmişti. Postoperatif ikinci ayda gelişen sol diz ağrısı, mekanik semptomlar ve instabilite hissi nedeniyle başvuran olgunun muayenesinde ağrılı ve kısıtlı eklem hareket açıklığı ile lateral patellar dislokasyon saptandı. Radyografik ve tomografik incelemede dislokasyon doğrulandı ve tibial komponentin 30° internal rotasyonda konumlandığı ölçüldü. Mevcut insizyon kullanılarak tibial komponent ve insert eksplante edildi; anatomik rotasyonda stemli tibial komponent ve deep-dish insert ile revizyon artroplastisi uygulandı. Girişime lateral retinaküler gevşetme ile medial retinaküler tamir ve plikasyon eklendi. Postoperatif altıncı ayda patella redükte ve olgu asemptomatikti. Olgu 2: Romatoid artrit tanılı 78 yaşındaki kadın olguya, ileri varus deformitesi nedeniyle femoral ve tibial stemli, kısıtlayıcı insertli ve patellar komponentsiz TDA uygulanmıştı. Mobilizasyonu izleyen bir yıllık dönemde altı kez düşme öyküsü bulunan olgu, son travmanın ardından sağ diz ağrısı ve hareket kısıtlılığı ile başvurdu. Muayenede irredüktabl lateral patellar dislokasyon, aktif kuadriseps kontraksiyon kaybı ve ekstansiyon defisiti tespit edildi; preoperatif değerlendirmede distal dizilim bozukluğu saptandı. Lateral retinaküler gevşetme sonrasında redüksiyon sağlanamaması üzerine hamstring otogrefti ile MPFL rekonstrüksiyonu ve Fulkerson osteotomisi uygulandı; işlem sonrası intraoperatif patellar tracking olağan olarak değerlendirildi. Birinci yıl kontrolünde olgu asemptomatik olup radyolojik bulgular normaldi. Sonuç: TDA sonrası patellar dislokasyonda tedavi, saptanan etiyolojiye yönelik planlanmalıdır. Komponent malrotasyonu varlığında revizyon artroplastisi, dizilim bozukluğu ve ekstansör mekanizma yetmezliğinin ön planda olduğu olgularda ise yumuşak doku rekonstrüksiyonu ile distal realignment etkili sonuç sağlamıştır. Olgu sayısının sınırlı ve takip süresinin kısa olması başlıca kısıtlılıklardır.

Anahtar Kelimeler: Total diz artroplastisi; Patella çıkığı; Komponent malrotasyonu; MPFL rekonstrüksiyonu

Abstract

Objective: Patellar dislocation following total knee arthroplasty (TKA) is an infrequent but functionally disabling complication. Etiology encompasses component malrotation, extensor mechanism malalignment and medial soft-tissue insufficiency; treatment is determined by the underlying pathology. Two cases of distinct aetiology are presented. Case 1: A 78-year-old female had undergone TKA for primary gonarthrosis through a medial parapatellar arthrotomy without patellar resurfacing. In the second postoperative month she developed left knee pain, mechanical symptoms and instability. Examination revealed painful, restricted motion and lateral patellar dislocation. Radiographic and axial computed tomographic evaluation confirmed the dislocation and demonstrated 30° of tibial component internal rotation. Through the existing incision the tibial component and insert were explanted and revised to a stemmed component in anatomical rotation with a deep-dish insert. Lateral retinacular release with medial retinacular repair and plication was added. At six months the patella was reduced and the patient asymptomatic. Case 2: A 78-year-old female with rheumatoid arthritis had undergone TKA for severe varus deformity with stemmed femoral and tibial components, a constrained insert and no patellar resurfacing. Six falls were documented during the first postoperative year; she presented after the final episode with right knee pain and restricted motion. Examination demonstrated irreducible lateral patellar dislocation, loss of active quadriceps contraction and an extension deficit; distal malalignment was identified preoperatively. As reduction was not achieved following lateral retinacular release, MPFL reconstruction with a hamstring autograft and a Fulkerson osteotomy were performed, after which intraoperative patellar tracking was satisfactory. At one year she was asymptomatic with normal radiographic findings. Conclusion: Treatment should be directed at the identified etiology. Revision arthroplasty was effective in the presence of component malrotation, whereas soft-tissue reconstruction combined with distal realignment was effective when malalignment and extensor mechanism insufficiency predominated. The limited case number and short follow-up are the principal limitations.

Keywords: Total knee arthroplasty; Patellar dislocation; Component malrotation; MPFL reconstruction

Giriş

Patella instabilitesi, total diz artroplastisi (TDA) sonrası ekstansör mekanizma işlevini bozan ve artroplasti başarısızlığının önemli nedenleri arasında sayılan bir sorundur.[1,2] Bu yelpazenin en ağır ucunu oluşturan patellar dislokasyon ise sık görülmez; ancak ortaya çıktığında diz fonksiyonunu ileri derecede kısıtlar, hastanın günlük yaşam etkinliklerini doğrudan etkiler ve yönetimi güç bir tablo oluşturur.

Etiyoloji çok etkenlidir. Femoral ve tibial komponentin iç rotasyonu, ekstremite ve ekstansör mekanizma dizilim bozukluğu, patellar komponentin hatalı yerleştirilmesi ve medial yumuşak doku yetmezliği başlıca nedenler arasında sayılmaktadır.[1,3] Bu nedenlerin bir kısmı cerrahi teknikle doğrudan ilişkiliyken, bir kısmı travma veya hastaya bağlı etkenlerle ortaya çıkar; dolayısıyla her olguda sorumlu mekanizmanın ayrı ayrı ortaya konması gerekir.

Komponent rotasyonu ile patellofemoral komplikasyonlar arasındaki ilişki Berger ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Bilgisayarlı tomografide epikondiler aks ve tibial tüberkül referans alınarak yapılan ölçümlerde, patellofemoral komplikasyon gelişen hastalarda aşırı kombine iç rotasyon saptanmış ve iç rotasyonun derecesi komplikasyonun ağırlığıyla doğru orantılı bulunmuştur.[3] Bu çalışma, TDA sonrası patellofemoral sorunlarda rotasyonel değerlendirmenin neden vazgeçilmez olduğunu göstermesi bakımından belirleyicidir.

Rotasyonel dizilim bozukluğunun klinik yansımaları instabilite ile sınırlı değildir. Komponent rotasyonu ile ameliyat sonrası ön diz ağrısı arasında ilişki gösterilmiş,[4] tibial komponentin iç rotasyonunun klinik sonuçları olumsuz etkilediği sistematik derleme düzeyinde bildirilmiştir.[5]

Tedavi yaklaşımı doğrudan etiyolojiye bağlıdır. Komponent malrotasyonu saptanan olgularda rotasyonun revizyon artroplastisi ile düzeltilmesi önerilmekte ve bu girişimin klinik olarak belirgin yarar sağladığı gösterilmiştir.[6,7] Buna karşılık komponent pozisyonu kabul edilebilir sınırlarda olan olgularda

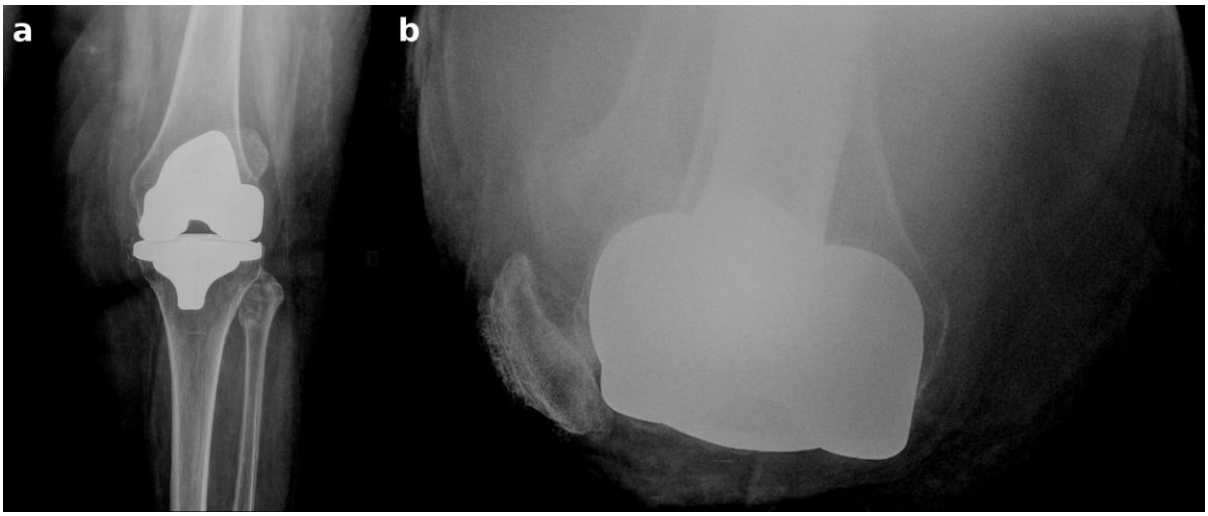
tedavi, yetersiz kalan medial yumuşak dokuya ve ekstansör mekanizma diziliminine yönelmekte; medial patellofemoral ligaman (MPFL) rekonstrüksiyonunun bu grupta etkili olduğu bildirilmektedir.[2,8]

Bu yazıda, farklı etiyolojik mekanizmalarla TDA sonrası patella çıkığı gelişen ve buna bağlı olarak birbirinden tümüyle farklı cerrahi yöntemlerle tedavi edilen iki olgu sunulmakta; tedavi seçiminde sorumlu etiyolojinin doğru belirlenmesinin taşıdığı önem tartışılmaktadır.

Olgu 1

Yetmiş sekiz yaşındaki kadın olguya, primer gonartroz tanısıyla sol dizine medial parapatellar artrotomi yoluyla ve patellar komponent uygulanmaksızın TDA gerçekleştirilmişti. Ameliyat sonrası ikinci ayda sol dizde ağrı, takılma hissi, boşalma ve yürümede güçlük şikâyetleri gelişen olgu tarafımıza başvurdu.

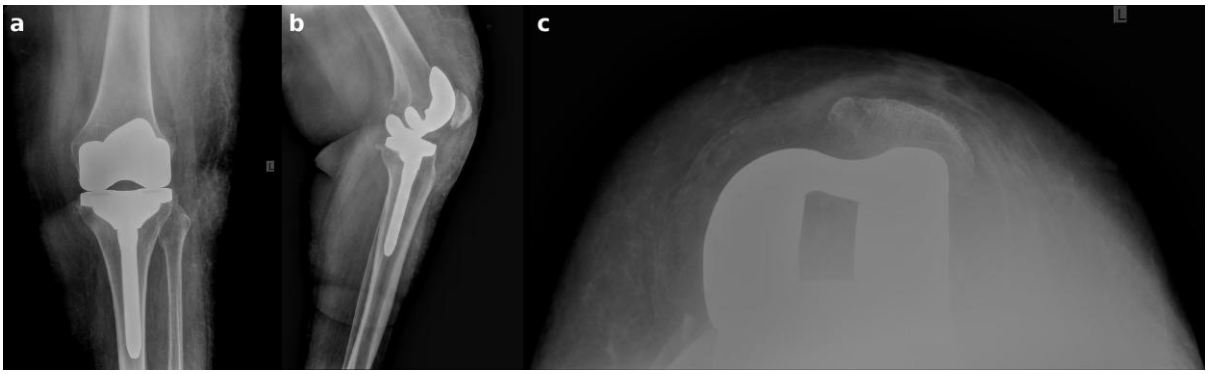
Muayenede diz fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ağrılı ve kısıtlıydı; patella laterale disloke pozisyonda saptandı. Direkt radyografilerde patellanın lateral dislokasyonu doğrulandı (Şekil 1). Rotasyonel değerlendirme amacıyla yapılan bilgisayarlı tomografide tibial komponentin 30° internal rotasyonda konumlandığı ölçüldü.



Şekil 1. Olgu 1, preoperatif radyografiler. (a) Ön-arka grafide patellanın laterale yer değiştirdiği izlenmektedir. (b) Aksiyel (skyline) grafide patella femoral komponentin lateralinde, disloke konumdadır.

Cerrahide mevcut insizyon kullanılarak eklem eksplore edildi; tibial komponent ve insert eksplante edildi. Anatomik rotasyonda konumlandırılan stemli tibial komponent ve deep-dish insert ile revizyon artroplastisi uygulandı. Girişime lateral retinaküler gevşetme ile medial retinaküler tamir ve plikasyon eklendi. İşlem sonrası intraoperatif değerlendirmede patellar tracking olağan bulundu.

Olgu ameliyat sonrası birinci ve altıncı ay kontrollerine geldi. Altıncı ay muayenesinde diz hareketleri olağan, patella redükte ve olgu asemptomatikti; kontrol radyografilerinde patella femoral komponent üzerinde merkezî konumda izlendi (Şekil 2).

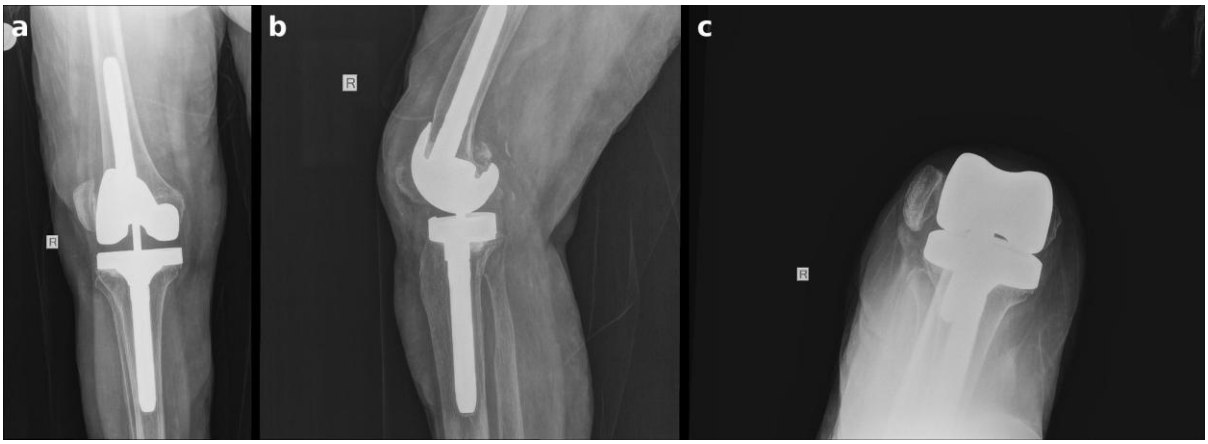


Şekil 2. Olgu 1, revizyon sonrası radyografiler. (a) Ön-arka ve (b) yan grafilerde uygun rotasyonda yerleştirilmiş stemli tibial komponent izlenmektedir. (c) Aksiyel grafide patella femoral komponent üzerinde merkezî ve redükte konumdadır.

Olgu 2

Romatoid artrit tanılı 78 yaşındaki kadın olguya, ileri varus deformitesi nedeniyle sağ dizine femoral ve tibial stemli, kısıtlayıcı insertli ve patellar komponent uygulanmaksızın TDA yapılmıştı. Ameliyat sonrası serbest mobilizasyona geçilmesini izleyen bir yıllık dönemde altı kez düşme öyküsü bulunan olgu, son düşmenin ardından sağ dizde ağrı ve hareket kısıtlılığı ile başvurdu.

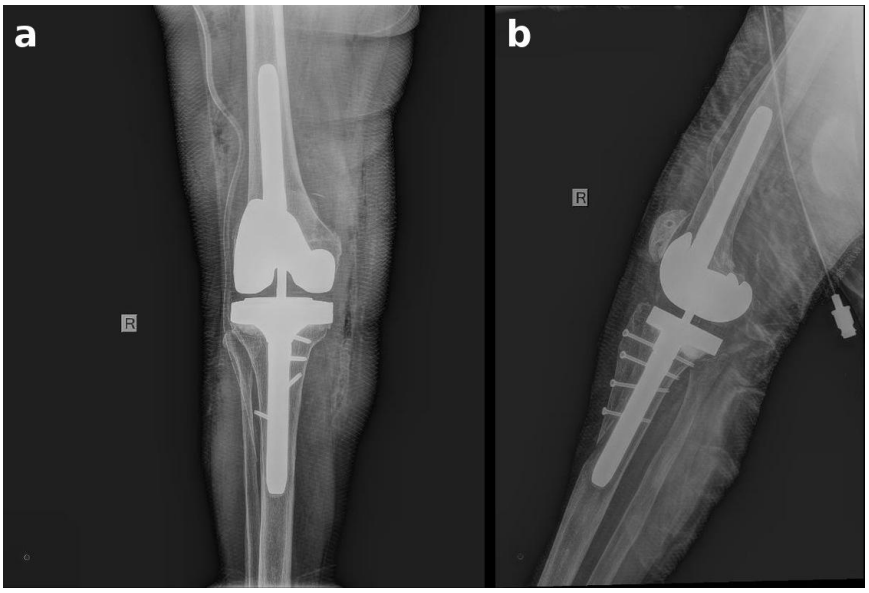
Muayenede sağ patella lateralde disloke ve redükte edilemez konumdaydı; aktif kuadriseps kontraksiyonu sağlanamıyor ve dizin aktif ekstansiyona getirilmesinde belirgin güçlük bulunuyordu. Diz hareketleri ağrılı ve kısıtlıydı. Preoperatif değerlendirmede distal dizilim bozukluğu saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Olgu 2, preoperatif radyografiler. (a) Ön-arka ve (b) yan grafilerde femoral ve tibial stemli, kısıtlayıcı insertli total diz protezi izlenmektedir. (c) Aksiyel grafide patella lateralde disloke konumdadır.

Cerrahide patellanın lateralde fikse disloke olduğu ve redükte edilemediği görüldü. Öncelikle lateral retinaküler gevşetme uygulandı; ancak bu işlemle redüksiyon sağlanamadı. Bunun üzerine hamstring otogrefti ile MPFL rekonstrüksiyonu ve Fulkerson osteotomisi (tibial tüberkülün anteromedial transferi) uygulandı. Bu işlemlerin ardından patella redükte oldu ve intraoperatif değerlendirmede patellar tracking olağan olarak değerlendirildi.

Olgu ameliyat sonrası birinci ay, altıncı ay ve birinci yıl kontrollerine geldi. Birinci yıl muayenesinde olgu asemptomatikti; radyolojik değerlendirmede patella redükte, komponentler ve osteotomi hattı sorunsuz izlendi (Şekil 4). Takip süresince nüks dislokasyon gözlenmedi.



Şekil 4. Olgu 2, ameliyat sonrası radyografiler. (a) Ön-arka grafide stemli komponentler izlenmektedir. (b) Yan grafide tibial tüberkül osteotomisi ve osteotominin tespitinde kullanılan materyal görülmektedir.

Tartışma

Bu iki olgunun ortak yanı tanı, ayrılan yanı ise tedavidir. Her iki olguda da TDA sonrası lateral patellar dislokasyon gelişmiş; ancak sorumlu mekanizmalar farklı olduğu için uygulanan cerrahi girişimler birbirinden tümüyle ayrışmıştır. Bu durum, TDA sonrası patella çıkığının tek bir tedavi şablonuyla ele alınamayacağını ve yönetimin etiyolojinin doğru belirlenmesiyle başladığını göstermektedir.[1]

Birinci olguda tibial komponentin 30° internal rotasyonda konumlandığı saptanmıştır. Bu değer, Berger ve arkadaşlarının patellar dislokasyon ve geç patellar yetmezlikle ilişkilendirdiği kombine iç rotasyon aralığının belirgin biçimde üzerindedir.[3] Bu ölçüde bir malrotasyon varlığında, yalnızca yumuşak doku girişimleriyle kalıcı stabilite beklemek gerçekçi değildir; çünkü ekstansör mekanizmayı laterale çeken kuvvet ortadan kaldırılmamış olur. Nitekim olgumuzda uygulanan tedavinin özü rotasyonun anatomik olarak yeniden kurulmasıdır; lateral gevşetme ile medial tamir ve plikasyon buna eklenen tamamlayıcı işlemler olmuştur.

Malrotasyon saptanan olgularda revizyonun etkinliği literatürde desteklenmektedir. Erken dönemde komponent malrotasyonu nedeniyle revizyon uygulanan serilerde klinik düzelme bildirilmiş,[6] malrotasyon nedeniyle yapılan revizyon artroplastisinin belirgin yarar sağladığı vaka kontrollü çalışmayla gösterilmiştir.[7] Bu veriler, rotasyonel dizilim bozukluğu ortaya konduğunda revizyonun yalnızca kabul edilebilir değil, tercih edilmesi gereken yaklaşım olduğunu düşündürmektedir.

İkinci olguda tablo farklıdır. Burada instabiliteyi başlatan etken tekrarlayan düşmelerdir ve muayenede irredüktabl dislokasyonun yanı sıra aktif kuadriseps kontraksiyonunun kaybı ile ekstansiyon defisiti saptanmıştır; değerlendirmede distal dizilim bozukluğu ön plandadır. Komponent pozisyonunun sorumlu tutulmadığı bu tür olgularda tedavi, yetersiz medial yumuşak dokuya ve ekstansör mekanizma diziliminine yönelir. MPFL rekonstrüksiyonunun TDA sonrası patellar instabilitede etkili olduğu, sınırlı sayıda hastayı içeren serilerde bildirilmiştir.[2,8]

Yalnızca proksimal yumuşak doku girişiminin yeterli olmadığı, distal dizilim bozukluğunun eşlik ettiği olgularda tibial tüberkül osteotomisi gündeme gelir. TDA sonrası kronik patella dislokasyonunda Fulkerson işleminin uygulandığı bir seride, ortalama 68,8 yaşındaki beş hastada tüberkülün ortalama 1,5 cm medializasyonu sonrası Knee Society skorunun 70,5'ten 85'e, diz fleksiyonunun 93°'den 101°'ye yükseldiği bildirilmiştir.[9] Bu seri, protez zemininde tüberkül osteotomisinin uygulanabilir ve etkili olduğunu göstermesi bakımından olgumuzla doğrudan örtüşmektedir.

MPFL rekonstrüksiyonu ile tibial tüberkül osteotomisinin birlikte uygulanması ise literatürde görece az tanımlanmıştır. Protez zemininde bu kombinasyonun teknik zorluklarını ele alan bir cerrahi teknik yazısında, tüberkülün medialize edilerek tespit edilmesi ve eş zamanlı MPFL rekonstrüksiyonu tarif edilmiş, bu senaryonun kendine özgü güçlükler taşıdığı vurgulanmıştır.[10] Olgumuzda da yalnızca lateral gevşetme ile redüksiyon sağlanamamış; ancak proksimal ve distal girişimlerin birlikte uygulanmasının ardından patellar tracking olağan hâle gelmiştir. Bu gözlem, ileri derecede ve irredüktabl dislokasyonlarda tek bir yumuşak doku işleminin yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

Distal realignment amacıyla tanımlanmış başka yöntemler de bulunmaktadır; TDA sonrası tekrarlayan patellar subluksasyonda Elmslie-Trillat işleminin uygulandığı olgular bildirilmiştir.[11] Yöntem seçiminde belirleyici olan, uygulanacak işlemin adı değil, düzeltilmesi hedeflenen patolojinin doğru tanımlanmasıdır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları olgu sayısının ikiyle sınırlı olması, retrospektif nitelik taşıması ve takip sürelerinin kısa olmasıdır; birinci olgunun takibi altıncı ayda, ikinci olgunun takibi birinci yıldadır. Ayrıca standart bir fonksiyonel skorlama sistemiyle nicel değerlendirme yapılmamış olması sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenlerle sunulan bulgular, iki farklı etiyolojik senaryoda tedavi seçimini örnekleyen gözlemler olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç

Total diz artroplastisi sonrası patella çıkığı sık görülen bir komplikasyon değildir; ancak ortaya çıktığında ekstansör mekanizma işlevini ileri derecede bozan, hastayı belirgin biçimde kısıtlayan ve yönetimi zor bir tablodur. Sunulan iki olgu, aynı klinik tablonun birbirinden tümüyle farklı mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini ve tedavinin de buna göre değişmesi gerektiğini göstermektedir. Komponent malrotasyonu saptanan olguda revizyon artroplastisi ile rotasyonun düzeltilmesi, dizilim bozukluğu ve ekstansör mekanizma yetmezliğinin ön planda olduğu olguda ise yumuşak doku rekonstrüksiyonu ile distal realignment başarılı sonuç vermiştir. Bu nedenle TDA sonrası patella çıkığında ilk adım cerrahi yöntemin seçilmesi değil, sorumlu etiyolojinin ortaya konmasıdır; rotasyonel değerlendirme bu sürecin ayrılmaz parçasıdır.

Kaynaklar

1. Malo M, Vince KG. The unstable patella after total knee arthroplasty: etiology, prevention, and management. J Am Acad Orthop Surg. 2003;11(5):364-371.

2. Lamotte A, Neri T, Kawaye A, Boyer B, Farizon F, Philippot R. Medial patellofemoral ligament reconstruction for patellar instability following total knee arthroplasty: a review of 6 cases. Orthop Traumatol Surg Res. 2016;102(5):607-610.

3. Berger RA, Crossett LS, Jacobs JJ, Rubash HE. Malrotation causing patellofemoral complications after total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1998;(356):144-153.

4. Barrack RL, Schrader T, Bertot AJ, Wolfe MW, Myers L. Component rotation and anterior knee pain after total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2001;(392):46-55.

5. Panni AS, Ascione F, Rossini M, et al. Tibial internal rotation negatively affects clinical outcomes in total knee arthroplasty: a systematic review. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018;26(6):1636-1644.

6. Incavo SJ, Wild JJ, Coughlin KM, Beynnon BD. Early revision for component malrotation in total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2007;458:131-136.

7. Lakstein D, Zarrabian M, Kosashvili Y, et al. Revision total knee arthroplasty for component malrotation is highly beneficial: a case control study. J Arthroplasty. 2010;25(7):1047-1052.

8. van Gennip S, Schimmel JJ, van Hellemondt GG, Defoort KC, Wymenga AB. Medial patellofemoral ligament reconstruction for patellar maltracking following total knee arthroplasty is effective. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22(10):2569-2573.

9. Price M, Malkani AL, Baker D. Fulkerson procedure for chronic patella component dislocation after total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2009;24(6):914-917.

10. Shatrov J, Colas A, Fournier G, Batailler C, Servien E, Lustig S. Tibial tuberosity osteotomy and medial patellofemoral ligament reconstruction for patella dislocation following total knee arthroplasty: a double fixation technique. SICOT J. 2022;8:24.

11. Nakajima A, Watanabe H, Rokkaku T, et al. The Elmslie-Trillat procedure for recurrent patellar subluxation after total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2010;25(7):1170.e1-1170.e5.

Presentation ID / Sunum No=122

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2659-7952

Yüksek Tibial Osteotomi Cerrahisinde Kapalı Aspiratif Dren Kullanımının Kemik Kaynamasına Etkisinin Değerlendirilmesi

[1]Ümit GÖK

[1]S.B.Ü. Kocaeli Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Özet

Amaç: Medial açık kama yüksek tibial osteotomi (MAK-YTO), medial kompartman osteoartriti ve varus dizilim bozukluğunun tedavisinde yaygın olarak kullanılan eklem koruyucu cerrahi yöntemlerden biridir. Postoperatif dren kullanımı hematom oluşumunu azaltarak erken dönem klinik sonuçları iyileştirebilir; ancak osteotomi iyileşmesi üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, MAK-YTO sonrası kapalı aspiratif dren kullanımının erken radyolojik kaynama ve klinik sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: Primer medial kompartman osteoartriti nedeniyle MAK-YTO uygulanan toplam 92 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar dren kullanılan grup (n=46) ve dren kullanılmayan grup (n=46) olarak ikiye ayrıldı. Demografik özellikler, komorbiditeler, sigara kullanımı, radyolojik düzeltme parametreleri, komplikasyonlar ve kaynama sonuçları karşılaştırıldı. Osteotomi kaynaması Staubli radyolojik kaynama sınıflamasına göre 6. hafta ve 3. ay kontrollerinde değerlendirildi. Bulgular: Gruplar yaş, cinsiyet dağılımı, diyabet, hipertansiyon ve sigara kullanımı açısından benzerdi (p>0,05). Altıncı hafta Staubli kaynama skorları açısından dren ve drensiz gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Üçüncü ay sonunda tüm osteotomilerde radyolojik kaynama elde edildi. Hinge kırığı ve diğer komplikasyon oranları açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Sonuç: Greftsiz medial açık kama yüksek tibial osteotomi uygulanan bu seride kapalı aspiratif dren kullanımının erken kaynama, nihai osteotomi iyileşmesi veya komplikasyon oranları üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Modern açılı stabil plak sistemleri ile gerçekleştirilen osteotomilerde yüksek kaynama oranları elde edilebilmekte ve dren kullanımı bu sonucu değiştirmemektedir. Daha yüksek kanıt düzeyi sağlayacak prospektif randomize kontrollü çalışmaların bu bulguları doğrulaması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: yüksek tibial osteotomi, dren, kemik kaynaması, osteotomi iyileşmesi, medial açık kama osteotomi

Giriş

Gonartroz, dünya genelinde erişkin popülasyonda ağrı ve fonksiyon kaybının en sık nedenlerinden biri olup yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltmaktadır. Özellikle varus dizilim bozukluğunun eşlik ettiği medial kompartman osteoartritinde artmış mekanik yüklenme, eklem kıkırdağındaki dejeneratif süreci hızlandırmakta ve hastalığın progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu hasta grubunda medial açık kama yüksek tibial osteotomi (MAK-YTO), mekanik aksı lateral kompartmana kaydırarak yük dağılımını yeniden düzenleyen ve total diz artroplastisi gereksinimini geciktirebilen etkili bir eklem koruyucu cerrahi yöntem olarak kabul edilmektedir(1,2)

Son yirmi yılda kilitli plak sistemlerinin geliştirilmesi, cerrahi tekniklerin standardizasyonu ve biyomekanik prensiplerin daha iyi anlaşılması sayesinde MAK-YTO'nun klinik başarı oranları önemli ölçüde artmıştır. Güncel serilerde %90'ın üzerinde kaynama oranları bildirilmekte olup gecikmiş kaynama ve psödoartroz nispeten nadir komplikasyonlar arasında yer almaktadır (3,4). Bununla birlikte osteotomi hattındaki kemik iyileşmesi, uygulanan düzeltme miktarı, osteotomi stabilitesi, lateral korteks bütünlüğü, sigara kullanımı, metabolik hastalıklar ve lokal biyolojik ortam gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (5–7)

Kemik iyileşmesinin ilk aşaması olan inflamatuvar faz sırasında oluşan hematom, yalnızca kan ürünlerinden oluşan pasif bir koleksiyon değildir. Osteotomi veya kırık sonrası oluşan hematom içerisinde trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, vasküler endotelyal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü-beta ve çok sayıda osteojenik sitokin bulunmaktadır. Bu biyolojik ortam mezenkimal kök hücre migrasyonu, anjiyogenez ve kallus oluşumu açısından kritik öneme sahiptir(8). Öte yandan osteotomi sonrası gelişen aşırı hematom birikimi yara gerginliğini artırabilir, postoperatif ağrıya katkıda bulunabilir ve erken rehabilitasyonu olumsuz etkileyebilir. Bu gerekçelerle birçok cerrah operasyon sonunda kapalı aspiratif dren kullanmayı tercih etmektedir. Bununla birlikte yüksek tibial osteotomide dren kullanımının postoperatif ağrı üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Li ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif randomize kontrollü çalışmada dren kullanılan hastalarda erken postoperatif dönemde VAS skorlarının daha düşük olduğu bildirilmiş, ancak orta dönem takiplerde iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (9).Dren kullanımının amacı hematom oluşumunu azaltmak, yumuşak doku basıncını düşürmek ve yara iyileşmesini desteklemektir. Ancak drenlerin kan kaybını artırabileceği, enfeksiyon için potansiyel giriş kapısı oluşturabileceği ve osteotomi sahasındaki biyolojik iyileşme ortamını değiştirebileceği de öne sürülmektedir (10)

Artroplasti cerrahisinde dren kullanımını inceleyen çok sayıda çalışma ve meta-analiz, rutin dren kullanımının fonksiyonel sonuçlar veya komplikasyon oranları açısından belirgin üstünlük sağlamadığını göstermiştir (11,12)Buna karşın yüksek tibial osteotomi sonrası dren kullanımına ilişkin literatür oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmaların büyük bölümü kan kaybı, ağrı veya yara problemlerine odaklanmış olup osteotomi kaynaması üzerine etkileri ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızın amacı medial açık kama yüksek tibial osteotomi uygulanan hastalarda kapalı aspiratif dren kullanımının erken radyolojik kaynama üzerine etkisini değerlendirmektir. İkincil amaç olarak demografik özellikler, radyolojik düzeltme parametreleri ve komplikasyon oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın temel hipotezi, modern kilitli plak sistemleri ile stabilize edilen medial açık kama yüksek tibial osteotomilerde, kapalı aspiratif dren kullanımının erken veya geç dönem osteotomi kaynaması üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı yönündedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı

Bu retrospektif karşılaştırmalı kohort çalışması, medial açık kama yüksek tibial osteotomi (MAK-YTO) uygulanan hastalarda postoperatif kapalı aspiratif dren kullanımının osteotomi kaynaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Nisan 2023-Haziran 2026 tarihleri arasında aynı merkezde primer medial kompartman osteoartriti nedeniyle MAK-YTO uygulanan hastaların tıbbi kayıtları, ameliyat notları ve radyolojik görüntüleri geriye dönük olarak incelendi.

Osteotomi açıklığının kemik iyileşmesini etkileyebilecek önemli bir değişken olması nedeniyle yalnızca 10 mm osteotomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Böylece osteotomi açıklığına bağlı karıştırıcı etkinin azaltılması amaçlanmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri:

Primer medial kompartman diz osteoartriti tanısının bulunması,

Varus dizilim bozukluğunun eşlik etmesi,

Medial açık kama yüksek tibial osteotomi uygulanmış olması,

Ameliyat sırasında aynı cerrahi teknik ve aynı implant sisteminin kullanılmış olması,

En az 3 aylık klinik ve radyolojik takip süresinin bulunması,

Ameliyat öncesi ve sonrası radyolojik kayıtların eksiksiz olması,

10 mm kama kullanılanlar

Dışlanma Kriterleri:

İnflamatuar artrit (romatoid artrit, seronegatif spondiloartropatiler vb.) tanısı bulunanlar,

Daha önce aynı ekstremitede osteotomi veya diz çevresi cerrahisi öyküsü bulunanlar,

Aktif enfeksiyon veya geçirilmiş osteomiyelit öyküsü bulunanlar,

Aynı seansta ek düzeltici osteotomi uygulananlar,

Yapısal otogreft, allogreft veya sentetik greft kullanılan olgular,

Revizyon osteotomisi yapılan hastalar.

Uygunluk kriterlerinin uygulanmasının ardından toplam 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar postoperatif dren kullanılan grup (n=46) ve dren kullanılmayan grup (n=46) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Cerrahi Teknik:

Tüm operasyonlar aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirildi. Hastalar spinal veya genel anestezi altında supin pozisyonda opere edildi ve pnömatik turnike kullanıldı. Standart girişimsel artroskopi yapıldıktan sonra proksimal kruris seviyesinden medial insizyon sonrasında pes anserinus ve yüzeyel medial kollateral bağ kontrollü olarak serbestleştirildi. Floroskopi eşliğinde uniplanar medial açık kama osteotomisi gerçekleştirildi. Osteotomi hattı lateral kortekste yaklaşık 1 cm kemik köprüsü bırakılarak sonlandırıldı ve lateral kortikal menteşe korunmaya çalışıldı. Preoperatif planlama doğrultusunda osteotomi açılarak skopi kontrolünde mekanik aks düzeltmesi sağlandı. Tüm hastalarda kamalı kilitli plak sistemi kullanıldı. Çalışma grubundaki hiçbir hastada otogreft, allogreft veya sentetik kemik grefti kullanılmadı. Dren kullanım kararı hastanın demografik özelliklerine, osteotomi açıklığına, intraoperatif kanama miktarına veya cerrahi zorluğa göre verilmemiştir. Dren uygulanması tamamen cerrahın rutin postoperatif uygulama tercihine bağlıdır. Her iki cerrah da aynı cerrahi endikasyonları, aynı implant sistemini ve aynı rehabilitasyon protokolünü kullanmıştır. Dren grubunda osteotomi hattına yakın olacak şekilde tek adet kapalı negatif basınçlı aspiratif dren yerleştirildi ve drenler postoperatif 24 saat sonrasında çıkarıldı.

Postoperatif Rehabilitasyon

Tüm hastalara standart rehabilitasyon protokolü uygulandı. İlk postoperatif günden itibaren diz hareket açıklığı egzersizlerine ve kuadriseps güçlendirme programına başlandı. İlk altı hafta boyunca yük verilmesine izin verilmedi. Radyolojik iyileşmenin yeterli olduğu hastalarda altıncı haftadan sonra kademeli tam yük verme programına geçildi.

Derin enfeksiyon gelişen tüm hastalarda cerrahi debridman ve irrigasyon uygulandı, implant çıkarılmasına gerek duyulmadı ve tüm hastalarda kaynama elde edildi.

Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Hastaların yaş, cinsiyet, taraf, diyabet mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, takip süresi, dren getirisi ve preoperatif ve postop operatif hemoglobin değerleri kaydedildi. Radyolojik değerlendirmede ameliyat öncesi ve sonrası ağırlık taşıma hattı oranı (weight-bearing line ratio, WBL), düzeltme miktarı, osteotomi açıklığı ve lateral kortikal menteşe kırığı varlığı değerlendirildi. Osteotomi kaynaması Staubli ve ark. tarafından tanımlanan radyolojik değerlendirme sistemi kullanılarak 6. hafta ve 3. ay kontrollerinde değerlendirildi(13)

Postoperatif ağrı değerlendirmesi Visual Analog Scale (VAS) kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar ağrı şiddetlerini 0 (ağrı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) arasında puanladı. VAS değerlendirmeleri preoperatif dönemde ve postoperatif 1. gün, 2. gün, 14. gün ve 6. hafta kontrollerinde kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum–maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi veya Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi veya Fisher kesin testi ile analiz edildi. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Erken radyolojik kaynamayı etkileyen bağımsız faktörleri değerlendirmek için çok değişkenli lineer regresyon analizi kullanıldı. Bağımlı değişken 6. hafta Staubli skoru olarak belirlendi.

Sonuçlar

Çalışmaya toplam 92 hasta dahil edildi. Hastaların 46'sı (50%) postoperatif kapalı aspiratif dren kullanılan grupta, 46'sı (50%) ise dren kullanılmayan grupta yer aldı. Ortalama takip süresi dren grubunda 7,6 ay, drensiz grupta ise 11,0 ay olarak bulundu.

Demografik ve klinik özellikler açısından gruplar büyük ölçüde benzerdi (Tablo 1). Dren grubunun yaş ortalaması 51,7 (40-66) yıl iken drensiz grubun yaş ortalaması 50,6 yıl (41-63) olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,393$). Cinsiyet dağılımı, diyabet mellitus varlığı, hipertansiyon öyküsü ve sigara kullanımı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Buna karşın takip süresi drensiz grupta anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,001$).

Grupların preoperatif VAS skorları benzerdi ($p>0,05$). Her iki grupta da takip süresince VAS skorlarında preoperatif döneme göre anlamlı azalma saptandı (grup içi karşılaştırma, $p<0,001$).

Postoperatif 1. gün değerlendirmesinde dren kullanılan grupta VAS skorları drensiz gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). 2. gün kontrolünde de drenli grupta daha düşük ağrı skorları izlenirken gruplar arasındaki fark devam etmekteydi ($p<0,05$). 6. hafta değerlendirmesinde ise her iki grubun VAS skorları benzer düzeye ulaşmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ameliyat öncesi ağırlık taşıma hattı yüzdesi (weight-bearing line ratio, WBL) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,637$). Postoperatif değerlendirmede dren grubunda WBL oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (52,7% ve 48,6%; $p=0,031$). Bununla birlikte düzeltme miktarını gösteren WBL değişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,470$). Erken radyolojik kaynama değerlendirmesinde altıncı hafta Staubli kaynama skorları dren grubunda 1,74, drensiz grupta ise 1,65 olarak bulundu. İki grup arasında erken osteotomi iyileşmesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,549$). Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda greftsiz açık kama osteotomisi uygulanmış olmasına rağmen üçüncü ay sonunda %100 kaynama elde edildi. Lateral kortikal menteşe (hinge) kırığı dren grubunda 13 hastada (%28,3), drensiz grupta ise 8 hastada (%17,4) görüldü ve anlamlı fark saptanmadı ($p=0,321$).

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, dren grubunda 4 hastada (%8,7), drensiz grupta ise 6 hastada (%13,0) yüzeyel enfeksiyon gelişti. Derin enfeksiyon dren grubunda 1 hastada (%2,2), drensiz grupta ise 3 hastada (%6,5) gözlendi. Ancak yüzeyel ve derin enfeksiyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,505$ ve $p=0,307$).

Erken radyolojik kaynamayı etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Analize dren kullanımı, yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, lateral hinge kırığı ve WBL değişimi dahil edildi. Çok değişkenli analizde dren kullanımı erken Staubli kaynama skoru ile bağımsız olarak ilişkili bulunmadı ($\beta=0.234$, %95 GA: −0.071–0.539; $p=0.131$). Diğer değişkenlerin hiçbiri de erken radyolojik kaynama ile anlamlı ilişki göstermedi ($p>0.05$) (tablo 4).

Tablo 1. Demografik ve Klinik Özellikler (n=kişi sayısı)

Değişken	Dren (n=46)	Drensiz (n=46)	p
Yaş (yıl)	51,7 ± 6.6	50,6 ± 6.0	0,393
Kadın cinsiyet, n (%)	35 (76,1)	37 (80,4)	0,801
Diyabet mellitus, n (%)	8 (17,4)	6 (13,0)	0,773
Hipertansiyon, n (%)	13 (28,3)	11 (23,9)	0,813
Sigara kullanımı, n (%)	16 (34,8)	13 (28,3)	0,654
Takip süresi (ay)	7,6 ± 2.4	11,0 ± 5.88	<0,001

Tablo 2. Cerrahi, Radyolojik Sonuçlar, Komplikasyonlar ve Kaynama Sonuçları (n:kişi sayısı)

Preoperatif WBL (%)	19,9 ± 15.52	18,6 ± 11.46	0,637
Postoperatif WBL (%)	52,7 ± 8.9	48,6 ± 7.8	0,031
WBL değişimi (%)	32,7 ± 13.9	30,6 ± 11.5	0,470
Lateral hinge kırığı, n (%)	13 (28,3)	8 (17,4)	0,321
Staubli skoru (6. hafta)	1,74 ± 0.68	1,65 ± 0.71	0,549
Staubli skoru (6. ay)	3,0	3,0	-
Tam kaynama, n (%)	46 (100)	46 (100)	-
Gecikmiş kaynama, n (%)	0	0	-
Nonunion, n (%)	0	0	-
Yüzeyel enfeksiyon, n (%)	4 (8,7)	6 (13,0)	0,505
Derin enfeksiyon, n (%)	1 (2,2)	3 (6,5)	0,307
Debridman ve irrigasyon, n (%)	1 (2,2)	3 (6,5)	0,307
Revizyon cerrahisi, n (%)	0	0	-
İmplant çıkarılması, n (%)	0	0	-

Tablo 3. VAS skorlaması (VAS=Visual Analogue Scala)

Zaman	Drenli Grup n=46	Drensiz Grup n=46	p değeri
Preoperatif VAS	7.4 ± 1.1	7.3 ± 1.2	0.68
1. gün VAS	3,5 ± 1,0	4,4 ± 1,2	<0,001
2. gün VAS	2,1 ± 0,8	2,5 ± 0,9	0.028
6. hafta VAS	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,7	0,47

Tablo 4. Erken radyolojik kaynamayı (6. hafta Staubli skoru) etkileyen faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizi

Değişken	β Katsayısı	%95 Güven Aralığı	p
Dren kullanımı	0.234	-0.071 – 0.539	0.131
Yaş	0.020	-0.005 – 0.044	0.110
Cinsiyet	-0.091	-0.472 – 0.289	0.634
Diyabet	-0.172	-0.596 – 0.252	0.422
Hipertansiyon	-0.107	-0.469 – 0.255	0.556
Sigara kullanımı	-0.054	-0.405 – 0.296	0.758
Lateral hinge kırığı	0.040	-0.319 – 0.399	0.825
WBL değişimi (%)	-0.006	-0.018 – 0.006	0.322

Tartışma

Bu çalışmanın en önemli bulgusu, medial açık kama yüksek tibial osteotomi (MAK-YTO) sonrasında kapalı negatif basınçlı aspiratif dren kullanımının erken radyolojik kaynama veya nihai osteotomi iyileşmesi üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmamasıdır. Her ne kadar takip süresi drensiz grupta daha uzun olsa da çalışmanın birincil sonlanım noktası olan 6. hafta radyolojik kaynama tüm hastalarda aynı zaman noktasında değerlendirilmiştir. Bu nedenle takip süresi farklılığının temel sonlanım noktası üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu düşünülmektedir. Modern açılı stabil plak sistemleri ile gerçekleştirilen MAK-YTO olgularında kemik iyileşmesinin dren kullanımından çok mekanik stabilite ve biyolojik iyileşme kapasitesi tarafından belirlendiğini göstermektedir.

Literatürde açık kama yüksek tibial osteotomi sonrası kaynamayı etkileyen faktörler arasında osteotomi açıklığının büyüklüğü, lateral korteks bütünlüğü, sigara kullanımı, metabolik hastalıklar, greft kullanımı ve implant stabilitesi ön plana çıkmaktadır (3,14,15). Buna karşın dren kullanımının osteotomi iyileşmesi üzerindeki etkisini doğrudan inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle mevcut çalışma, günlük klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir uygulamanın kemik iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

Dren kullanımının osteotomi kaynamasını etkileyebileceği yönündeki teorik görüşler esas olarak hematomun biyolojik fonksiyonuna dayanmaktadır(16).Günümüzde kırık ve osteotomi hematomunun yalnızca pasif bir kan koleksiyonu olmadığı, aksine kemik iyileşmesinin ilk aşamasını başlatan aktif bir biyolojik ortam oluşturduğu bilinmektedir. Hematom içerisinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinler mezenkimal kök hücre migrasyonunu, anjiyogenezi ve kallus oluşumunu desteklemektedir (8,17). Bu nedenle bazı araştırmacılar postoperatif drenajın bu biyolojik ortamın bir kısmını uzaklaştırarak kemik iyileşmesini olumsuz etkileyebileceğini öne sürmüştür. Ancak çalışmamızda dren kullanılan hastalarda erken kaynama skorlarının farklı bulunmaması, osteotomi bölgesinde kalan biyolojik ortamın iyileşme sürecini sürdürmek için yeterli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlarımızın bir diğer olası açıklaması kullanılan implant sisteminin sağladığı yüksek mekanik stabilitedir. Açılı stabil plak sistemleri, özellikle TomoFix konsepti sonrasında açık kama osteotomilerde biyomekanik açıdan önemli avantajlar sağlamıştır (14,18). Bu sistemler osteotomi hattında yeterli rijidite sağlayarak kemik iyileşmesinin güvenli şekilde ilerlemesine olanak tanımaktadır. Bu nedenle postoperatif hematom miktarındaki küçük değişikliklerin veya dren kullanımına bağlı biyolojik

farklılıkların klinik olarak anlamlı sonuçlara dönüşmemesi beklenebilir. Çalışmamızda dren kullanımının kaynama üzerinde etkisiz bulunması bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, hiçbir hastada otogreft, allogreft veya sentetik kemik grefti kullanılmamış olmasına rağmen tüm osteotomilerde başarılı kaynama elde edilmiş olmasıdır. Açık kama yüksek tibial osteotomilerde greft kullanımının gerekliliği halen tartışmalı bir konudur. El-Assal ve ark. ile Brosset ve ark. greft kullanılmaksızın gerçekleştirilen açık kama osteotomilerde yüksek kaynama oranları bildirmiştir (19,20). Benzer şekilde Gouin ve ark. uygun stabilizasyon sağlandığında greft kullanımının her olguda gerekli olmadığını belirtmiştir (21). Çalışmamızda ortalama osteotomi açıklıkları greft gerektirmeden iyileşmiş ve tüm hastalarda kaynama elde edilmiştir. Bu sonuç, modern açılı stabil plak sistemlerinin biyomekanik etkinliğini desteklemekte ve güncel literatür ile uyum göstermektedir.

Lateral kortikal menteşe kırığı açık kama osteotomilerde en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir ve bazı çalışmalarda gecikmiş kaynama ile ilişkilendirilmiştir (22).Çalışmamızda dren grubunda menteşe kırığı oranı sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Daha da önemlisi, menteşe kırığı bulunan olgularda dahi kaynamama veya revizyon gereksinimi ortaya çıkmamıştır. Bu durum, stabil internal fiksasyonun menteşe kırıklarının olumsuz etkilerini büyük ölçüde telafi edebildiğini düşündürmektedir.

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde yüzeyel ve derin enfeksiyon oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. Toplam dört hastada derin enfeksiyon gelişmesine rağmen tüm olgularda erken dönemde irrigasyon ve debridman uygulanmış, implantların çıkarılmasına gerek duyulmamıştır. Enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra tüm hastalarda osteotomi iyileşmesi tamamlanmıştır. Bu bulgu, enfeksiyonun erken tanınması ve zamanında cerrahi müdahalenin önemini göstermektedir. Ayrıca enfeksiyon varlığında dahi yeterli mekanik stabilitenin korunmasının kemik iyileşmesinin devam etmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Ortopedik cerrahide dren kullanımını değerlendiren çalışmaların büyük bölümü artroplasti literatüründen gelmektedir (23). Parker ve ark. tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve daha sonra yayımlanan Cochrane analizlerinde dren kullanımının enfeksiyon oranları, yara problemleri veya fonksiyonel sonuçlar açısından belirgin üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir (10,11). Zhang ve ark. tarafından gerçekleştirilen meta-analizde de total diz artroplastisi sonrası rutin dren kullanımını destekleyen güçlü kanıt bulunmadığı gösterilmiştir(12).Her ne kadar osteotomi cerrahisi artroplastiden farklı biyolojik süreçlere sahip olsa da mevcut çalışmanın sonuçları dren kullanımının kemik iyileşmesi açısından belirgin avantaj sağlamadığını ortaya koyarak bu literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri, dren kullanılan hastalarda erken postoperatif dönemde ağrı skorlarının daha düşük olmasıdır. Özellikle postoperatif 1. ve 2. gün kontrollerinde drenli grupta VAS skorları anlamlı olarak daha düşük bulunurken, altıncı hafta değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu bulgu, dren kullanımının uzun dönem klinik sonuçlardan ziyade erken postoperatif ağrı kontrolü ve rehabilitasyona katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Li ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif randomize kontrollü çalışmada dren kullanılan grupta erken postoperatif VAS skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu, ancak takip süresi uzadıkça bu farkın ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız da erken dönemde dren grubunda daha düşük VAS skorları, altıncı haftada ise benzer ağrı düzeyleri saptanması bakımından bu çalışma ile uyumludur(9)Öte yandan Zhao ve ark. tarafından yayımlanan daha geniş hasta serisini içeren retrospektif çalışmada dren kullanımının VAS skorları, diz hareket açıklığı ve altıncı ay WOMAC sonuçları üzerine belirgin üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki farklılıkların hasta seçimi, cerrahi teknik, rehabilitasyon protokolü ve VAS değerlendirme zamanlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (24).

Çalışmanın güçlü yönleri arasında tüm hastalarda aynı cerrahi tekniğin uygulanmış olması, osteotomi stabilizasyonunda aynı implant sisteminin kullanılması, hiçbir hastada kemik grefti kullanılmamış olması ve tüm cerrahilerin aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilmiş olması sayılabilir. Bu durumlar potansiyel karıştırıcı faktörleri azaltarak dren kullanımının etkisinin daha güvenilir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Sonuç olarak, greftsiz medial açık kama yüksek tibial osteotomi uygulanan bu seride kapalı aspiratif dren kullanımının erken kaynama, nihai osteotomi iyileşmesi veya komplikasyon oranları üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Modern açılı stabil plak sistemleri ile gerçekleştirilen osteotomilerde yüksek kaynama oranları elde edilebilmekte ve dren kullanımı bu sonucu değiştirmemektedir. Bu nedenle rutin dren kullanımının osteotomi kaynamasını artırmak amacıyla uygulanması mevcut veriler ışığında desteklenmemektedir. Daha yüksek kanıt düzeyi sağlayacak prospektif randomize kontrollü çalışmaların bu bulguları doğrulaması gerekmektedir.

Referanslar

1. Birmingham TB, Giffin JR, Chesworth BM, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy: a prospective cohort study of gait, radiographic, and patient-reported outcomes. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):648-657. doi:10.1002/art.24466
2. Agarwala S, Sobti A, Naik S, Chaudhari S. Comparison of closing-wedge and opening-wedge high tibial osteotomies for medial compartment osteoarthritis of knee in Asian population: mid-term follow-up. *J Clin Orthop Trauma.* 2016;7(4):272-275. doi:10.1016/j.jcot.2016.06.012
3. Schröter S, Gonser CE, Konstantinidis L, Helwig P, Albrecht D. High complication rate after biplanar open wedge high tibial osteotomy stabilized with a new spacer plate (Position HTO plate) without bone substitute. *Arthroscopy.* 2011;27(5):644-652. doi:10.1016/j.arthro.2011.01.008
4. Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, Goldhahn S, Lobenhoffer P. Outcome after high tibial open-wedge osteotomy: a retrospective evaluation of 533 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(1):170-180. doi:10.1007/s00167-012-2087-2
5. Park HJ, Kang SB, Chang MJ, Chang CB, Jung WH, Jin H. Association of gap healing with angle of correction after opening-wedge high tibial osteotomy without bone grafting. *Orthop J Sports Med.* 2021;9(5):23259671211002289. doi:10.1177/23259671211002289
6. Kawai R, Kawashima I, Maeda A, et al. The factors affecting the timing of bone union after closing-wedge high tibial osteotomy. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(suppl 4):S526-S529. doi:10.1016/j.jcot.2020.04.019
7. Goshima K, Sawaguchi T, Shigemoto K, et al. Large opening gaps, unstable hinge fractures, and osteotomy line below the safe zone cause delayed bone healing after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(4):1291-1298. doi:10.1007/s00167-018-5334-3
8. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):45-54. doi:10.1038/nrrheum.2014.164
9. Li S, Yang J, Watson C, et al. Drainage relieves pain without increasing post-operative blood loss in high tibial osteotomy: a prospective randomized controlled study. *Int Orthop.* 2020;44(6):1037-1043. doi:10.1007/s00264-020-04530-z
10. Parker MJ, Roberts CP, Hay D. Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(6):1146-1152. doi:10.2106/00004623-200406000-00005
11. Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(3):CD001825. doi:10.1002/14651858.CD001825.pub2
12. Zhang QD, Guo WS, Zhang Q, Liu ZH, Cheng LM, Li ZR. Comparison between closed suction drainage and nondrainage in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2011;26(8):1265-1272. doi:10.1016/j.arth.2011.02.005
13. Lobenhoffer P, van Heerwaarden R, Agneskirchner JD, eds. *Kniegelenknahe Osteotomien: Indikation—Planung—Operationstechniken mit Plattenfixateuren.* 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 2014. doi:10.1055/b-002-94108
14. Staubli AE, Jacob HAC. Evolution of open-wedge high-tibial osteotomy: experience with a special angular stable device for internal fixation without interposition material. *Int Orthop.* 2010;34(2):167-172. doi:10.1007/s00264-009-0902-2
15. Miller BS, Dorsey WOP, Bryant CR, Austin JC. The effect of lateral cortex disruption and repair on the stability of the medial opening wedge high tibial osteotomy. *Am J Sports Med.* 2005;33(10):1552-1557. doi:10.1177/0363546505275488

16. Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, et al. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(4):427-434. doi:10.1089/ten.TEB.2009.0687
17. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(3):133-143. doi:10.1038/nrrheum.2012.1
18. Lobenhoffer P, Agneskirchner JD. Improvements in surgical technique of valgus high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003;11(3):132-138. doi:10.1007/s00167-002-0334-7
19. El-Assal MA, Khalifa YE, Abdel-Hamid MM, Said HG, Bakr HMA. Opening-wedge high tibial osteotomy without bone graft. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(7):961-966. doi:10.1007/s00167-010-1104-6
20. Brosset T, Pasquier G, Migaud H, Gougeon F. Opening wedge high tibial osteotomy performed without filling the defect but with locking plate fixation (TomoFix) and early weight-bearing: prospective evaluation of bone union, precision and maintenance of correction in 51 cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97(7):705-711. doi:10.1016/j.otsr.2011.06.011
21. Gouin F, Yaouanc F, Waast D, Melchior B, Delecrin J, Passuti N. Open wedge high tibial osteotomies: calcium-phosphate ceramic spacer versus autologous bonegraft. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010;96(6):637-645. doi:10.1016/j.otsr.2010.03.022
22. Takeuchi R, Ishikawa H, Kumagai K, et al. Fractures around the lateral cortical hinge after a medial opening-wedge high tibial osteotomy: a new classification of lateral hinge fracture. *Arthroscopy.* 2012;28(1):85-94. doi:10.1016/j.arthro.2011.06.034
23. Kelly EG, Cashman JP, Imran FH, Conroy R, O'Byrne J. Systematic review and meta-analysis of closed suction drainage versus non-drainage in primary hip arthroplasty. *Surg Technol Int.* 2014;24:295-301.
24. Zhao B, Zhao Q, Ye S, Bai H, Ma X. Evaluating the benefits of using drainage tubes after high tibial osteotomy: a retrospective study. *J Int Med Res.* 2026;54(1):03000605251413386. doi:10.1177/03000605251413386

Presentation ID / Sunum No=154

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: Orcid ID 0000-0001-9972-7020

Prolonged Intensive Care Unit Stay Is Dissociated From Admission Illness Severity: A Competing-Outcome Analysis In A High-Acuity Medical Intensive Care Unit

[1]Şule Asri

[1]University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Division of Intensive Care, Antalya, Türkiye
Corresponding author e-mail: drsuleasr@gmail.com

Abstract

Objective: Prolonged intensive care unit (ICU) stay concentrates a disproportionate share of critical care resources. Its determinants are usually modelled as a simple binary outcome, an approach that ignores early death as a competing route out of the ICU and may therefore misattribute the predictive value of admission severity scores. Material and Methods: We analysed 164 consecutive admissions to a tertiary medical ICU between December 2022 and May 2024. Prolonged stay was defined as an ICU length of stay exceeding seven days. Admission-time predictors were modelled with Firth penalized logistic regression, and discrimination was assessed with bootstrap optimism-corrected area under the receiver operating characteristic curve. To separate the competing pathways, each admission was assigned to one of three mutually exclusive states, namely early live discharge within seven days, early ICU death within seven days, or stay exceeding seven days, and these were analysed by multinomial logistic regression and by cumulative incidence functions. Results: Thirty-three admissions (20.1%) exceeded seven days and accounted for 519 of 924 ICU bed-days (56.2%). ICU mortality was 47.2%. APACHE II did not differ between prolonged and non-prolonged stays (median 34.5 versus 31.0, $p = 0.34$), nor did admission lactate (1.9 versus 1.9 mmol/L, $p = 0.73$). Across the three competing states, median APACHE II was 26, 41 and 34.5 and median lactate 1.4, 4.8 and 1.9 mmol/L for early discharge, early death and prolonged stay respectively (both $p < 0.001$). In multinomial regression, each 5-point increment in APACHE II tripled the odds of early death (OR 2.90, 95% CI 2.01-4.19) but was unrelated to prolonged stay (OR 1.28, 0.93-1.75); conversely, septic shock (OR 3.35), ARDS (OR 3.01) and invasive ventilation at admission (OR 4.51) were associated with prolonged stay alone. The admission model achieved an optimism-corrected AUC of 0.721. Prolonged stay was characterised by ventilator dependence and acquired complications: re-intubation 29.0% versus 0.9%, tracheostomy 36.4% versus 1.6% and ICU-acquired infection 54.2% versus 4.0% (all $p < 0.001$). Twenty-eight admissions (17.4%) died within the first two ICU days, contributing 36.8% of all ICU deaths but only 4.1% of bed-days; 85.7% of them were haematology or oncology referrals. Conclusion: In a high-acuity medical ICU, admission severity indices discriminate early death rather than prolonged stay. Prolonged stay was driven by the respiratory-failure and shock phenotype and sustained by ventilator dependence and ICU-acquired infection.

Severity-of-illness scores should not be repurposed as length-of-stay predictors, and competing-outcome methods are required wherever mortality is high.

Keywords: Intensive care units, length of stay, APACHE, competing risks, respiratory distress syndrome, septic shock

Introduction

Intensive care is the most resource-intensive component of hospital care, and its cost is distributed very unevenly across patients. A minority of admissions that extend beyond the first week occupy a share of bed-days out of all proportion to their number, block admissions from the emergency department and operating theatre, and expose patients to the cumulative hazards of immobility, sedation, device dependence and nosocomial infection.[9,11] Identifying who will stay long, and why, therefore matters both for the individual patient and for the unit.

A large literature has attempted to predict ICU length of stay from information available at admission, and severity-of-illness scores such as APACHE II are the instruments most often reached for.[1,9] These scores are already calculated for other purposes, are familiar to clinicians, and summarise physiological derangement in a single number. The practice is nonetheless conceptually questionable, because these scores were derived and calibrated to predict hospital mortality, and mortality and length of stay are not simply two faces of the same construct. A patient with overwhelming shock and profound acidaemia has a very high APACHE II score and a short ICU stay, because death terminates the admission within a day or two, whereas a patient with moderate hypoxaemic respiratory failure may have an unremarkable score and remain ventilated for three weeks.

This is a competing-risk problem in the strict sense: death and live discharge are mutually exclusive, and the occurrence of one removes the possibility of the other.[7,8] Where ICU mortality is low, the distortion introduced by ignoring it is modest. Where mortality approaches half of all admissions, as it does in medical ICUs serving haematology, oncology and nephrology services, the distortion is no longer negligible. Studies that dichotomise length of stay without accounting for early death may conclude that severity scores predict prolonged stay poorly, without recognising that the failure is structural rather than a matter of insufficient sample size or the wrong cut-point.

We therefore examined prolonged ICU stay in a tertiary medical ICU with high illness severity and high mortality, using an analytic strategy that keeps the competing pathways visible. Our aims were to quantify the burden of prolonged stay in bed-days, to determine which admission-time characteristics identify patients destined for a prolonged course, and to test directly whether admission severity indices discriminate prolonged stay or whether their apparent association with outcome is confined to early death.

Material And Method

Design, Setting And Participants

This was a single-centre retrospective cohort study conducted in the medical ICU of a tertiary university-affiliated training and research hospital. The unit is a closed, physician-staffed general medical ICU that receives referrals from internal medicine and its subspecialties, principally haematology, medical oncology, nephrology and gastroenterology, as well as from the emergency department and from other hospitals.

All consecutive adult admissions between December 2022 and May 2024 for which the complete ICU course had been documented were eligible. Records duplicated during data entry, identified by an identical combination of hospital record number and admission and discharge dates, were removed before analysis. The unit of analysis was the ICU admission rather than the patient, so that a readmission during the study period contributed a second record; eight of 164 records (4.9%) were readmissions, and 155 individual patients were represented. The study is reported in accordance with the STROBE statement for observational research.[14]

Variables And Definitions

Data were abstracted from the electronic medical record and the unit prospectively maintained admission register. Admission-time variables comprised age, sex, referring service, APACHE II score and its derived predicted mortality, mode of respiratory support on arrival, cardiac arrest preceding admission, transplantation history, sepsis category, acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute kidney injury (AKI), admission arterial lactate and C-reactive protein, central venous catheterisation and exposure to iodinated contrast.

Sepsis and septic shock were defined according to the Sepsis-3 criteria[2], ARDS according to the Berlin definition[3] and AKI according to the KDIGO criteria[4], with patients receiving chronic dialysis classified separately as end-stage renal disease. Variables describing the ICU course, namely duration of invasive mechanical ventilation, re-intubation, tracheostomy, prone positioning, vasoactive support, nutritional route and ICU-acquired infection, were recorded but were treated throughout as descriptors of the trajectory rather than as candidate predictors, since each of them is measured after admission and is partly determined by the duration of stay itself.

The primary outcome was prolonged ICU stay, defined a priori as an ICU length of stay exceeding seven days. The seven-day threshold was chosen because it corresponds to the point at which the trajectory of a critically ill patient is generally considered to have declared itself, it is the interval after which tracheostomy is conventionally considered, and it is the cut-point most frequently used in the existing literature. Secondary outcomes were ICU mortality and the distribution of ICU bed-days.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as medians with interquartile ranges (IQR) and compared with the Mann-Whitney U test; categorical variables are presented as counts with percentages and compared with the chi-square test or Fisher exact test according to expected cell counts. Comparisons across the three outcome states used the Kruskal-Wallis test and the chi-square test respectively.

Associations between admission characteristics and prolonged stay were estimated by Firth penalized logistic regression, which reduces small-sample bias in maximum-likelihood estimates and yields finite estimates in the presence of sparse or separated data.[5,6] Confidence intervals were obtained by profile penalized likelihood. Five admission variables were specified in advance for the multivariable model, namely age, APACHE II score, septic shock, ARDS and invasive ventilation at admission, giving approximately six events per variable. Age was scaled per 10 years and APACHE II per 5 points. Discrimination was quantified by the area under the receiver operating characteristic curve and internally validated using 800 bootstrap resamples to obtain an optimism-corrected estimate and a calibration slope.[12,13]

To address the competing nature of the two routes out of the ICU, every admission was classified into one of three mutually exclusive states: live discharge within seven days, death within seven days, or stay exceeding seven days. The same five admission variables were then entered into a multinomial logistic regression with early live discharge as the reference state. Cumulative incidence functions for live discharge and for death in the ICU were estimated with the Aalen-Johansen estimator.[7,8]

Analyses used complete cases; the multivariable models included 157 and 155 of 164 admissions respectively (95.7% and 94.5%). Two-sided p values below 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed in Python 3.12 with the Firth procedure implemented directly.

Given the retrospective design and the use of anonymised routine clinical data, the requirement for individual informed consent was waived. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results

Cohort And Burden Of Prolonged Stay

One hundred and sixty-four ICU admissions in 155 patients were analysed. The median age was 66 years (IQR 52-74) and 89 admissions (54.3%) were of men. The cohort was severely ill: the median APACHE II score was 32 (IQR 25-39), sepsis or septic shock was present in 117 admissions (72.2%),

ARDS in 65 (40.1%) and acute kidney injury in 113 (69.8%). Nearly half of the referrals came from haematology or medical oncology (79 admissions, 48.2%). ICU mortality was 47.2% (76 of 161 admissions with documented disposition), against an APACHE II predicted mortality of 70.3% in the subgroup with a calculated prediction, corresponding to a standardised mortality ratio of 0.70.

Median ICU length of stay was 3 days (IQR 2-7, range 1-50). Thirty-three admissions (20.1%) exceeded seven days and met the definition of prolonged stay. These 33 admissions consumed 519 of the 924 ICU bed-days generated by the cohort, or 56.2% of the total. One admission in five therefore accounted for more than half of the unit occupancy.

Admission Characteristics

Baseline characteristics stratified by prolonged stay are shown in Table 1. Patients with a prolonged stay were older (median 68 versus 65 years, p = 0.047) and more often had septic shock (78.8% versus 54.3%, p = 0.018), ARDS (60.6% versus 34.9%, p = 0.013), acute kidney injury (87.9% versus 65.1%, p = 0.020), a central venous catheter (96.8% versus 76.6%, p = 0.022) and exposure to iodinated contrast (59.4% versus 30.9%, p = 0.006).

The severity indices behaved differently. APACHE II was numerically higher in the prolonged-stay group but the difference was neither large nor statistically significant (median 34.5 versus 31.0, p = 0.34), and APACHE II predicted mortality was likewise similar (85.1% versus 81.0%, p = 0.69). Admission lactate, the single most informative bedside marker of circulatory failure in this cohort, was identical in the two groups (median 1.9 versus 1.9 mmol/L, p = 0.73). In univariable Firth regression, neither APACHE II per 5 points (OR 1.08, 95% CI 0.90-1.30) nor lactate per mmol/L (OR 0.95, 0.78-1.10) was associated with prolonged stay, whereas septic shock (OR 2.98, 1.29-7.66), ARDS (OR 2.82, 1.31-6.24), acute kidney injury (OR 3.53, 1.34-11.56) and contrast exposure (OR 3.21, 1.47-7.21) were.

The ICU Course Of Prolonged Stays

Table 2 describes the trajectory of the two groups. Invasive mechanical ventilation was almost universal in prolonged stays (93.3% versus 58.2%, p < 0.001), and its duration separated the groups completely (median 9 days, IQR 4.5-14.8, versus 1 day, IQR 0-2, p < 0.001). What distinguished prolonged stays was not simply that ventilation was started but that it could not be stopped: re-intubation occurred in 29.0% of prolonged stays against 0.9% of the remainder (p < 0.001), and tracheostomy was performed in 36.4% against 1.6% (p < 0.001), at a median of eight days after admission. ICU-acquired infection followed the same pattern, affecting 54.2% of prolonged stays and 4.0% of shorter admissions (p < 0.001); ventilator-associated pneumonia, alone or in combination, accounted for ten of the thirteen infections recorded in the prolonged-stay group.

Prolonged stay did not translate into a survival advantage. ICU mortality was 60.6% in prolonged stays and 43.8% in shorter admissions (p = 0.13), and 22 of the 33 prolonged stays ended in death. Prolonged stay in this unit therefore encompassed two clinically distinct situations that a binary length-of-stay outcome conflates: patients who were recovering slowly and patients in whom the dying process was prolonged.

Admission-Time Model

In the multivariable Firth model (Table 3; 157 admissions, 32 events), four of the five pre-specified variables were independently associated with prolonged stay: age per 10 years (OR 1.32, 95% CI 1.03-1.73, p = 0.034), septic shock (OR 3.12, 1.09-10.06, p = 0.043), ARDS at admission (OR 3.06, 1.30-7.53, p = 0.012) and invasive ventilation at admission (OR 2.88, 1.15-7.29, p = 0.026). APACHE II was not associated with prolonged stay after adjustment, and the point estimate lay on the protective side of unity (OR 0.83 per 5 points, 0.65-1.06, p = 0.14). The model discriminated moderately: apparent AUC 0.757, bootstrap optimism-corrected AUC 0.721, calibration slope 0.896.

Competing Outcome States

Classifying every admission by its route out of the ICU resolved the apparent paradox. Seventy-two admissions (44.7%) ended in live discharge within seven days, 56 (34.8%) in death within seven days and 33 (20.5%) in a stay beyond seven days. The cumulative incidence functions (Figure 1) show that the two competing exits accrued in parallel over the first week, so that by day 7 the cohort had already

divided almost equally between survivors discharged, patients who had died, and patients still in the unit.

Across these three states the severity indices did not vary monotonically (Table 4, Figure 2). Median APACHE II was 26 (IQR 19-30.5) in early live discharges, 41 (35-45) in early deaths and 34.5 (28.8-39) in prolonged stays ($p < 0.001$); median admission lactate was 1.4, 4.8 and 1.9 mmol/L respectively ($p < 0.001$), and APACHE II predicted mortality 51.5%, 93.2% and 85.1% ($p < 0.001$). Severity was therefore highest in the group with the shortest stay, in whom the admission was terminated by early death.

The multinomial model (Figure 3) makes the dissociation explicit. Relative to early live discharge, each 5-point increment in APACHE II was associated with an almost threefold increase in the odds of early death (OR 2.90, 95% CI 2.01-4.19, $p < 0.001$) but with no significant change in the odds of prolonged stay (OR 1.28, 0.93-1.75, $p = 0.14$). The reverse held for the organ-failure variables: septic shock (OR 3.35, 1.04-10.77), ARDS (OR 3.01, 1.09-8.36) and invasive ventilation at admission (OR 4.51, 1.40-14.48) each predicted prolonged stay but showed no association with early death (all $p > 0.48$). Increasing age was associated with prolonged stay and, if anything, with a lower likelihood of early death (OR 0.74 per 10 years, 0.56-1.00, $p = 0.047$), a pattern consistent with the young haematological population that dominated the early-death group (median age 60 years versus 68 in both other states).

Patients Who Died Within The First Two ICU Days

Twenty-eight admissions (17.4% of the cohort and 36.8% of all ICU deaths) ended in death within the first two ICU days, 18 of them on the day of admission (Table 5). Physiologically these were the most deranged patients in the cohort: median APACHE II was 44 (IQR 39-48) against 37 in later deaths and 27 in survivors, and median admission lactate was 7.5 mmol/L (IQR 4.4-10.8) against 2.9 and 1.5 mmol/L respectively (both $p < 0.001$). Lactate was at or above 4 mmol/L in 83.3%. Every one of the 27 admissions with documented vasoactive data was receiving vasopressor or inotrope support, 74.1% required two or more agents, 92.3% were invasively ventilated and 21.4% had sustained a cardiac arrest before ICU admission. In two-thirds no enteral or parenteral nutrition was ever started, which reflects the brevity of the admission rather than a nutritional decision. Despite representing more than a third of all deaths, these admissions consumed only 38 of 924 bed-days (4.1%).

The case-mix of this group was distinct. Haematology or medical oncology referrals accounted for 85.7% of early deaths, against 56.2% of later deaths and 30.6% of survivors ($p < 0.001$), and none came from nephrology ($p = 0.009$). They were, if anything, younger than the rest of the cohort (median 60.5 versus 65 and 67 years, $p = 0.72$). Neither ARDS (37.0% versus 54.2% in later deaths) nor acute kidney injury (77.8% versus 93.8%) distinguished them from patients who died later, and admission CRP was similar in the two fatal groups. Early death was therefore characterised by refractory circulatory failure in a predominantly haemato-oncological population rather than by the organ failures that determine a prolonged course.

Discussion

In a medical ICU with an APACHE II median of 32 and an ICU mortality of 47%, one admission in five extended beyond a week and these admissions consumed 56% of all bed-days. The main finding is that the instruments routinely used to summarise illness severity at admission did not identify them. APACHE II and admission lactate discriminated early death sharply and prolonged stay not at all, and the multinomial analysis shows that this is not a power problem but a structural one: the two outcomes lie in opposite directions along the severity gradient, and pooling them into a single non-prolonged comparator cancels the association.

The variables that did predict prolonged stay describe a phenotype rather than a magnitude of derangement. Septic shock, ARDS and invasive ventilation at admission each roughly tripled to quadrupled the odds of a prolonged course. These are the organ failures whose resolution is slow even when it is complete: lung injury repairs over weeks, vasoplegia over days, and the combination requires sedation, immobility and an artificial airway throughout. Circulatory collapse severe enough to raise lactate above 4 mmol/L, by contrast, either reverses within hours or results in death within days, and

contributes little to occupancy in either case. A severity score thus quantifies the magnitude of current physiological derangement, whereas the organ-failure profile indicates the expected time course of recovery; these are distinct quantities, and the former is a poor substitute for the latter.

The trajectory data reinforce this reading. Prolonged stays were defined by ventilator dependence rather than by ventilation itself: re-intubation in 29% and tracheostomy in 36%, against roughly 1% in shorter admissions. Once the first week had passed, ICU-acquired infection became almost the modal event, affecting 54% of prolonged stays, with ventilator-associated pneumonia predominating. Whether these complications prolong the stay or merely mark it cannot be settled by these data, but the direction of the association is strong enough that the ventilator liberation pathway and the ventilator-associated pneumonia prevention bundle are the two most plausible points of intervention in this population.[11]

Prolonged stay carried no survival benefit: 61% of prolonged stays ended in ICU death. This indicates that in this unit, prolonged stay encompassed both patients recovering slowly and patients dying slowly, and that the aggregate outcome was worse, not better, than that of the cohort as a whole. Where a patient reaches day seven still ventilated, still on vasopressors and with a new nosocomial infection, the case for a structured re-evaluation of goals of care alongside the tracheostomy decision is a strong one. Scheduling that re-evaluation, rather than leaving its timing to individual judgement, would be a practical change in unit routine.

The subgroup that died within the first two days deserves separate consideration, because it shaped several of the cohort-level findings. These 28 admissions supplied more than a third of all deaths while occupying 4% of bed-days, and 18 of the 38 admissions with an APACHE II of 40 or above belonged to it. They were overwhelmingly haemato-oncological referrals with refractory shock, and they were younger than the rest of the cohort, which explains the inverse association between age and early death in the multinomial model. For this group the relevant clinical questions are not about ICU process: bed-days, ventilator liberation and infection prevention are largely irrelevant to an admission lasting 24 hours. What is relevant is the timing of the referral and the clarity of the escalation decision that preceded it. Whether these patients would have benefited from earlier ICU admission, or from an earlier and more explicit conversation about limits of treatment, cannot be determined retrospectively, but the concentration of deaths in the first 48 hours of admission from two referring services is a finding that a haemato-oncology and critical care service can act on jointly. It also cautions against reading cohort-level severity associations as though they applied uniformly: much of the mortality signal carried by APACHE II in this unit originates in a small, clinically homogeneous subgroup.

The standardised mortality ratio of 0.70 indicates that observed mortality was substantially lower than APACHE II predicted. Miscalibration of APACHE II in contemporary and in haematological-oncological populations is well described[1], and the poor performance of the score for length of stay in our data should be read alongside it: a model calibrated on a different case-mix two decades ago, for a different outcome, cannot be expected to transfer. Our data argue against attempting to repurpose it, and in favour of building length-of-stay expectations from the organ-failure profile instead.

The methodological point generalises beyond this unit. Any ICU with mortality above roughly a quarter of admissions will encounter the same structural problem when length of stay is modelled as a binary outcome, and its magnitude increases with mortality.[8] The three-state classification used here is simple to implement, requires no additional data, and makes the competing pathways visible in a way that a single logistic model cannot. Where the research question concerns resource use rather than prognosis, it is arguably the appropriate primary analysis rather than a sensitivity analysis.

Limitations

This was a single-centre study of a medical ICU with an unusual case-mix; nearly half the referrals came from haematology and medical oncology, and the findings should be extrapolated to surgical or mixed units with caution. The number of prolonged stays (33) constrained the multivariable models to five variables, and although Firth estimation and bootstrap validation address small-sample bias and optimism, the confidence intervals remain wide and the model requires external validation before any predictive use. Daily physiological trajectories and sequential organ failure assessment scores were not available, so the analysis is anchored on admission data and cannot describe when the divergence between the two pathways becomes apparent. No comorbidity index was recorded, and comorbidity is

likely to contribute to both age and referral-service effects. Admission lactate and C-reactive protein were available in 63% and 57% of admissions respectively and were used descriptively rather than in the multivariable models. Long-term survival and functional outcome after ICU discharge were not captured. Finally, the ICU admission rather than the patient was the unit of analysis; eight readmissions were included, and although this proportion is too small to influence the estimates materially, the assumption of independence is not strictly met.

Conclusion

In a high-acuity medical ICU, prolonged stay affected one admission in five and accounted for the majority of bed-days, yet was invisible to the severity indices calculated at admission. APACHE II and lactate identified patients who would die early; septic shock, ARDS, invasive ventilation and older age identified patients who would stay long. Severity-of-illness scores should not be used as proxies for expected length of stay, and studies of ICU resource use should treat early death as a competing outcome rather than as a variant of short stay. Prospectively, the organ-failure phenotype at admission combined with a scheduled day-seven reassessment of ventilator liberation and goals of care offers a more coherent basis for anticipating and managing the prolonged ICU course.

Table 1. Admission Characteristics Of 164 Medical ICU Admissions, Stratified By Prolonged ICU Stay

Characteristic	All (n = 164)	Stay ≤7 d (n = 131)	Stay >7 d (n = 33)	p
Age, years	66.0 (52.0-74.0)	65.0 (51.5-72.5)	68.0 (60.0-78.0)	0.047
Male sex	89 (54.3)	71 (54.2)	18 (54.5)	1.00
APACHE II score	32.0 (25.0-39.0)	31.0 (24.0-39.0)	34.5 (28.8-39.0)	0.34
APACHE II predicted mortality, %[a]	83.0 (53.4-92.2)	81.0 (49.7-92.2)	85.1 (68.8-91.4)	0.69
Haematology/oncology referral	79 (48.2)	68 (51.9)	11 (33.3)	0.087
Nephrology referral	24 (14.6)	17 (13.0)	7 (21.2)	0.27
Invasive ventilation at admission	42 (25.6)	30 (22.9)	12 (36.4)	0.17
Pre-admission cardiac arrest	13 (7.9)	10 (7.6)	3 (9.1)	0.73
Sepsis or septic shock	117 (72.2)	89 (69.0)	28 (84.8)	0.11
Septic shock	96 (59.3)	70 (54.3)	26 (78.8)	0.018
ARDS, any severity	65 (40.1)	45 (34.9)	20 (60.6)	0.013
Moderate-to-severe ARDS	35 (21.6)	25 (19.4)	10 (30.3)	0.26
Acute kidney injury, KDIGO 1-3	113 (69.8)	84 (65.1)	29 (87.9)	0.020
KDIGO stage 3	74 (45.7)	57 (44.2)	17 (51.5)	0.58
End-stage renal disease	12 (7.4)	11 (8.5)	1 (3.0)	0.46
Admission lactate, mmol/L[b]	1.9 (1.4-4.3)	1.9 (1.4-4.5)	1.9 (1.7-2.9)	0.73
Admission CRP, mg/dL[c]	13.8 (6.7-20.3)	12.2 (4.7-20.0)	18.9 (11.9-20.6)	0.13
Central venous catheter	128 (80.5)	98 (76.6)	30 (96.8)	0.022
Iodinated contrast exposure	57 (36.8)	38 (30.9)	19 (59.4)	0.006

Data are median (interquartile range) or n (%). Percentages are calculated among admissions with the variable available. [a] n = 97; [b] n = 103; [c] n = 94. Continuous variables compared with the Mann-Whitney U test, categorical variables with the chi-square or Fisher exact test. ARDS: acute respiratory distress syndrome; CRP: C-reactive protein; ICU: intensive care unit; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Table 2. ICU Course And Outcomes, Stratified By Prolonged ICU Stay

Variable	All	Stay ≤7 d	Stay >7 d	p
Invasive mechanical ventilation	92 (65.7)	64 (58.2)	28 (93.3)	<0.001
Duration of invasive ventilation, days	1.0 (0.0-4.2)	1.0 (0.0-2.0)	9.0 (4.5-14.8)	<0.001
Re-intubation	10 (6.8)	1 (0.9)	9 (29.0)	<0.001
Tracheostomy performed in ICU	14 (8.8)	2 (1.6)	12 (36.4)	<0.001
Prone positioning	8 (6.5)	8 (8.3)	0 (0.0)	0.20
Vasopressor or inotrope support	123 (77.8)	95 (75.4)	28 (87.5)	0.22
Two or more vasoactive agents	61 (38.6)	44 (34.9)	17 (53.1)	0.092
Sedation or analgesia	91 (57.2)	64 (50.4)	27 (84.4)	0.001
Enteral tube feeding	79 (48.5)	51 (39.2)	28 (84.8)	<0.001
Parenteral nutrition	24 (14.7)	15 (11.5)	9 (27.3)	0.030
ICU-acquired infection	17 (13.7)	4 (4.0)	13 (54.2)	<0.001
ICU length of stay, days	3.0 (2.0-7.0)	2.0 (1.0-5.0)	11.0 (9.0-17.0)	<0.001
ICU mortality	76 (47.2)	56 (43.8)	20 (60.6)	0.13

Data are median (interquartile range) or n (%). Percentages are calculated among admissions with the variable available (n ranges from 124 to 164). Variables in this table describe the ICU trajectory and were not used as candidate predictors of prolonged stay.

Table 3. Admission-Time Predictors Of Prolonged ICU Stay (Firth Penalized Logistic Regression; n = 157, 32 Events)

Variable	Univariable OR (95% CI)	p	Adjusted OR (95% CI)	p
Age, per 10 years	1.31 (1.03-1.71)	0.034	1.32 (1.03-1.73)	0.034
Male sex	1.01 (0.47-2.17)	0.98	—	—
APACHE II, per 5 points	1.08 (0.90-1.30)	0.41	0.83 (0.65-1.06)	0.14
APACHE II predicted mortality, per 10%	1.06 (0.88-1.30)	0.54	—	—
Haematology/oncology referral	0.47 (0.21-1.02)	0.065	—	—
Septic shock	2.98 (1.29-7.66)	0.016	3.12 (1.09-10.06)	0.043
ARDS at admission	2.82 (1.31-6.24)	0.009	3.06 (1.30-7.53)	0.012
Invasive ventilation at admission	1.93 (0.85-4.30)	0.11	2.88 (1.15-7.29)	0.026
Acute kidney injury, KDIGO 1-3	3.53 (1.34-11.56)	0.020	—	—
Admission lactate, per mmol/L	0.95 (0.78-1.10)	0.52	—	—

Variable	Univariable OR (95% CI)	p	Adjusted OR (95% CI)	p
Admission CRP, per mg/dL	1.07 (1.00-1.15)	0.069	—	—
Central venous catheter	6.30 (1.55-57.48)	0.035	—	—
Iodinated contrast exposure	3.21 (1.47-7.21)	0.004	—	—

Odds ratios estimated by Firth penalized logistic regression with profile penalized-likelihood confidence intervals. The multivariable model contained the five pre-specified admission variables. Model discrimination: apparent area under the receiver operating characteristic curve 0.757; bootstrap (800 resamples) optimism-corrected 0.721; calibration slope 0.896. CI: confidence interval; OR: odds ratio.

Table 4. Admission Severity And ICU Course Across The Three Competing Outcome States

Variable	Early live discharge ≤7 d (n = 72)	Early ICU death ≤7 d (n = 56)	Prolonged stay >7 d (n = 33)	p
Age, years	68.0 (51.5-76.0)	60.0 (51.8-70.2)	68.0 (60.0-78.0)	0.055
APACHE II score	26.0 (19.0-30.5)	41.0 (35.0-45.0)	34.5 (28.8-39.0)	<0.001
APACHE II predicted mortality, %	51.5 (31.3-71.1)	93.2 (83.2-95.5)	85.1 (68.8-91.4)	<0.001
Admission lactate, mmol/L	1.4 (1.0-1.8)	4.8 (2.5-7.0)	1.9 (1.7-2.9)	<0.001
Admission CRP, mg/dL	8.2 (3.2-19.0)	17.0 (8.0-20.9)	18.9 (11.9-20.6)	0.049
ICU length of stay, days	2.0 (2.0-5.0)	2.5 (1.0-5.2)	11.0 (9.0-17.0)	<0.001
Septic shock	29/72 (40.3)	40/55 (72.7)	26/33 (78.8)	<0.001
ARDS at admission	22/71 (31.0)	22/55 (40.0)	20/33 (60.6)	0.016
Invasive ventilation at admission	12/72 (16.7)	17/56 (30.4)	12/33 (36.4)	0.058
KDIGO stage 3	20/71 (28.2)	36/55 (65.5)	17/33 (51.5)	<0.001
Invasive ventilation during stay	18/56 (32.1)	45/53 (84.9)	28/30 (93.3)	<0.001
ICU-acquired infection	1/54 (1.9)	3/46 (6.5)	13/24 (54.2)	<0.001
Tracheostomy	1/69 (1.4)	1/54 (1.9)	12/33 (36.4)	<0.001
Re-intubation	1/60 (1.7)	0/53 (0.0)	9/31 (29.0)	<0.001

Data are median (interquartile range) or n/N (%). Three admissions with undocumented ICU disposition and a stay of seven days or less could not be classified and are excluded. Continuous variables compared with the Kruskal-Wallis test, categorical variables with the chi-square test.

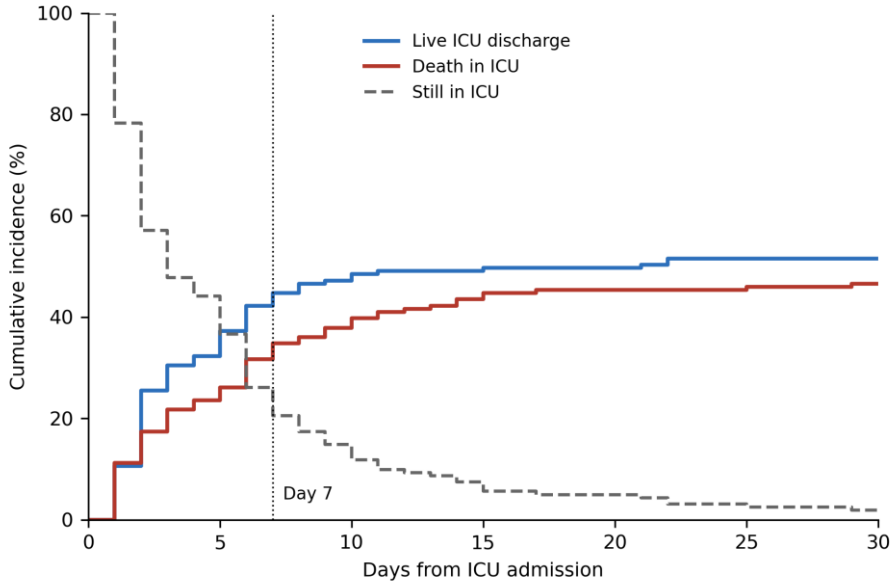
Table 5. Characteristics Of Patients Who Died Within The First Two ICU Days

Variable	Death ≤2 d (n = 28)	Death >2 d (n = 48)	Survived ICU (n = 85)	p (3 groups)	p (≤2 d vs rest)
Age, years	60.5 (51.8–70.2)	65.0 (54.0–77.0)	67.0 (49.0–74.0)	0.717	0.496
Male sex	19/28 (67.9)	29/48 (60.4)	40/85 (47.1)	0.101	0.182
APACHE II score	44.0 (39.0–48.0)	37.0 (31.5–42.0)	27.0 (19.0–32.0)	<0.001	<0.001
APACHE II predicted mortality, %	95.2 (89.9–97.2)	88.5 (83.2–94.0)	57.0 (29.2–73.3)	<0.001	<0.001
Haematology/oncology referral	24/28 (85.7)	27/48 (56.2)	26/85 (30.6)	<0.001	<0.001
Nephrology referral	0/28 (0.0)	7/48 (14.6)	17/85 (20.0)	0.036	0.009
Admission diagnosis: respiratory failure	10/28 (35.7)	16/48 (33.3)	29/85 (34.1)	0.978	1.000
Admission diagnosis: sepsis or septic shock	9/28 (32.1)	15/48 (31.2)	13/85 (15.3)	0.049	0.307
Pre-admission cardiac arrest	6/28 (21.4)	2/48 (4.2)	4/85 (4.7)	0.008	0.007
Invasive ventilation at admission	13/28 (46.4)	9/48 (18.8)	19/85 (22.4)	0.018	0.010
Septic shock	21/27 (77.8)	37/48 (77.1)	37/85 (43.5)	<0.001	0.055
ARDS, any severity	10/27 (37.0)	26/48 (54.2)	28/84 (33.3)	0.059	0.874
AKI, KDIGO 1-3	21/27 (77.8)	45/48 (93.8)	46/84 (54.8)	<0.001	0.493
KDIGO stage 3	17/27 (63.0)	33/48 (68.8)	23/84 (27.4)	<0.001	0.082
End-stage renal disease	3/27 (11.1)	0/48 (0.0)	8/84 (9.5)	0.075	0.400
Admission lactate, mmol/L	7.5 (4.4–10.8)	2.9 (1.9–5.3)	1.5 (1.0–1.8)	<0.001	<0.001
Lactate ≥4 mmol/L	15/18 (83.3)	11/33 (33.3)	2/52 (3.8)	<0.001	<0.001
Admission CRP, mg/dL	17.6 (7.3–20.9)	18.5 (12.8–20.9)	8.5 (3.5–18.9)	0.009	0.733
Central venous catheter	23/25 (92.0)	46/47 (97.9)	58/84 (69.0)	<0.001	0.169
Invasive mechanical ventilation	24/26 (92.3)	39/47 (83.0)	28/66 (42.4)	<0.001	0.003
Vasopressor or inotrope support	27/27 (100.0)	45/46 (97.8)	51/84 (60.7)	<0.001	0.006
Two or more vasoactive agents	20/27 (74.1)	29/46 (63.0)	12/84 (14.3)	<0.001	<0.001

Variable	Death ≤2 d (n = 28)	Death >2 d (n = 48)	Survived ICU (n = 85)	p (3 groups)	p (≤2 d vs rest)
No nutrition started (IV dextrose only or none)	18/27 (66.7)	3/48 (6.2)	9/85 (10.6)	<0.001	<0.001
ICU length of stay, days	1.0 (1.0–2.0)	7.0 (5.0–10.2)	3.0 (2.0–6.0)	<0.001	<0.001

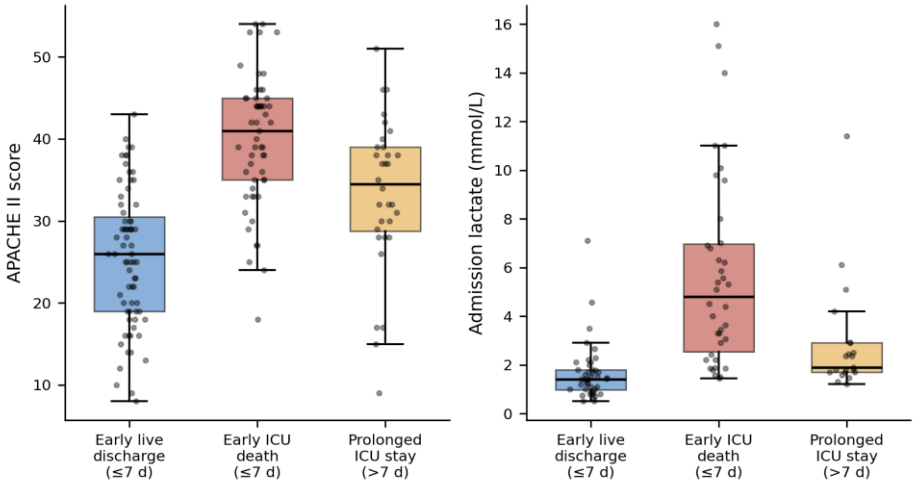
Data are median (interquartile range) or n/N (%); denominators vary because some variables were not documented for every admission. Death ≤2 days denotes death in the ICU on day 1 or day 2 of the admission (18 and 10 admissions respectively). Three admissions with undocumented ICU disposition are excluded, leaving 161 of 164 admissions. Absence of nutrition reflects the brevity of these admissions rather than a nutritional decision.

Figure 1. Cumulative Incidence Of The Two Competing Routes Out Of The Intensive Care Unit



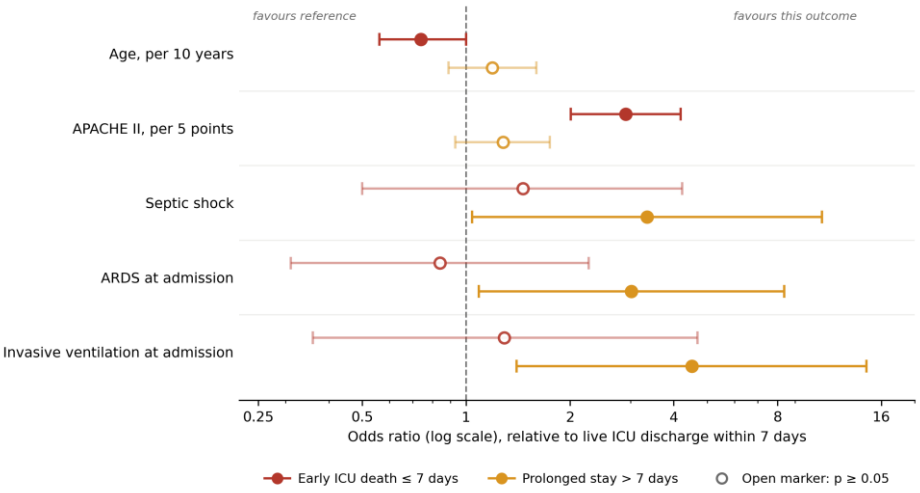
Live ICU discharge (blue) and death in the ICU (red) accrue in parallel during the first week; the grey dashed line shows the proportion of the cohort still in the unit. By day 7, 44.7% of admissions had been discharged alive, 34.8% had died and 20.5% remained in the ICU. Estimated with the Aalen-Johansen estimator.

Figure 2. Distribution Of APACHE II Score And Admission Lactate Across The Three Competing Outcome States



Both indices are highest in the group with the shortest stay, in whom the admission was terminated by early death, and take intermediate values in patients with a prolonged stay, so that neither varies monotonically with length of stay. Boxes show the median and interquartile range, whiskers the 1.5 x IQR range; individual admissions are overlaid.

Figure 3. Odds Ratios For Early ICU Death And For Prolonged ICU Stay, Relative To Live Discharge Within Seven Days



Paired estimates from the multinomial logistic regression of the three competing outcome states (n = 155). Filled markers indicate $p < 0.05$; open markers indicate no significant association. Horizontal bars are 95% Wald confidence intervals and the dashed line marks an odds ratio of 1. APACHE II is associated with early death alone, whereas septic shock, ARDS and invasive ventilation at admission are associated with prolonged stay alone. ARDS: acute respiratory distress syndrome.

References

1. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-829.

2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.

3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307(23):2526-2533.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-138.

5. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. Biometrika. 1993;80(1):27-38.

6. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. Stat Med. 2002;21(16):2409-2419.

7. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496-509.

8. Wolkewitz M, Cooper BS, Bootsma MCJ, Schumacher M. Interpreting and comparing risks in the presence of competing events. BMJ. 2014;349:g5060.

9. Vasilevskis EE, Kuzniewicz MW, Cason BA, et al. Predictors of early post-discharge mortality and prolonged ICU length of stay. Crit Care Med. 2009;37(11):2881-2888.

10. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Kortbeek JB, Zuege DJ. Long-term mortality outcome associated with prolonged admission to the ICU. Chest. 2006;129(4):954-959.

11. Zilberberg MD, de Wit M, Pirone JR, Shorr AF. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: implications for healthcare delivery. Crit Care Med. 2008;36(5):1451-1455.

12. Steyerberg EW, Harrell FE Jr. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. J Clin Epidemiol. 2016;69:245-247.

13. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. BMJ. 2015;350:g7594.

14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement. Lancet. 2007;370(9596):1453-1457.

Presentation ID / Sunum No=170

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7845-1974 / 0009-0006-7109-3680

Kalça Artroskopisi Araştırmalarının Yapay Zekâ Destekli Bibliyometrik ve Konu Modelleme Analizi

Ahmet Yiğitbay[1], Serhat Yıldırım[1]

[1] Department of Orthopaedics and Traumatology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 2000–2025 yılları arasında yayımlanan kalça artroskopisi araştırmalarının bibliyometrik gelişimini incelemek; transformer tabanlı BERTopic modeliyle temel araştırma kümelerini, zamansal yönelimleri ve literatürün kavramsal yapısını belirlemektir. Gereç ve Yöntem: PubMed kayıtları 27 Ağustos 2026 tarihinde Europe PMC üzerinden tarandı. İngilizce makale ve derlemeler çalışmaya alındı; editöryal yazılar, yorumlar, mektuplar, düzeltmeler, geri çekilmiş yayınlar ve yeterli özeti bulunmayan kayıtlar dışlandı. Başlık ve özetler all-MiniLM-L6-v2 modeliyle vektörleştirildi; UMAP, HDBSCAN ve c-TF-IDF bileşenlerini kullanan BERTopic ile konu modellemesi yapıldı. Konuların 2015–2025 arasındaki normalize prevalansları doğrusal regresyonla incelendi ve çoklu karşılaştırmalar Benjamini–Hochberg yöntemiyle düzeltildi. Küme ayrışması, konu çeşitliliği, tutarlılık ve farklı rastgele başlangıçlardaki kararlılık değerlendirildi. Bulgular: Toplam 3.240 yayın analiz edildi; 26 klinik konu ve 719 aykırı/atanmamış belge saptandı. Yayın sayısı 2000'de 6 iken 2025'te 349'a ulaştı. En büyük kümeler femoroasetabular impingement sendromu (FAİS) sonuçları ve total kalça artroplastisine geçiş (%28,2), sporcular ve spora dönüş (%8,8), labral koruma ve uzun dönem sonuçlar (%3,1) ile borderline asetabular displazi (%3,1) idi. 2015–2025 uç noktalarında kapsüler kapatma/onarım, distraksiyon-kapsülotomi biyomekaniği ve opioid kullanımı daha yüksek; sıvı ekstravazasyonu, portal erişim teknikleri ve kondral hasar sınıflaması daha düşük prevalans gösterdi. Ancak hiçbir konu eğilimi çoklu test düzeltmesi sonrasında $q<0,05$ düzeyine ulaşmadı. Silüet skoru 0,411, konu çeşitliliği 0,858, ortalama NPMI 0,403 ve ortalama düzeltilmiş Rand indeksi 0,691 bulundu. Sonuç: Kalça artroskopisi literatürü hızlı büyümüş; ağırlık FAİS sonuçları, eklem korunması, spora dönüş ve kapsüler yönetime kaymıştır. Yapay zekâ tabanlı konu modellemesi alanın yapısını tekrarlanabilir biçimde haritalasa da, yakın dönem konu değişimleri doğrulayıcı değil betimsel ve hipotez üretici olarak yorumlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kalça artroskopisi; yapay zekâ; BERTopic; bibliyometri; konu modelleme

Artificial Intelligence-Assisted Bibliometric and Topic Modeling Analysis of Hip Arthroscopy Research

Abstract

Objective: To characterize the bibliometric growth and conceptual structure of hip arthroscopy research published from 2000 through 2025 and to identify major research clusters and temporal patterns using transformer-based BERTopic modeling. Methods: PubMed-indexed records were retrieved through Europe PMC on August 27, 2026. English-language articles and reviews were included; editorials, comments, letters, corrections, retracted publications, and records without an adequate abstract were excluded. Titles and abstracts were embedded with all-MiniLM-L6-v2 and modeled with BERTopic using UMAP, HDBSCAN, and class-based TF-IDF. Normalized topic prevalence from 2015 to 2025 was assessed by linear regression with Benjamini-Hochberg correction. Cluster separation, topic diversity, coherence, and stability across random seeds were evaluated. Results: The analysis included 3,240 publications and identified 26 clinical topics, with 719 documents classified as outliers/unassigned. Annual output increased from 6 publications in 2000 to 349 in 2025. The largest clusters were FAIS outcomes and conversion to total hip arthroplasty (28.2%), athletes and return to sport (8.8%), labral preservation and long-term outcomes (3.1%), and borderline acetabular dysplasia (3.1%). Endpoint prevalence was higher in 2025 for capsular closure/repair, distraction-capsulotomy biomechanics, and opioid-related research, whereas fluid extravasation, portal access, and chondral classification were lower. No temporal slope remained significant at $q<0.05$ after multiplicity correction. The silhouette score was 0.411, topic diversity was 0.858, mean NPMI was 0.403, and the mean adjusted Rand index was 0.691. Conclusion: Hip arthroscopy research has expanded rapidly and is centered on FAIS outcomes, joint preservation, return to sport, and capsular management. AI-assisted topic modeling provides a reproducible map of the field, while recent topic shifts should be regarded as descriptive and hypothesis-generating rather than confirmatory.

Keywords: Hip arthroscopy; artificial intelligence; BERTopic; bibliometrics; topic modeling

1. Introduction

Hip arthroscopy has evolved from a diagnostic procedure in a deeply situated, highly congruent joint into an important component of joint-preserving surgery. Early prospective series demonstrated that pain relief and functional improvement were achievable for various intra-articular disorders; its clinical scope subsequently expanded with the development of techniques addressing femoroacetabular impingement syndrome (FAIS), labral pathology, chondral damage, and capsular instability.[1,2] The Warwick Agreement, which defines FAIS through the triad of symptoms, clinical signs, and imaging findings, represented a major milestone in standardizing research terminology.[3] The randomized UK FASHIoN trial reported improvement after both arthroscopic surgery and personalized conservative care in selected patients with FAIS, with the 12-month iHOT-33 difference favoring arthroscopy.[4]

The clinical literature has diversified not only in publication volume but also in the outcomes measured and questions investigated. The development of instruments such as the iHOT-33 to standardize patient-reported outcomes,[5] evaluation of long-term survivorship and conversion to total hip arthroplasty (THA),[6] assessment of labral preservation and capsular closure,[7] debate regarding patient selection in borderline dysplasia,[8] return to sport,[9] opioid consumption,[10] and postless distraction [11] exemplify this diversification. Consequently, conventional bibliometric methods based solely on keyword frequency may incompletely represent a large body of literature in which the same concept is expressed using different terminology.

Previous bibliometric studies of hip arthroscopy have used Web of Science Core Collection data and have primarily examined coauthorship, keyword co-occurrence, and citation networks. Tian et al. analyzed 1,094 publications from 1900 to 2022 and demonstrated growth in publication output and a

substantial contribution from the United States.[12] Liang et al. identified FAIS and labral tears as research hotspots during 2004-2023 and highlighted the lack of studies addressing long-term function and quality of life.[13] However, these approaches do not directly model the contextual meaning of titles and abstracts. Baird et al. applied BERTopic to publications in Arthroscopy from 1985 to 2023, assigning 6,901 articles to 35 topics and identifying hip arthroscopy/FAIS as one of the most frequently published topics.[14] Nevertheless, analyzing a single journal does not capture the entire hip arthroscopy research ecosystem.

The primary aim of this study was to map PubMed-indexed hip arthroscopy literature using AI-assisted semantic topic modeling through a publicly available source that does not require Web of Science access. Secondary aims were to determine annual publication output, the most productive journals and authors, citation distribution, dominant clinical topics, and normalized topic prevalence from 2015 to 2025, and to report measures of model separation, coherence, and stability. We hypothesized that the study would provide a reproducible framework describing the current structure of the field and helping prioritize future research questions.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Data Source

This study was a cross-sectional bibliometric analysis and an unsupervised natural language processing study using secondary publication-level data. The data source was Europe PMC, which integrates life-sciences literature and provides programmatic REST access.[15] The search was conducted on August 27, 2026. The query was: (TITLE_ABS:"hip arthroscopy" OR TITLE_ABS:"hip arthroscopic") AND FIRST_PDATE: [2000-01-01 TO 2025-12-31]. Restricting the query to title and abstract fields was prespecified to increase specificity for publications in which hip arthroscopy was a central focus.

2.2. Eligibility Criteria and Record Processing

Records with the source type MED and a PubMed identifier (PMID) were assessed. Research articles and reviews published between 2000 and 2025, labeled as English, and containing a title and an abstract of at least 80 characters were included. Comments, editorials, letters, news items, corrections, retracted publications, retraction notices, and expressions of concern were excluded. Titles were normalized by conversion to lowercase and removal of nonalphanumeric characters; the first record with each normalized title was retained. Record selection is shown in Table 1.

Table 1. Record selection and construction of the analytical sample

Selection step	Records remaining	Excluded at this step
Unique records retrieved from Europe PMC	3,784	-
MED/PubMed source	3,783	1
Publication period 2000-2025	3,759	24
English language	3,667	92
Abstract length >=80 characters	3,529	138
Eligible publication type	3,251	278
Deduplication by normalized title	3,240	11

Note: Counts indicate sequential exclusion steps. The final analytical sample comprised n=3,240 records.

2.3. Text Preprocessing and the BERTopic Model

For each document, the title and abstract were combined into a single text. Documents were embedded using all-MiniLM-L6-v2, a model based on the Sentence-BERT approach and developed to produce semantically meaningful sentence and document representations.[16] BERTopic clusters transformer embeddings and then represents the distinguishing words in each cluster using class-based TF-IDF (c-TF-IDF).[17] This architecture enables texts with similar clinical meaning, despite not using identical words, to be evaluated within the same semantic neighborhood.

High-dimensional embeddings were reduced to five dimensions using UMAP (n_neighbors=15, n_components=5, min_dist=0, metric=cosine, random_state=42).[18] Density-based clustering was performed with HDBSCAN (min_cluster_size=30, min_samples=5, metric=euclidean, cluster_selection_method=eom). [19] Documents that HDBSCAN could not confidently assign to a cluster were retained as outliers/unassigned; no forced assignment was performed. In addition to English stop words, domain-general terms such as hip, arthroscopy, study, methods, and results were removed for topic representation. One- to three-word n-grams were used, with min_df=5 and max_df=0.85. The resulting clusters were assigned clinical labels after jointly reviewing their highest c-TF-IDF terms and representative documents.

2.4. Bibliometric and Temporal Indicators

Annual publication counts, study-level citation counts obtained from the Europe PMC citedByCount field, publication and citation totals by journal, and publication counts by author were calculated. Citation counts reflect the dynamic status on August 27, 2026, and are not field-normalized impact measures. Author names were used as recorded in the database, without algorithmic author-identity disambiguation.

For each topic, annual normalized prevalence was calculated as the number of documents assigned to that topic in a given year divided by all documents included in the analysis for that year. Simple linear regression was applied to prevalence values from 2015 to 2025 to evaluate recent changes. Because 26 topics were tested separately, p values were corrected using the Benjamini-Hochberg false discovery rate procedure; a two-sided $q<0.05$ was considered statistically significant. Absolute changes between

the 2015 and 2025 endpoints were also reported descriptively. These endpoint comparisons were not interpreted as independent confirmatory tests.

2.5. Model Validation and Software

Cluster separation was measured using the silhouette score among documents excluding the outlier class. Topic diversity was calculated as the proportion of unique terms among the top 10 terms in each of the 26 topics. Topic coherence was evaluated as the mean normalized pointwise mutual information (NPMI) of the top 10 terms. For stability analysis, the same document embeddings were reclustered using UMAP random_state values of 7, 21, and 84, and the adjusted Rand index (ARI) was calculated against the baseline solution (42). Analyses were conducted in Python 3.12 using BERTopic 0.17.4, sentence-transformers, UMAP, HDBSCAN, scikit-learn, pandas, NumPy, and SciPy.

2.6. Ethical Considerations

Only publicly available, publication-level bibliographic data were used. No human or animal participants, individual patient records, images, biological samples, or identifiable personal data were processed. Therefore, this study did not require institutional ethics committee approval. No clinical intervention was performed, and no process requiring informed consent was involved.

3. Results

3.1. Publication Output and Citation Profile

The analytical sample comprised 3,240 articles and reviews published between 2000 and 2025. Annual publication output was 6 in 2000, 53 in 2010, 289 in 2020, and 349 in 2025, with the highest value observed in 2025 (Figure 1). Based on the starting and ending values, the compound annual growth rate was 17.7%. However, because of the low baseline in 2000 and indexing delays in recent years, this rate should not be interpreted as a forecast of future growth in the field.

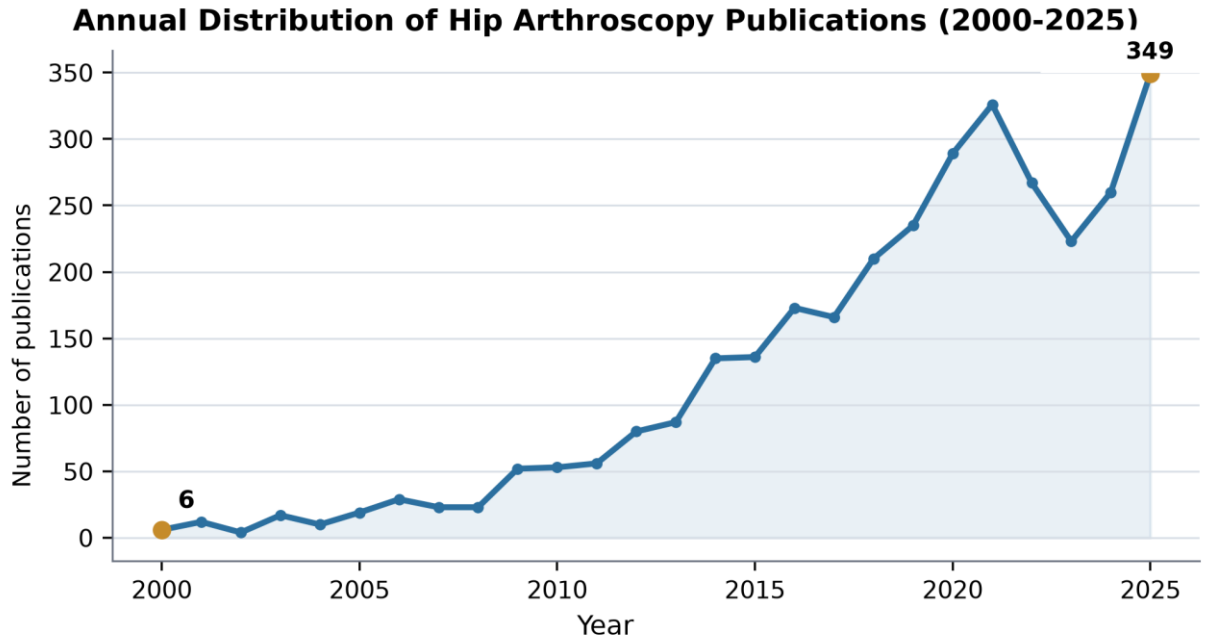


Figure 1. Annual distribution of hip arthroscopy publications (2000-2025).

The publications had a total of 76,121 citations in Europe PMC, with a median of 11 citations per publication (interquartile range, 4-26). The most cited record was the Warwick Agreement (757 citations), followed by the FAIS outcomes study by Philippon et al. (613), the two-year prospective series by Byrd and Jones (445), and the randomized UK FASHIoN trial (419). The coexistence of consensus, clinical outcome, measurement instrument, and treatment-comparison publications in the citation ranking highlights the visibility of both conceptual and methodological milestones in the field.

Table 2. Main bibliometric and model indicators of the analytical sample

Indicator	Value
Publications analyzed	3,240
Total citations	76,121
Median citations (IQR)	11 (4-26)
Publications in 2025	349
Data-driven clinical topics	26
Assigned documents	2,521 (77.8%)
Outlier/unassigned documents	719 (22.2%)
Silhouette score	0.411
Topic diversity (top 10 terms)	0.858
Mean NPMI (top 10 terms)	0.403
Mean ARI	0.691
ARI range (three initializations)	0.429-0.825

IQR: interquartile range; NPMI: normalized pointwise mutual information; ARI: adjusted Rand index.

3.2. Journal and Author Productivity

The largest proportion of publications appeared in Arthroscopy (n=613), with 22,540 total citations. The American Journal of Sports Medicine ranked second, with 366 publications and 15,339 citations. Journal of Hip Preservation Surgery, Arthroscopy Techniques, and Orthopaedic Journal of Sports Medicine were the next three journals by publication count. The five most productive authors were Domb BG (n=304), Nho SJ (n=248), Maldonado DR (n=156), Philippon MJ (n=141), and Lall AC (n=125) (Table 3). These figures describe contribution visibility and do not measure author position, study independence, or quality.

Table 3. Most productive journals and authors

Journal	Publications / citations	Author	Pubs.
Arthroscopy	613 / 22,540	Domb BG	304
Am J Sports Med	366 / 15,339	Nho SJ	248
J Hip Preserv Surg	215 / 2,837	Maldonado DR	156
Arthrosc Tech	211 / 2,060	Philippon MJ	141
Orthop J Sports Med	206 / 2,552	Lall AC	125
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc	117 / 2,561	Chahla J	84
Arthrosc Sports Med Rehabil	116 / 655	Kelly BT	82
Clin Orthop Relat Res	66 / 3,869	Youm T	81
Hip Int	60 / 864	Jimenez AE	81
Orthopedics	49 / 674	Ayeni OR	80

Author names were counted as recorded in the data source; no algorithmic author-identity disambiguation was performed.

3.3. Semantic Topic Structure

The BERTopic solution generated 26 clinical topics and assigned 2,521 documents to these topics; 719 documents (22.2%) remained in the outlier/unassigned class. The largest cluster, with 913 documents, was FAIS outcomes and conversion to THA and accounted for 28.2% of the entire analytical sample. Athletes and return to sport ranked second with 285 documents (8.8%). The labral preservation and long-term outcomes and borderline acetabular dysplasia clusters each contained 101 documents (3.1%). These were followed by portal placement and joint access (n=99), capsular biomechanics and instability (n=97), and capsular closure/repair outcomes (n=83) (Figure 2; Table 4).

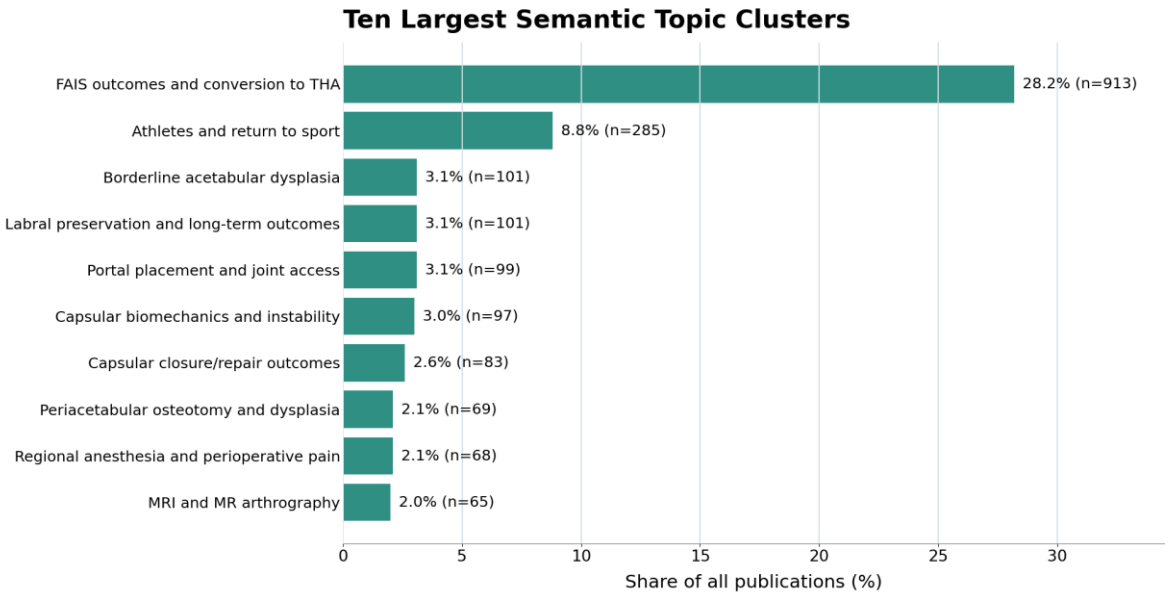


Figure 2. Ten largest semantic topic clusters by share of the entire analytical sample. The denominator for percentages was n=3,240, including outlier/unassigned documents.

Table 4. Size and 2015-2025 prevalence of AI-identified topics

#	Topic	n	Share, %	2015, %	2025, %	q
0	FAIS outcomes and conversion to total hip arthroplasty	913	28.2	27.2	35.8	0.399
1	Athletes and return to sport	285	8.8	7.4	8.0	0.930
2	Labral preservation and long-term outcomes	101	3.1	1.5	3.2	0.930
3	Borderline acetabular dysplasia	101	3.1	1.5	2.6	0.370
4	Portal placement and joint access	99	3.1	3.7	1.4	0.119
5	Capsular biomechanics and instability	97	3.0	3.7	4.0	0.930
6	Capsular closure and repair outcomes	83	2.6	0.7	3.2	0.103
7	Periacetabular osteotomy and dysplasia	69	2.1	3.7	3.7	0.930
8	Regional anesthesia and perioperative pain	68	2.1	1.5	1.4	0.930
9	MRI and MR arthrography	65	2.0	2.9	0.9	0.488
10	Opioid use and postoperative analgesia	56	1.7	0.0	1.7	0.118

#	Topic	n	Share, %	2015, %	2025, %	q
11	Fluid extravasation and perioperative complications	50	1.5	3.7	0.9	0.119
12	Cartilage restoration and microfracture	50	1.5	2.2	2.3	0.930
13	Labral repair and reconstruction techniques	49	1.5	2.2	1.4	0.975
14	Traction, postless technique, and nerve injury	48	1.5	0.7	0.6	0.930
15	Traumatic dislocation and fracture	47	1.5	1.5	0.0	0.358
16	Pediatric and adolescent hip arthroscopy	44	1.4	1.5	0.9	0.358
17	Iliopsoas and internal snapping hip	41	1.3	0.7	0.9	0.545
18	Mental health and outcomes	35	1.1	0.0	0.9	0.358
19	Tumors and osteoid osteoma	33	1.0	2.2	0.0	0.122
20	Osteonecrosis and osteochondral lesions	32	1.0	1.5	1.1	0.576
21	Chondral damage classification and prognosis	32	1.0	2.9	0.3	0.103
22	Synovial chondromatosis and loose bodies	31	1.0	2.9	0.0	0.399
23	Clinical assessment and diagnostic imaging	31	1.0	0.0	0.6	0.930
24	Distraction and capsulotomy biomechanics	31	1.0	0.0	2.0	0.073
25	Intra-articular injection and infection risk	30	0.9	1.5	1.1	0.883

Share: n/3,240. Annual prevalence: number of documents assigned to the topic/all analytical documents in that year. q: Benjamini-Hochberg-adjusted p value for the 2015-2025 linear slope. No topic reached $q<0.05$.

3.4. Recent Topic Trends

When the 2015 and 2025 endpoints were compared descriptively, the prevalence of the FAIS outcomes and conversion to THA cluster increased from 27.2% to 35.8%. Among smaller clusters, capsular closure/repair outcomes increased from 0.7% to 3.2%, distraction and capsulotomy biomechanics from 0% to 2.0%, and opioid use and postoperative analgesia from 0% to 1.7%. In contrast, fluid extravasation and perioperative complications decreased from 3.7% to 0.9%, portal placement and joint access from 3.7% to 1.4%, and chondral damage classification and prognosis from 2.9% to 0.3% (Figure 3).

Although some slopes had unadjusted $p<0.05$ in linear regression, no trend met the $q<0.05$ threshold after Benjamini-Hochberg correction for 26 tests. The lowest q value was 0.073 for distraction and capsulotomy biomechanics, followed by 0.103 for capsular closure/repair and chondral damage

classification. Accordingly, the observed endpoint differences are not statistically confirmed increases or decreases but descriptive signals that generate hypotheses for future studies.

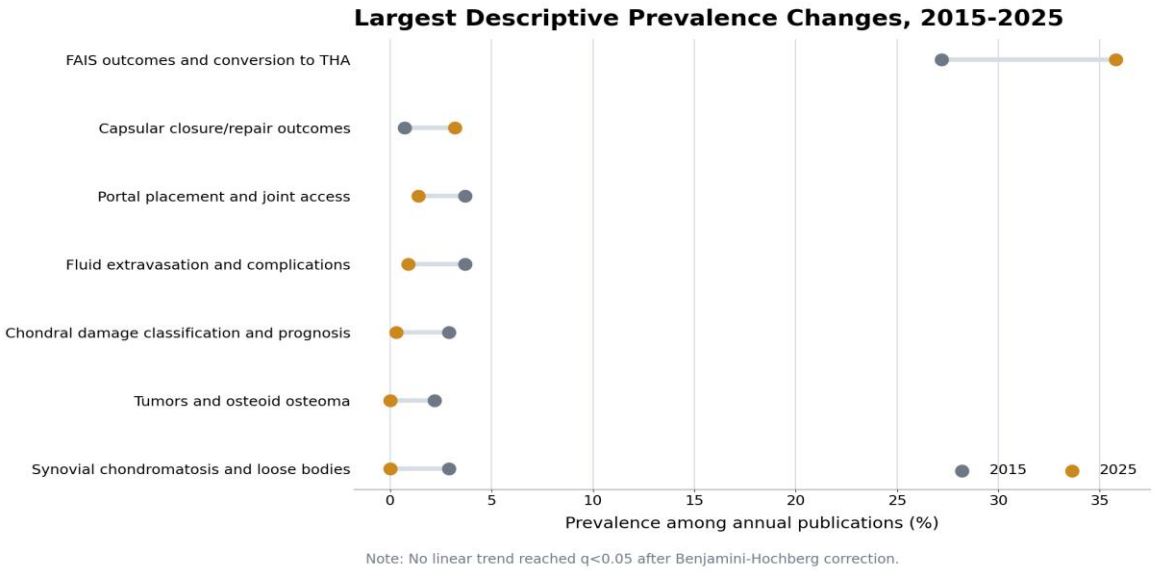


Figure 3. Largest absolute endpoint prevalence changes from 2015 to 2025. Lines connect the two time points for each topic; no trend was significant after multiple-testing correction.

3.5. Model Performance

The silhouette score among assigned documents was 0.411, indicating moderate cluster separation in semantic space. Topic diversity based on the top 10 terms was 0.858, and mean NPMI was 0.403. Across different UMAP random initializations, ARI values relative to the baseline solution were 0.819, 0.429, and 0.825, with a mean of 0.691. Although two initializations showed high similarity, the lower ARI for one initialization indicated that the model solution was partially sensitive to parameterization and random initialization. Topic labels were therefore treated as data-driven themes that organize the literature rather than definitive classes.

Table 5. Ten most cited publications according to Europe PMC citation counts

#	First author and title	Year	Cites	PMID
1	Griffin DR: The Warwick Agreement on femoroacetabular impingement syndrome (FAI syndrome): an international consensus statement	2016	757	27629403
2	Philippon MJ: Outcomes following hip arthroscopy for femoroacetabular impingement with associated chondrolabral dysfunction: minimum two-year follow-up	2009	613	19091999
3	Byrd JW: Prospective analysis of hip arthroscopy with 2-year follow-up	2000	445	10976117

#	First author and title	Year	Cites	PMID
4	Griffin DR: Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial	2018	419	29893223
5	Kemp JL: Psychometric properties of patient-reported outcome measures for hip arthroscopic surgery	2013	399	23835268
6	Bozic KJ: Trends in hip arthroscopy utilization in the United States	2013	371	23916639
7	Mohtadi NG: The Development and validation of a self-administered quality-of-life outcome measure for young, active patients with symptomatic hip disease: the International Hip Outcome Tool (iHOT-33)	2012	370	22542433
8	Chahal J: The Patient Acceptable Symptomatic State for the Modified Harris Hip Score and Hip Outcome Score Among Patients Undergoing Surgical Treatment for Femoroacetabular Impingement	2015	342	26078452
9	Philippon M: Femoroacetabular impingement in 45 professional athletes: associated pathologies and return to sport following arthroscopic decompression	2007	336	17479250
10	Montgomery SR: Trends and demographics in hip arthroscopy in the United States	2013	322	23375668

Citation counts were obtained from the Europe PMC citedByCount field on August 27, 2026, and may change over time.

4. Discussion

This study showed that PubMed-indexed hip arthroscopy literature expanded substantially between 2000 and 2025 and that most publications clustered around FAIS outcomes, conversion to arthroplasty, return to sport, and joint-preserving approaches. The AI-assisted model distinguished 26 clinical themes, with the largest topic alone accounting for 28.2% of the entire sample. At recent endpoints, capsular repair, distraction biomechanics, and opioid/analgesia research became more visible, whereas portal access, fluid extravasation, and chondral classification accounted for smaller shares. However, no linear trend was statistically significant after correction for multiple testing. This finding emphasizes that even clinically plausible topic changes should not be presented as confirmed trends.

The increase in annual publication output is consistent with the Web of Science-based findings of Tian et al. and Liang et al. [12,13] However, the present sample of 3,240 publications is larger than the 1,094 publications analyzed by Tian et al.; this difference primarily reflects the database, query scope, study period, and inclusion criteria and does not imply direct superiority. Whereas previous studies described countries, institutions, coauthorship, and keyword networks in detail, the present study focused on the contextual meaning of titles and abstracts. Different word patterns, such as "capsular closure," "capsular repair," and related outcome terminology, could therefore be grouped within a single clinical theme.

Baird et al. demonstrated the applicability of BERTopic to the arthroscopy literature and identified hip arthroscopy/FAIS as one of the most frequent topics across Arthroscopy.[14] The present study is

complementary in three respects: the unit of analysis was not a single journal but PubMed publications focused on hip arthroscopy; the period extended through the end of 2025; and model validation measures including silhouette score, diversity, NPMI, and ARI across random initializations were reported. In contrast, the frequency-based hot/cold topic approach of Baird et al. and the annual normalized prevalence approach used here are not directly comparable. In rapidly expanding fields, normalized prevalence may more appropriately distinguish growth in absolute publication counts from true changes in topic share.

The dominance of FAIS outcomes and conversion to THA suggests that the field's central clinical question concerns not only symptom improvement but also the durability of joint-preserving surgery. Early prospective series demonstrated short-term improvement, [1,2] the UK FASHIoN trial provided randomized comparative evidence [4] and longer-term studies brought attention to the associations of age, joint space, and cartilage status with conversion to arthroplasty.[6] This evolution indicates that outcomes research has shifted from simple surgical success rates toward clinically meaningful change, survivorship, and treatment selection. The high citation visibility of measurement instruments developed for young and active patients, such as the iHOT-33, further supports the emergence of patient-reported outcomes as a common language in the field.[5]

Labral preservation and capsular management emerged as separate semantic clusters. Comparisons of labral repair versus debridement in long-term series,[6] outcomes of complete versus partial capsular repair,[7] and the role of capsular plication in borderline dysplasia [8] demonstrate that technical decisions are being investigated alongside biomechanical and prognostic outcomes. The increase in the 2015-2025 endpoint prevalence of capsular closure/repair in our study is consistent with this clinical interest; however, because q=0.103, it cannot be characterized as a statistically confirmed increase. The separation of borderline dysplasia and periacetabular osteotomy/dysplasia into distinct clusters also suggests that arthroscopic intra-articular treatment and bone-oriented correction constitute different research communities within the same morphologic spectrum.

Athletes and return to sport constituted the second-largest cluster. A systematic review and meta-analysis reported return to sport at any level in 93% and return to the preoperative level in 82%; however, the included studies showed substantial heterogeneity in populations, sporting level, follow-up duration, and definitions of return.[9] Therefore, the size of this cluster does not indicate that return to sport is a resolved issue; rather, it reflects its continued importance in clinical decision-making and expectation management. Future studies should report not only return rates but also prior performance level, time to return, reinjury, sex and social determinants, and objective testing criteria.

Perioperative optimization topics formed smaller but clinically distinguishable clusters. Preoperative opioid use has been prospectively reported as a strong predictor of postoperative consumption.[10] In selected series, postless distraction systems reduced the traction force required to achieve adequate joint distraction.[11] The higher 2025 endpoint prevalence of opioid/analgesia and distraction-capsulotomy biomechanics in this study is a descriptive signal of increasing interest in patient safety and the recovery experience. The lower shares of fluid extravasation and portal access do not prove that these topics have become unimportant; technical maturation, changes in terminology, or distribution of these topics across broader complication clusters could produce the same pattern.

4.1. Methodological Strengths

The principal strengths of this study were the use of a freely and programmatically accessible data source, explicit definition of the query and eligibility criteria, processing of title-abstract semantics with transformer embeddings, retention of outlier documents rather than forced assignment in a density-based solution, and evaluation of model quality using multiple measures. Reporting sensitivity to random initialization also prevents a single model output from being presented as absolute truth. Normalizing all topic prevalence values to the total annual publication output reduces the risk that overall growth in publication volume would artificially inflate topic trends.

4.2. Limitations

This study has several limitations. First, requiring the terms "hip arthroscopy" or "hip arthroscopic" in the title or abstract increased specificity but may have missed relevant publications that did not use

these expressions. Second, restriction to PubMed-indexed English-language records with adequate abstracts reduced representation of book chapters, some conference publications, journals not indexed in PubMed, and other languages. The results are not directly equivalent to analyses based on Web of Science or Scopus. Third, only titles and abstracts were used; full-text details, study quality, and level of evidence were not modeled. This study was neither a systematic review nor a meta-analysis of clinical effectiveness.

Fourth, Europe PMC citation counts are dynamic and were not normalized by field, publication age, or article type; older publications may therefore have a natural advantage. Because author names were not disambiguated, different name forms for the same individual may have been separated or similar names may have been merged. Fifth, BERTopic results are sensitive to the embedding model, dimensionality-reduction and clustering parameters, and random initialization. Although retaining 22.2% of documents as outliers reduced off-topic noise, it may have excluded some small or overlapping themes. Clinical topic labels relied on expert interpretation and may be subject to labeling bias. Finally, the 2015-2025 linear model simplifies complex or nonlinear changes; because none of the 26 tests yielded $q<0.05$, recent changes should be considered descriptive only. The 2025 records may also change with subsequent indexing updates.

4.3. Implications for Research and Clinical Practice

The topic map may be used to help balance future research portfolios. Although FAIS and conversion to THA predominate, objective return-to-sport criteria, treatment selection in borderline dysplasia, the long-term effects of capsular management, perioperative opioid reduction, the safety of postless techniques, and patient mental health are suitable areas for more focused prospective research. Small clusters do not imply low clinical importance; some represent emerging topics and others rare conditions. Bibliometric mapping should be used not as a final tool for determining clinical priorities, but as an initial layer that makes evidence gaps visible.

5. Conclusion

PubMed-indexed hip arthroscopy literature grew rapidly from 2000 to 2025 and was structured predominantly around FAIS outcomes, conversion to arthroplasty, return to sport, labral preservation, and capsular management. BERTopic generated 26 interpretable clinical themes from 3,240 publications and demonstrated the conceptual diversity of the field. Although recent endpoints suggested increasing interest in capsular repair, distraction biomechanics, and perioperative analgesia, no significant trend remained after correction for multiple testing. AI-assisted bibliometrics therefore offers a reproducible and accessible method for defining the research landscape, but interpretations of clinical importance and temporal change should be supported by independent expert assessment and confirmatory studies.

Declarations

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: No specific financial support was received for this study.

Artificial Intelligence Use Statement: Transformer-based document embeddings and BERTopic were used as research methods. Generative artificial intelligence was used to support manuscript preparation and language editing.

References

1. Byrd JWT, Jones KS. Prospective analysis of hip arthroscopy with 2-year follow-up. Arthroscopy. 2000;16(6):578-587. doi:10.1053/jars.2000.7683

2. Philippon MJ, Briggs KK, Yen YM, Kuppersmith DA. Outcomes following hip arthroscopy for femoroacetabular impingement with associated chondrolabral dysfunction: minimum two-year follow-up. J Bone Joint Surg Br. 2009;91(1):16-23. doi:10.1302/0301-620X.91B1.21329

3. Griffin DR, Dickenson EJ, O'Donnell J, et al. The Warwick Agreement on femoroacetabular impingement syndrome (FAI syndrome): an international consensus statement. Br J Sports Med. 2016;50(19):1169-1176. doi:10.1136/bjsports-2016-096743

4. Griffin DR, Dickenson EJ, Wall PDH, et al. Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10136):2225-2235. doi:10.1016/S0140-6736(18)31202-9

5. Mohtadi NGH, Griffin DR, Pedersen ME, et al. The development and validation of a self-administered quality-of-life outcome measure for young, active patients with symptomatic hip disease: the International Hip Outcome Tool (iHOT-33). Arthroscopy. 2012;28(5):595-610.e1. doi:10.1016/j.arthro.2012.03.013

6. Menge TJ, Briggs KK, Dornan GJ, McNamara SC, Philippon MJ. Survivorship and outcomes 10 years following hip arthroscopy for femoroacetabular impingement: labral debridement compared with labral repair. J Bone Joint Surg Am. 2017;99(12):997-1004. doi:10.2106/JBJS.16.01060

7. Frank RM, Lee S, Bush-Joseph CA, Kelly BT, Salata MJ, Nho SJ. Improved outcomes after hip arthroscopic surgery in patients undergoing T-capsulotomy with complete repair versus partial repair for femoroacetabular impingement: a comparative matched-pair analysis. Am J Sports Med. 2014;42(11):2634-2642. doi:10.1177/0363546514548017

8. Kuroda Y, Saito M, Sunil Kumar KH, Malviya A, Khanduja V. Hip arthroscopy and borderline developmental dysplasia of the hip: a systematic review. Arthroscopy. 2020;36(9):2550-2567.e1. doi:10.1016/j.arthro.2020.05.035

9. Memon M, Kay J, Hache P, et al. Athletes experience a high rate of return to sport following hip arthroscopy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019;27(10):3066-3104. doi:10.1007/s00167-018-4929-z

10. Cunningham D, Lewis B, Hutyra C, Nho S, Olson S, Mather R. Prospective, observational study of opioid use after hip arthroscopy for femoroacetabular impingement syndrome. Arthroscopy. 2018;34(5):1488-1497.e6. doi:10.1016/j.arthro.2017.12.005

11. O'Neill DC, Featherall J, Dowdle SB, et al. Postless hip distraction systems decrease the amount of traction force needed to obtain adequate hip distraction versus a conventional post hip distractor. Arthroscopy. 2023;39(3):740-747. doi:10.1016/j.arthro.2022.10.009

12. Tian J, Li Y, Tong Y, et al. Unveiling hotspots and trends in hip arthroscopy research: a bibliometric and visualized analysis (1900–2022). Medicine (Baltimore). 2024;103(21):e38198. doi:10.1097/MD.0000000000038198

13. Liang H, Wang H, Liu H, et al. Hip arthroscopy and femoroacetabular impingement publications have greatly increased from 2004 to 2023: bibliometric analysis. Sports Med Arthrosc Rev. 2026;34(1):17-27. doi:10.1097/JSA.0000000000000439

14. Baird HBG, Allen W, Gallegos M, Ashy CC, Slone HS, Pullen WM. Artificial intelligence-driven analysis identifies anterior cruciate ligament reconstruction, hip arthroscopy and femoroacetabular impingement syndrome, and shoulder instability as the most commonly published topics in Arthroscopy. Arthrosc Sports Med Rehabil. 2025;7(3):101108. doi:10.1016/j.asmr.2025.101108

15. Rosonovski S, Levchenko M, Bhatnagar R, et al. Europe PMC in 2023. Nucleic Acids Res. 2024;52(D1):D1668-D1676. doi:10.1093/nar/gkad1085

16. Reimers N, Gurevych I. Sentence-BERT: sentence embeddings using Siamese BERT-networks. In: Proceedings of the 2019 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing and the 9th International Joint Conference on Natural Language Processing. Association for Computational Linguistics; 2019:3982-3992. doi:10.18653/v1/D19-1410

17. Grootendorst M. BERTopic: neural topic modeling with a class-based TF-IDF procedure. arXiv. Published online March 11, 2022. doi:10.48550/arXiv.2203.05794

18. McInnes L, Healy J, Saul N, Großberger L. UMAP: uniform manifold approximation and projection. J Open Source Softw. 2018;3(29):861. doi:10.21105/joss.00861

19. McInnes L, Healy J, Astels S. hdbscan: hierarchical density based clustering. J Open Source Softw. 2017;2(11):205. doi:10.21105/joss.00205

Presentation ID / Sunum No=191

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: Musa Yiğit: 0000-0002-2761-7321 Hatice Daldal: 0000-0002-7350-3050

Unilateral Lakrimal Bez Şişliği İle Başvuran Hastada Sjögren Sendromu ve IgG4 İlişkili Hastalık Ayırıcı Tanısı

Exp. Dr. Musa Yiğit[1], Assoc. Prof. Dr. Hatice Daldal[2]

[1]Isparta Şehir Hastanesi
[2]Denizli Özel Vizyongöz Hastanesi
*Corresponding author: Musa YİĞİT

Özet

Olgu Otuz sekiz yaşında kadın hasta, sol üst göz kapağının temporal kısmında gelişen şişlik nedeniyle başvurdu. Oftalmolojik muayenede görme keskinliği tam, göz içi basıncı 12 mmHg olup ön ve arka segment muayenesi doğaldı. Sol üst göz kapağı lateralinde, lakrimal bez lokalizasyonuna uyan bölgede şişlik izlendi. Schirmer testi 4 mm, gözyaşı kırılma zamanı 7 saniye olarak ölçüldü. Unilateral lakrimal bez bölgesi şişliği nedeniyle inflamatuvar, lenfoproliferatif ve sistemik hastalıklar açısından ileri inceleme planlandı. Kontrastlı orbita manyetik rezonans görüntülemesinde orbital yapılar, ekstraoküler kaslar ve optik sinirler normal olarak değerlendirildi. Lakrimal bez lojlarında belirgin büyüme, kitle veya infiltratif lezyon saptanmadı; yalnızca sol anterior orbitada, göz kapağı altında minimal sıvı intensitesi izlendi. Tanısal amaçlı lakrimal bezden eksizyonel biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede glandüler yapılar arasında yoğun kronik lenfositik infiltrasyon, lenfoid follikül oluşumu ve plazma hücrelerinden zengin inflamatuvar infiltrasyon izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede CD3 ve CD20 ile mikst lenfoid infiltrasyon, CD38/CD138 ile plazma hücreleri gösterildi. IgG4 pozitif plazma hücresi saptanmadı; belirgin fibrozis veya granülomatöz inflamasyon izlenmedi. Bulgular kronik lenfositik infiltrasyon gösteren lakrimal bez dokusu olarak değerlendirildi ve histomorfolojik özelliklerin Sjögren sendromu ile ilişkili olabileceği belirtildi. Tartışma Unilateral lakrimal bez şişliği erişkin hastalarda inflamatuvar hastalıkların yanı sıra lenfoproliferatif süreçler ve IgG4 ilişkili hastalık açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Yoğun lenfositik infiltrasyon ve lenfoid follikül oluşumu Sjögren sendromunu düşündürmekle birlikte, tanı yalnızca lakrimal bez biyopsisine dayanılarak konulmamalı; klinik, serolojik ve oküler yüzey bulguları ile desteklenmelidir. IgG4 ilişkili hastalık açısından ise IgG4 pozitif hücrelerin ve belirgin fibrozisin bulunmaması bu tanıyı desteklememektedir. Sonuç Unilateral lakrimal bez bölgesi şişliği olan hastalarda klinik ve radyolojik bulgular belirgin olmasa dahi histopatolojik değerlendirme tanısal açıdan önemlidir. Sjögren sendromu, IgG4 ilişkili hastalık ve lenfoproliferatif hastalıklar uygun klinik, serolojik ve histopatolojik yöntemlerle birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sjögren Sendromu; IgG4 İlişkili Hastalık; Lakrimal Bez; Unilateral Lakrimal Bez Şişliği; Lenfositik İnfiltrasyon

Differential Diagnosıs of Sjögren Syndrome and IgG4-Related Disease in a Patient Presenting Wıth Unilateral Lacrimal Gland Swelling

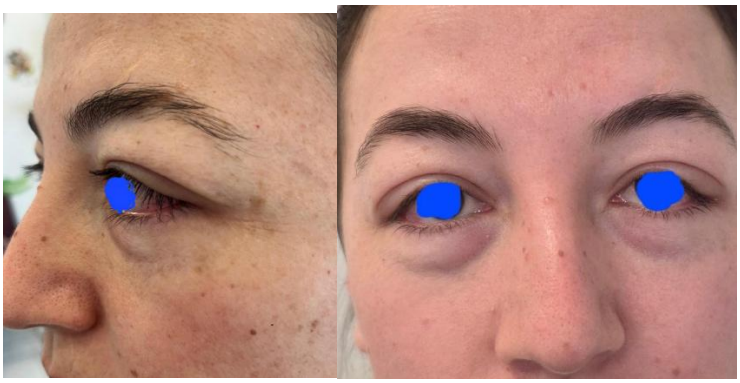
Abstract

Case: A 38-year-old woman presented with swelling in the temporal aspect of the left upper eyelid. Ophthalmologic examination revealed full visual acuity and an intraocular pressure of 12 mmHg, with no abnormality in the anterior or posterior segment. A swelling was observed in the lateral aspect of the left upper eyelid, corresponding to the anatomical location of the lacrimal gland. Schirmer test was 4 mm and tear break-up time was 7 seconds. Further evaluation was planned for inflammatory, lymphoproliferative, and systemic diseases involving the lacrimal gland. Contrast-enhanced orbital magnetic resonance imaging revealed normal orbital structures, extraocular muscles, and optic nerves. No significant enlargement, mass, or infiltrative lesion was detected in the lacrimal gland regions. Only minimal fluid intensity was observed beneath the eyelid in the anterior left orbit. An excisional lacrimal gland biopsy was performed. Histopathological examination revealed dense chronic lymphocytic infiltration between glandular structures, lymphoid follicle formation, and a plasma cell-rich inflammatory infiltrate. Immunohistochemical examination demonstrated mixed lymphoid infiltration with CD3 and CD20, and plasma cells with CD38/CD138. No IgG4-positive plasma cells were identified, and there was no significant fibrosis or granulomatous inflammation. The findings were reported as chronic lymphocytic infiltration of the lacrimal gland, with histomorphological features potentially associated with Sjögren syndrome. Discussion: Unilateral lacrimal gland swelling in adults requires careful evaluation for inflammatory diseases, lymphoproliferative disorders, and IgG4-related disease. Dense lymphocytic infiltration and lymphoid follicle formation may suggest Sjögren syndrome; however, diagnosis should not be based solely on lacrimal gland biopsy and requires clinical and serological correlation. The absence of IgG4-positive plasma cells and significant fibrosis did not support IgG4-related disease. Conclusion: Histopathological evaluation may be diagnostically valuable in patients with unilateral lacrimal gland swelling, even when radiological findings are inconclusive. Sjögren syndrome, IgG4-related disease, and lymphoproliferative disorders should be considered.

Keywords: Sjögren Syndrome; IgG4-Related Disease; Lacrimal Gland; Unilateral Lacrimal Gland Swelling; Lymphocytic Infiltration

Olgu

Otuz sekiz yaşında kadın hasta kliniğimize sol üst göz kapağının üst temporal kısmında gelişen şişlik nedeniyle başvurdu. Klinik muayenede sol üst göz kapağı lateralinde, lakrimal bez lokalizasyonuna uyan bölgede şişlik izlendi (Resim). Lezyonun unilateral olması nedeniyle lakrimal bez kaynaklı inflamatuar, lenfoproliferatif ve sistemik hastalıklar açısından ileri değerlendirme yapıldı.



Resim: Göz kapağı yandan ve önden görünüm

Klinik Değerlendirme

Hastanın görme keskinliği ve göz içi basıncı değerlendirildi. Görme keskinliği tamdı, göz içi basıncı 12 mmhg idi. Ön ve arka segment muayenesinde eşlik eden oküler patoloji yoktu. Lakrimal bez tutulumu açısından orbital görüntüleme gerçekleştirildi. Schirmer testi 4mm, gözyaşı kırılma zamanı 7mm idi.

Unilateral lakrimal bez bölgesindeki şişlik nedeniyle ayırıcı tanıda lenfoproliferatif hastalıklar, IgG4 ilişkili hastalık, Sjögren sendromu ve idiyopatik orbital inflamatuar hastalık öncelikli olarak değerlendirildi.

Orbita MR Bulguları

Kontrastlı orbita MR incelemesinde orbita duvarları normal olarak değerlendirilmiştir. Bilateral bulbus oküli normal şekil ve büyüklükte olup lensler intakttır. Preorbital alanlar ve lakrimal gland lojları normal olarak izlenmiştir.

Retroorbital intra- ve ekstrakonal yağ dokusu normaldir. Orbital kaslar normal kalınlık ve intensitededir. Optik sinirler normal kalınlık ve intensitede izlenmiştir. Görüntüleme alanına giren diğer kemik, kas ve intrakraniyal yapılarda belirgin patoloji saptanmamıştır.

Sol orbita anteriorunda, göz kapağı altında minimal sıvı intensitesi dikkati çekmiştir. Bunun dışında belirgin orbital kitle, belirgin lakrimal bez büyümesi veya infiltratif lezyon tarif edilmemiştir.

Histopatolojik Bulgular

Lakrimal bezden eksizyonel biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede glandüler yapılar arasında yoğun kronik lenfositik infiltrasyon, lenfoid follikül oluşumu ve plazma hücrelerinden zengin inflamatuar infiltrasyon izlendi.

İmmünohistokimyasal incelemede CD3 ve CD20 ile mikst lenfoid infiltrasyon, CD38/CD138 ile plazma hücreleri gösterildi. IgG4 ile boyanan hücre saptanmadı. Belirgin fibrozis veya granülomatöz inflamasyon izlenmedi.

Patolojik değerlendirme sonucunda kronik lenfositik infiltrasyon gösteren lakrimal bez dokusu olarak raporlandı ve histomorfolojik bulguların Sjögren sendromu ile ilişkili olabileceği belirtildi.

Ayırıcı Tanı

Lakrimal bezin unilateral büyümesi veya şişliği, özellikle erişkin hastalarda geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahiptir. IgG4 ilişkili hastalık önemli ayırıcı tanılardan biridir. Bununla birlikte mevcut olguda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin saptanmaması, belirgin fibrozisin bulunmaması ve orbita MR incelemesinde belirgin infiltratif lakrimal bez lezyonu izlenmemesi IgG4 ilişkili hastalık lehine değildir.

Yoğun lenfositik infiltrasyon ve lenfoid follikül oluşumu Sjögren sendromunda görülebilen histopatolojik özellikler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte Sjögren tanısı yalnızca lakrimal bez biyopsisine dayanarak konulmamalıdır. Klinik semptomlar ve serolojik bulgularla desteklenmesi gereklidir.

Ayrıca belirgin lenfoid infiltrasyon nedeniyle lenfoproliferatif hastalıkların dışlanması önem taşımaktadır.

Tartışma

Lakrimal bez bölgesinde gelişen unilateral şişlik inflamatuar hastalıkların yanı sıra neoplastik ve lenfoproliferatif süreçlerin de düşünülmesini gerektirir. Bu nedenle klinik muayene, orbital görüntüleme ve gerektiğinde histopatolojik inceleme birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle erişkin hastalarda kalıcı

veya ilerleyici glandüler şişlik, yalnızca inflamatuar nedenlerle açıklanmamalı; lenfoproliferatif hastalıklar açısından da dikkatle değerlendirilmelidir (1,2).

Sjögren sendromunda lakrimal bezlerde kronik lenfositik infiltrasyon ve lenfoid follikül oluşumu gelişebilir. Ancak lakrimal bez tutulumu tek başına Sjögren sendromu tanısı koydurmaz. Hastanın kuru göz ve kuru ağız semptomları, Schirmer testi, oküler yüzey boyanması ve serolojik incelemeleri ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerinde Schirmer testinin ≤5 mm/5 dakika olması objektif kriterlerden biridir; ancak tanısal değerlendirme anti-SSA/Ro, oküler yüzey boyanması ve minör tükürük bezi biyopsisi gibi diğer kriterlerle birlikte yapılmalıdır (3). Bu olguda Schirmer testinin 4 mm olması Sjögren açısından destekleyici bir bulgu olmakla birlikte, tek başına kesin tanı koydurmaz.

IgG4 ilişkili hastalık ise lakrimal bez ve orbital dokuları tutabilen önemli bir sistemik hastalıktır. Histopatolojik olarak IgG4 pozitif plazma hücrelerinde artış, IgG4/IgG oranında yükselme ve karakteristik fibrozis tanıda önem taşır. Bu olguda IgG4 pozitif hücrelerin saptanmaması ve belirgin fibrozis izlenmemesi, IgG4 ilişkili hastalık olasılığını azaltmaktadır. IgG4-ilişkili hastalıkta yoğun lenfoplazmasitik infiltrasyonun yanı sıra storiform fibrozis ve obliteratif flebit tipik histopatolojik özelliklerdir (4). Ocular adneksial IgG4-ilişkili hastalık serilerinde lakrimal bez tutulumu çoğunlukla bilateral olup yoğun lenfoplazmasitik infiltrasyon, fibrozis ve artmış IgG4-pozitif plazma hücreleri birlikte bildirilmiştir (5).

İlginç olarak, orbital MR incelemesinde belirgin lakrimal bez büyümesi veya kitle lezyonu saptanmamasına rağmen klinik olarak lakrimal bez lokalizasyonunda şişlik bulunması ve biyopside yoğun lenfositik infiltrasyon gösterilmesi, klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu durum, görüntülemenin mikroskopik inflamatuar değişiklikleri her zaman göstermeyebileceğini ve klinik şüphe devam ettiğinde doku örneklemesinin tanısal değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Bu olgunun önemli bir sınırlılığı, sunulan veriler içerisinde anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, ANA, romatoid faktör, serum IgG4 ve sistemik Sjögren bulgularına ilişkin ayrıntılı sonuçların bulunmamasıdır. Bu nedenle histopatolojik bulgular Sjögren sendromu ile uyumlu olarak değerlendirilmekle birlikte, olgu kesin Sjögren tanısından ziyade unilateral lakrimal bez şişliğinde Sjögren ve IgG4-ilişkili hastalık başta olmak üzere ayırıcı tanının geniş tutulması gerektiğini göstermektedir.

Histopatolojik olarak ektopik germinal merkez benzeri yapıların varlığı da primer Sjögren sendromunda lenfoma gelişimi açısından prognostik önem taşıyabilir (6). Bununla birlikte bu bulgunun mevcut lakrimal bez biyopsisine doğrudan aynı prognostik anlamla aktarılması uygun değildir; mevcut olguda histopatoloji malignite lehine bir bulgu göstermemekte, kronik lenfoid infiltrasyonu tanımlamaktadır.

Sjögren sendromunda lenfoproliferatif komplikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır. Primer Sjögren sendromunda non-Hodgkin lenfoma riskinin arttığı ve MALT lenfomanın önemli bir histolojik alt tip olduğu bildirilmiştir (1,2). Persistan glandüler büyüme, lenfadenopati, palpabl purpura, düşük C4 düzeyi ve kriyoglobulinemi gibi bulgular lenfoma gelişimi açısından uyarıcı özellikler arasında yer almaktadır (2). Bu nedenle şişliğin devam etmesi veya yeniden ortaya çıkması halinde klinik ve hematolojik değerlendirme ile gerektiğinde yeniden doku örneklemesi düşünülmelidir.

Bu olguda dikkat çekici bir diğer nokta, lakrimal bez lokalizasyonundaki klinik bulgu ile radyolojik bulgular arasındaki uyumsuzluktur. MR incelemesinde belirgin lakrimal gland büyümesi veya infiltratif kitle izlenmemesine karşın eksizyonel biyopside belirgin kronik lenfositik infiltrasyon ve lenfoid folliküller saptanmıştır. Bu bulgu, özellikle küçük veya erken dönemdeki inflamatuar süreçlerde klinik-radyolojik korelasyonun tek başına yeterli olmayabileceğini ve gerektiğinde histopatolojik değerlendirmenin önemini desteklemektedir.

Sonuç

Sjögren sendromunda lakrimal bez tutulumu genellikle keratokonjunktivitis sikka bulguları ile birlikte değerlendirilmekle birlikte, nadiren glandüler büyüme veya kitle benzeri klinik görünüm ön planda olabilir. Bu nedenle unilateral lakrimal bez şişliği ile başvuran ve objektif gözyaşı yetersizliği saptanan

hastalarda Sjögren sendromu, klasik sistemik bulgular belirgin olmasa dahi ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Unilateral üst göz kapağı temporal bölge şişliği ile başvuran erişkin hastalarda lakrimal bez kaynaklı inflamatuar ve lenfoproliferatif hastalıklar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Lakrimal bez biyopsisinde yoğun lenfositik infiltrasyon ve lenfoid follikül oluşumu saptandığında Sjögren sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bununla birlikte IgG4 ilişkili hastalık ve özellikle lenfoproliferatif hastalıklar uygun klinik, serolojik, radyolojik ve histopatolojik incelemelerle dışlanmalıdır. Schirmer testinin düşük olması

Sjögren açısından destekleyici olmakla birlikte, kesin tanı için serolojik ve sistemik değerlendirme gereklidir (3).

Bu olgu unilateral lakrimal bez bölgesi şişliği olan hastalarda, MR görüntülemesi belirgin patoloji göstermese dahi histopatolojik değerlendirmenin tanısal açıdan önemini ve Sjögren sendromunun ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Bu olgu, lakrimal bez şişliğinin değerlendirilmesinde yalnızca görüntüleme bulgularının değil, MR görüntülemesi belirgin patoloji göstermese dahi klinik ve histopatolojik bulguların birlikte ele alınması gerektiğini göstermektedir. Özellikle klinik bulgu ile MR bulguları arasında uyumsuzluk bulunan olgularda, biyopsinin mikroskopik hastalığı ortaya koyabilmesi nedeniyle histopatolojik inceleme tanısal sürecin önemli bir parçasıdır.

Özellikle erişkin hastalarda unilateral lakrimal bez bölgesi şişliği Sjögren sendromu ve IgG4 ilişkili hastalık gibi inflamatuar, otoimmün hastalıkların yanı sıra lenfoma başta olmak üzere lenfoproliferatif hastalıkların da habercisi olabilir. Bu nedenle klinik bulguların devam ettiği veya histopatolojik olarak yoğun lenfoid infiltrasyon saptandığı durumlarda hastanın uzun dönem klinik takibi önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome. J Comput Assist Tomogr. 2003;27(4):517-524. doi:10.1097/00004728-200307000-00011.

2. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2015;35(1):17-26. doi:10.1007/s00296-014-3051-x.

3. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):35-45. doi:10.1002/art.39859.

4. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012;25(9):1181-1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72

5. Sato Y, Ohshima KI, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. Pathology International. 2008;58(8):465-470. doi:10.1111/j.1440-1827.2008.02257.x.

6. Sène D, Ismael S, Forien M, et al. Ectopic germinal center-like structures in minor salivary gland biopsy tissue predict lymphoma occurrence in patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheumatol. 2018;70(9):1481-1488. doi:10.1002/art.40528.

Presentation ID / Sunum No=198

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0009-0009-0253-9855

Kienböck Hastalığında Parsiyel Kapitat Kısaltma ve İleri Evrelerde Vaskülarize Kemik Grefti Uzun Dönem Sonuçları El Bilek Eklemi Fonksiyonlarını İyileştirir Mi?

Exp. Dr. Gürler Kale[1]

[1]Yalova özel Atakent hastanesi

Özet

Amaç: Parsiyel kapitat kısaltma (PKK), Kienböck hastalığının tedavisinde lunatum üzerindeki mekanik yükü azaltmayı ve skafokaskafoid ve capitat kemik eklem yüzeylerini korumayı amaçlayan koruyucu bir prosedürdür. Vaskülarize kemik grefti (VKG) eklenmesi ise ileri evre kienbck hastalığında kollapsı önler Bu çalışmanın amacı, izole PKK ile 2,3-interkompartmental supraretinaküler arter (2,3-ICSRA) pediküllü VKG ile kombine PKK uygulamasının orta-uzun dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Ocak 2001–Aralık 2012 tarihleri arasında aynı cerrahi ekip tarafından tedavi edilen 34 Kienböck hastası değerlendirildi. Yirmi hastaya izole PKK (Grup I), 14 hastaya ise PKK + 2,3-ICSRA pediküllü VKG (Grup II) uygulandı.Çalışma grupları randomize edilmemiş olup, cerrahi tekniğin çalışma dönemi içerisindeki gelişimini yansıtmaktadır. Hastalar Lichtman sınıflamasına göre evrelendirildi. Klinik değerlendirmede Quick-DASH, VAS, Modifiye Mayo El Bileği Skoru, kavrama ve pinç gücü, eklem hareket açıklığı ve hasta memnuniyeti değerlendirildi. Radyolojik olarak karpal yükseklik oranı (KYO), Stahl indeksi, skafolunat ve radioskafoid açılar ölçüldü. Ortalama takip süresi 41 ay (13–86) idi. Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 40 yıl (21–67) idi. Altı hasta Evre II, 13 hasta Evre III-A ve 15 hasta Evre III-B olarak sınıflandırıldı. Her iki grupta Quick-DASH, VAS, Modifiye Mayo El Bileği Skoru, kavrama ve pinç gücünde ameliyat öncesine göre anlamlı iyileşme saptandı (grup içi $p<0,001$). Fonksiyonel parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. VKG eklenen grupta KYO ve Stahl indeksinde anlamlı postoperatif iyileşme saptandı (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,007$). Hastaların %97,1'i tedaviden memnun olduğunu bildirdi. Derin enfeksiyon, nörovasküler yaralanma veya yeniden cerrahi gerektiren komplikasyon görülmedi. Sonuç: İzole PKK, Kienböck hastalığının erken ve orta evrelerinde anlamlı ağrı azalması ve fonksiyonel iyileşme sağlayan, skafokapitat eklemi koruyan güvenli bir tedavi seçeneğidir. İleri evre, özellikle Evre III-B hastalarda PKK'ya 2,3-ICSRA pediküllü VKG eklenmesi, lunat morfolojisi ve karpal yüksekliğin korunmasına ek yapısal ve biyolojik katkı sağlayabilir. Ayrıca fonksiyonel skorlar uzun dönemde anlamlı olarak el bilek eklemi fonksiyonlarına katkı sağlamıştır Bu bulguların daha geniş, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Anahtar Kelimeler: Kienböck hastalığı, parsiyel kapitat kısaltma, vaskülarize kemik grefti, 2,3-ICSRA, el bileği cerrahisi

Anahtar Kelimeler: Kienböck Hastalığı, Parsiyel Kapitat Kısaltma, Vaskülarize Kemik Grefti, 2,3-ICSRA, El Bileği Cerrahisi

Partial Capitate Shortening and Vascularized Bone Grafting in Kienböck Disease: Do They Improve Long-Term Wrist Function'

Abstract

Introduction Partial capitate shortening (PCS) is a joint-preserving procedure that aims to reduce mechanical loading on the lunate while preserving the scaphocapitate joint in patients with Kienböck disease. The addition of a vascularized bone graft (VBG) in advanced-stage disease may provide additional structural and biological support by promoting lunate revascularization and preserving its morphology. This study aimed to compare the mid- to long-term clinical and radiological outcomes of isolated PCS with those of PCS combined with a 2,3-intercompartmental supraretinacular artery (2,3-ICSRA)-pedicled VBG. Methods Between January 2001 and December 2012, 34 patients with Kienböck disease treated by the same surgical team were retrospectively evaluated. Twenty patients underwent isolated PCS (Group I), while 14 patients underwent PCS combined with a 2,3-ICSRA-pedicled VBG (Group II). The groups were not randomized and reflected the evolution of the surgical technique during the study period. Patients were classified according to the Lichtman staging system. Clinical outcomes included the Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (QuickDASH) score, visual analog scale (VAS) for pain, Modified Mayo Wrist Score (MMWS), grip and pinch strength, wrist range of motion, and patient satisfaction. Radiological assessment included the carpal height ratio (CHR), Stahl index, scapholunate angle, and radioscaphoid angle. The mean follow-up duration was 41 months (range, 13–86 months). Results The mean patient age was 40 years (range, 21–67 years). Six patients were classified as Lichtman stage II, 13 as stage IIIA, and 15 as stage IIIB. Both groups demonstrated significant postoperative improvements in QuickDASH, VAS, MMWS, grip strength, and pinch strength compared with preoperative values (within-group $p<0.001$). No significant between-group differences were observed in clinical or functional outcomes. In the VBG group, significant postoperative improvements were observed in the CHR and Stahl index ($p=0.018$ and $p=0.007$, respectively). Overall, 97.1% of patients reported satisfaction with the treatment. No deep infection, neurovascular injury, or complication requiring revision surgery was observed. Conclusion Isolated PCS appears to be a safe and effective joint-preserving procedure that provides significant pain relief and functional improvement in patients with early- to intermediate-stage Kienböck disease. In advanced-stage disease, particularly Lichtman stage IIIB, the addition of a 2,3-ICSRA-pedicled VBG may provide additional structural and biological benefits by contributing to the preservation of lunate morphology and carpal height. However, the addition of VBG did not demonstrate a significant functional advantage over isolated PCS. Overall, both surgical approaches provided significant improvements in pain and wrist function at mid- to long-term follow-up. Larger prospective multicenter studies are warranted to confirm these findings.

Keywords: Kienböck Disease; Partial Capitate Shortening; Vascularized Bone Graft; 2,3-ICSRA; Wrist Surgery

Giriş

Kienböck hastalığı, lunatumun avasküler nekrozu ile karakterize, zaman içerisinde lunat kollapsı, karpal dizilim bozukluğu ve el bileğinde ağrı ile fonksiyon kaybına yol açabilen ilerleyici bir hastalıktır. Tedavi seçimi hastalığın evresi, lunat kollapsının derecesi, karpal dizilim, eklem yüzeylerinin durumu ve ulnar varyansa göre değişmektedir.[1]

Eklem koruyucu cerrahi yöntemlerin temel amacı lunatum üzerindeki yükü azaltmak ve mümkün olduğunca mevcut karpal hareketi korumaktır. Kapitat kısaltma osteotomisi bu amaçla geliştirilen yöntemlerden biridir. Vaskülarize kemik grefti ile lunatumun biyolojik iyileşme potansiyelinin desteklenmesi özellikle ileri evre hastalıkta gündeme gelmiştir.[2,3]

İleri evre Kienböck hastalığında vaskülarize kemik grefti uygulamalarının uzun dönem sonuçlarında klinik iyileşme ve bazı radyolojik parametrelerde olumlu değişiklikler bildirilmiştir. Bununla birlikte,

kapitat kısaltma ile kombine edilen serilerde el bileği hareket açıklığında belirgin kısıtlanma görülebileceği de bildirilmiştir.[2,4] Bu çalışmanın amacı, izole PKK ile 2,3-ICSRA pediküllü VKG ile kombine PKK'nın orta-uzun dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç Ve Yöntem

Ocak 2001–Aralık 2012 tarihleri arasında aynı cerrahi ekip tarafından tedavi edilen ve yeterli klinik ve radyolojik takip verisine sahip 34 Kienböck hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Yirmi hastaya izole PKK (Grup I), 14 hastaya ise PKK ile birlikte 2,3-ICSRA pediküllü VKG (Grup II) uygulandı. Çalışma grupları randomize edilmemiş olup, çalışma dönemi içerisinde cerrahi yaklaşımın gelişimini yansıtmaktadır.

Hastalar Lichtman sınıflamasına göre evrelendirildi. Çalışmada 6 hasta Evre II, 13 hasta Evre III-A ve 15 hasta Evre III-B olarak sınıflandırıldı. Hastaların ortalama yaşı 40 yıl (21–67), ortalama takip süresi ise 41 ay (13–86) idi.

Klinik değerlendirmede Quick-DASH, VAS, Modifiye Mayo El Bileği Skoru, kavrama gücü, pinç gücü, el bileği eklem hareket açıklığı ve hasta memnuniyeti değerlendirildi. Radyolojik değerlendirmede karpal yükseklik oranı (KYO), Stahl indeksi, skafolunat açı ve radioskafoid açı ölçüldü.

İstatistiksel analizde ameliyat öncesi ve sonrası değişimler grup içinde değerlendirildi ve iki tedavi grubu arasındaki sonuçlar karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 34 hasta değerlendirildi. Grup I'de 20 hastaya izole PKK, Grup II'de 14 hastaya PKK ile birlikte 2,3-ICSRA pediküllü VKG uygulandı. Lichtman sınıflamasına göre 6 hasta Evre II, 13 hasta Evre III-A ve 15 hasta Evre III-B idi.

Her iki tedavi grubunda Quick-DASH, VAS, Modifiye Mayo El Bileği Skoru, kavrama gücü ve pinç gücünde ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (grup içi $p<0,001$). Buna karşın, klinik ve fonksiyonel parametreler açısından izole PKK ile PKK+VKG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

PKK+VKG uygulanan grupta KYO ve Stahl indeksinde ameliyat sonrası anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,007$). Bu bulgu, özellikle ileri evre hastalarda VKG eklenmesinin lunat ve karpal morfolojinin korunmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Toplam 34 hastanın 33'ü (%97,1) tedaviden memnun olduğunu bildirdi. Takip süresince derin enfeksiyon, nörovasküler yaralanma veya yeniden cerrahi gerektiren ciddi komplikasyon gözlenmedi.

Tartışma

Kienböck hastalığının cerrahi tedavisinde temel hedef, ağrıyı azaltırken lunatumun daha ileri kollapsını ve karpal dejenerasyonu mümkün olduğunca önlemek ve mevcut el bileği hareketini korumaktır. Bu nedenle özellikle Evre II ve III-A hastalarda eklem koruyucu ve yük azaltıcı yöntemler önemli bir yer tutmaktadır.[1]

Kapitat kısaltma, lunatum üzerindeki mekanik yükü azaltarak skafokapitat eklem ilişkisini korumayı hedefleyen bir yöntemdir. Bizim serimizde izole PKK uygulanan hastalarda ağrı ve fonksiyonel skorların anlamlı şekilde iyileşmesi, yöntemin erken ve orta evre Kienböck hastalığında kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Vaskülarize kemik greftlerinin ileri evre Kienböck hastalığındaki rolü konusunda uzun dönem olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Fujiwara ve arkadaşlarının 18 Evre III hastayı en az 10 yıl takip ettiği çalışmada, klinik sonuçların çoğunlukla iyi veya mükemmel olduğu ve özellikle Evre IIIB hastalarda kısaltma uygulandığında Stahl indeksi ile karpal yükseklik oranında anlamlı iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.[2]

Kakinoki ve arkadaşları ise Evre III hastalarda lunata VKG ile birlikte kapitat kısaltma uygulamasının ağrıyı azaltabildiğini ve kavrama gücünü artırabildiğini, ancak el bileği hareketlerinde belirgin kısıtlanma gelişebileceğini bildirmiştir.[4] Bu bulgular, VKG'nin yapısal katkısının fonksiyonel sonuçlarla her zaman paralel olmayabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda VKG eklenen grupta KYO ve Stahl indeksinde anlamlı radyolojik iyileşme saptanırken, klinik ve fonksiyonel skorlar açısından izole PKK'ya göre anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir. Bu sonuç, VKG'nin temel katkısının doğrudan fonksiyonel skorları artırmaktan ziyade ileri evre hastalarda lunat ve karpal yapının korunmasına yönelik olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tasarım, hasta sayısının nispeten düşük olması, grupların randomize edilmemesi ve takip süresinin hastalar arasında değişkenlik göstermesidir. Ayrıca cerrahi yaklaşımın çalışma dönemi içerisinde değişmiş olması, tedavi grupları arasında seçim yanlılığı oluşturabilir. Bu nedenle bulgular VKG'nin PKK'ya kesin üstünlüğü olarak değil, ileri evre hastalarda potansiyel yapısal avantajı olarak yorumlanmalıdır.

Sonuç

İzole parsiyel kapitat kısaltma, Kienböck hastalığının erken ve orta evrelerinde ağrının azaltılması ve el bileği fonksiyonlarının iyileştirilmesi açısından güvenli ve eklem koruyucu bir tedavi seçeneğidir. İleri evre, özellikle Evre III-B hastalarda PKK'ya 2,3-ICSRA pediküllü vaskülarize kemik grefti eklenmesi, fonksiyonel sonuçlarda anlamlı bir üstünlük sağlamamakla birlikte lunat morfolojisi ve karpal yüksekliğin korunmasına yönelik ek yapısal ve biyolojik katkı sağlayabilir. Bu yaklaşımın uzun dönem etkinliğini ve uygun endikasyonlarını belirlemek için daha geniş, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lichtman DM, Alexander AH, Mack GR, Gunther SF. Kienböck's disease: update on silicone replacement arthroplasty. J Hand Surg Am. 1993;18(3):425-433.

2. Fujiwara H, Oda R, Morisaki S, Ikoma K, Kubo T. Long-term results of vascularized bone graft for stage III Kienböck disease. J Hand Surg Am. 2013;38(5):904-908. doi:10.1016/j.jhsa.2013.02.010

3. Afshar A, Eivaziatashbeik K. Long-term clinical and radiological outcomes of radial shortening osteotomy and vascularized bone graft in Kienböck disease. J Hand Surg Am. 2013;38(2):289-296. doi:10.1016/j.jhsa.2012.11.016

4. Kakinoki R, Nishichi H, Ikeguchi R, et al. Vascularized bone graft to the lunate combined with shortening of the capitate and radius for treatment of advanced Kienböck disease after a follow-up for more than 10 years. J Hand Surg Glob Online. 2020;2(2):102-108. doi:10.1016/j.jhsg.2019.09.012

Presentation ID / Sunum No=201

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8736-4269

Pediatrik Yaşta Sağ Kruriste Nüks Eden Nodüler Hidradenom

Dr. Bilge Konuk Demiröz[1], Dr. Nazlı Demir Gök[1]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi

Özet

Giriş: Nodüler hidradenom, ter bezlerinden köken alan benign bir adneksiyal tümördür; sıklıkla erişkin yaş grubunda ve baş-boyun bölgesinde görülür. Pediatrik yaşta ve alt ekstremite yerleşiminde bildirimi seyrektir. Poroma, silindroma ve trikilemmoma gibi bazaloid hücre morfolojisi gösteren diğer benign deri eki tümörlerinden, morfolojik benzerlik nedeniyle metastatik renal hücreli karsinomdan ve hidradenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ile bazal hücreli karsinomdan ayrımı önemlidir. Benign hidradenomlarda mitotik aktivite artışı bu ayırımda tanısal güçlük yaratabilir. Olgu: On bir yaşında kız hasta sağ kruris medialinde ağrılı şişlik ile başvurdu. Eksizyonel biyopsi materyalinde, cilt altında yerleşimli, epidermisle bağlantısı bulunmayan, multinodüler paternde, solid ve kistik alanlar içeren, ekrin farklılaşma gösteren 1,8×1,5×1 cm boyutunda tümöral lezyon izlendi. Aşikâr atipi ve infiltratif büyüme paterni yoktu; mitoz ortalama 4-5/10 büyük büyütme alanı (BBA) idi. İmmünhistokimyasal olarak p63 heterojen pozitifti. Lezyon komplet eksize edilmişti. Dokuzuncu ayda eksizyon lojunda nüks gelişti. İkinci eksizyon materyalinde, eski insizyon skarının sonlandığı alanda, cilt altı yağlı dokuda yerleşimli, kapsülsüz ancak düzgün sınırlı, 2×1,5×1,5 cm boyutunda multinodüler lezyon saptandı ve tümör tümüyle örneklendi. Belirgin sitolojik atipi, atipik mitoz, tümör nekrozu, vasküler invazyon ve infiltratif büyüme izlenmedi; PHH3 ile mitoz 3/10 BBA idi. p63 yaygın heterojen pozitif, S100 seyrek pozitif; CD10, SMA, CEA, kalponin, desmin ve CD34 negatif; Ki67 yaklaşık %3; p53 wild tip paterninde saptandı. Taban cerrahi sınıra mesafe 2 mm idi. Tartışma ve Sonuç: Ter bezi tümörlerinde malignite ölçütleri belirgin nükleer atipi, atipik mitoz, tümör nekrozu, infiltratif büyüme ve vasküler/perinöral invazyondur; tek başına mitotik aktivite artışı bu ölçütleri karşılamamaktadır. Olgumuzda düşük Ki67 indeksi ve wild tip p53 paterni benign yorumu desteklemiştir. Negatif cerrahi sınırlara karşın gelişen nüks, tümörün multinodüler büyüme paterni ve dar taban marjini ile ilişkilendirilmiştir. Pediatrik yaşta ve ekstremite yerleşimli nodüler hidradenom, mitotik aktivite artışı gösterdiğinde hidradenokarsinom başta olmak üzere malign antitelerden dikkatle ayrılmalı; komplet eksizyon ve klinik-radyolojik izlem önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nodüler Hidradenom, Pediatrik, Rekürrens, Deri Eki Tümörü

Recurrent Nodular Hidradenoma of the Right Leg in a Paediatric Patient

Abstract

Background: Nodular hidradenoma is a benign sweat gland tumour, usually seen in adults in the head and neck. Paediatric cases and lower extremity sites are rarely reported. It must be distinguished from benign adnexal tumours with basaloid morphology such as poroma, cylindroma, trichilemmoma, from morphologically similar metastatic renal cell carcinoma, and from hidradenocarcinoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. Increased mitotic activity may complicate this distinction. Case: An 11-year-old girl presented with a painful swelling of the right medial leg. The excisional biopsy showed a 1.8×1.5×1 cm multinodular subcutaneous tumour without epidermal connection, with solid and cystic areas and eccrine differentiation. Overt atypia and infiltrative growth were absent; mitoses averaged 4-5/10 high-power fields (HPF). p63 was heterogeneously positive. The lesion was completely excised; recurrence developed at the excision bed nine months later. The second specimen contained a 2×1.5×1.5 cm unencapsulated, well-circumscribed multinodular lesion in subcutaneous fat at the end of the previous scar; it was entirely submitted. Marked atypia, atypical mitoses, necrosis, vascular invasion and infiltrative growth were absent; mitoses were 3/10 HPF on PHH3. p63 and p40 showed widespread heterogeneous positivity and S100 was focally positive; CD10, SMA, CEA, calponin, desmin and CD34 were negative; Ki67 was approximately 3% and p53 showed a wild-type pattern. The lesion lay 2 mm from the deep margin. Discussion and Conclusion: Malignancy criteria in sweat gland tumours are marked atypia, atypical mitoses, necrosis, infiltrative growth and vascular or perineural invasion; increased mitotic activity alone does not meet them. The low Ki67 index and wild-type p53 supported a benign interpretation. Recurrence despite negative margins was attributed to the multinodular growth pattern and narrow deep margin. In paediatric and extremity-site nodular hidradenoma with increased mitotic activity, malignant entities, principally hidradenocarcinoma, must be carefully excluded; complete excision with clinical and radiological follow-up is recommended.

Keywords: Nodular Hidradenoma, Paediatric, Recurrence, Ki67, Skin Adnexal Tumour

Giriş

Nodüler hidradenom, ekrin ya da apokrin ter bezinin distal ekskretuvar duktusundan köken alan benign bir deri eki tümörüdür (1). Literatürde ekrin akrospiroma, berrak hücreli hidradenom, solid-kistik hidradenom, berrak hücreli akrospiroma ve berrak hücreli miyoepitelyoma gibi çok sayıda eş anlamlı terimle tanımlanmış olması, ter bezi tümörleri sınıflamasındaki terminoloji karmaşasının tipik bir örneğidir (2,3). Tümör uzun süre ekrin kökenli kabul edilmiş, ancak apokrin karşılıklarının tanınmasıyla bu görüş değişmiştir; on beş olguluk bir histopatolojik seride olguların biri dışında tamamı folliküler, sebase veya skuamöz farklılaşma, dekapitasyon sekresyonu ve müsinöz epitel gibi apokrin özellikler taşımış ve serinin sonucu hidradenomların çoğunluğunun apokrin farklılaşma gösterdiği biçiminde bildirilmiştir (3). Ekrin farklılaşma tanımı ise büyük ölçüde dışlama yoluyla konulmaktadır (3). Tümörün tüm deri tümörleri içindeki payı yaklaşık %1 olarak bildirilmektedir (4).

Tümör klasik olarak yetişkin yaş grubunda görülür ve kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat sıktır (3,5). On beş olguluk histopatolojik seride yaş aralığı 18-73 yıl, en yüksek sıklık beşinci dekad, erkek-kadın oranı 1:2 ve ortalama boyut 2 cm olarak bildirilmiş; en sık yerleşim yeri saçlı deri, ardından yüz ve üst ekstremite olmuştur (3). İki yüz kırk bir olguyu kapsayan güncel bir sistematik derlemede ortalama yaş 54,7 ± 21,1 yıl, ortalama tümör boyutu 2,84 ± 2,62 cm ve tanı öncesi ortalama lezyon süresi 3,34 ± 4,41 yıl olarak bildirilmiş; alt ekstremite olguların yalnızca %9,54'ünü oluşturmuştur (6).

Çocukluk çağı bildirimleri sınırlı sayıdadır. Beş yaşında bir erkek çocukta önkol yerleşimli bir olgu, yayımlandığı tarihte ilk dekadda bildirilen ikinci ve ekstremite yerleşimli ilk olgu olarak sunulmuştur (7). Sekiz yaşında bir kız çocuğunda postauriküler yerleşimli, nekroz içermesi nedeniyle düşük dereceli hidradenokarsinomdan ayrılamayan bir olgu bildirilmiş (8); on üç yaşında bir kız çocuğunda vertekste yerleşen dört santimetrelik bir lezyon dermoskopik bulgularıyla tanımlanmıştır (9). On yaşında bir kız

çocuğunda uyluk yerleşimli, seröz akıntılı bir olgu ise alt ekstremite yerleşimli seyrek pediatrik bildirimlerden biridir (10).

Klinik olarak yavaş büyüyen, soliter, mobil, solid veya kistik bir nodül biçiminde ortaya çıkar ve sıklıkla sebase kist, dermoid kist, lipom ya da yumuşak doku tümörü olarak yorumlanır. Otuz yedi olguluk bir seride klinik ön tanı olguların %48,6'sında sebase veya dermoid kist olmuş, üç olgu klinik ve radyolojik olarak malign tümör olarak değerlendirilmiştir (5). Erişkin bir olguda lezyon implantasyon dermoid kisti ön tanısıyla izlenmiş, tanı ancak eksizyon sonrası konulabilmiştir (11). Dermoskopi yüzeyel yerleşimli lezyonlarda yardımcı olabilmekle birlikte tümörün klinik ve dermoskopik olarak birçok antiteyi taklit ettiği vurgulanmaktadır (9). Tanıya özgü radyolojik ölçüt bulunmadığından histopatolojik inceleme tanının temelini oluşturmaktadır (5).

Malign karşılığı olan hidradenokarsinom nadirdir; de novo gelişebildiği gibi önceden var olan bir hidradenomdan da köken alabilir ve olguların %7'sine varan bölümünde bu dönüşümün bildirildiği aktarılmaktadır. Malign hidradenomda lokal nüks oranı cerrahi sınıra bağlı olarak %50'ye ulaşmakta, beş yıllık hastalıksız sağkalım %30'un altında kalmaktadır (1). Nazarian ve arkadaşları, on beş atipik ve on beş malign hidradenomu benign hidradenom kontrol grubu ve metastaz yapan adneksiyal karsinomlarla karşılaştırmıştır. Değerlendirilen histolojik özellikler arasında sınırlılık kaybı, infiltratif büyüme paterni, derin uzanım, nekroz, perinöral invazyon, vasküler invazyon, nükleer pleomorfizm ve on büyük büyütme alanında dört veya daha fazla mitoz yer almakta olup, bunlardan infiltratif büyüme paterni, derin uzanım, nekroz, nükleer pleomorfizm ve dört veya daha fazla mitoz hidradenokarsinoma özgü bulunmuştur. Aynı çalışmada alıcı işletim karakteristiği eğrisi analiziyle Ki-67 ve fosforile histon H3 yüzdeleri için sırasıyla %11,425 ve %0,7 eşik değerleri belirlenmiş; atipik hidradenomların nüks etme eğiliminde olduğu, ancak metastaz yapmalarının beklenmediği sonucuna varılmıştır (12).

Bu çalışmada, pediatrik yaş grubunda ve alt ekstremitede yerleşen, artmış mitotik aktivite göstermesine karşın düşük proliferasyon indeksine sahip olan ve komplet eksizyona karşın dokuzuncu ayda lokal nüks eden bir nodüler hidradenom olgusu sunulmakta; mitotik aktivitenin tek başına taşıdığı tanısal ağırlık tartışılmaktadır.

Olgu Sunumu

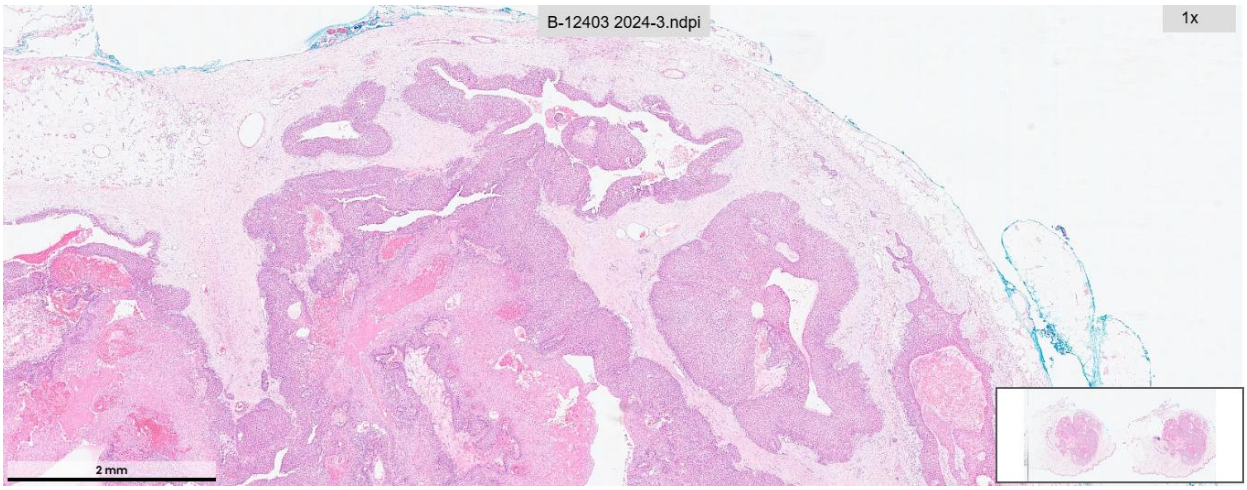
On bir yaşında kız hasta, yaklaşık bir aydır süren sağ bacakta ağrı ve şişlik yakınmasıyla başvurdu. Özgeçmişinde ek sistemik hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede sağ kruris 1/3 medial bölgede yaklaşık 3×2 cm boyutlarında, mobil, yumuşak kıvamlı ve ağrılı kitle palpe edildi; kitle çevresinde hiperemi mevcuttu. Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme sonrasında hastaya eksizyonel biyopsi uygulandı.

İlk eksizyon materyalinin makroskopik incelemesinde, üzerinde 7×3 cm boyutlarında deri elipsi bulunan 2 cm derinliğinde cilt ve cilt altı doku örneği izlendi. Deri üzerinde yaklaşık 2,5×1,5 cm boyutlu, deriden hafif kabarık bir alan dikkati çekti. Bu alanın kesitlerinde 1,8×1,5×1 cm boyutlarında, içi kanamalı, kistik ve solid alanlar içeren, makroskopik olarak total eksize görünümde tümöral lezyon saptandı.

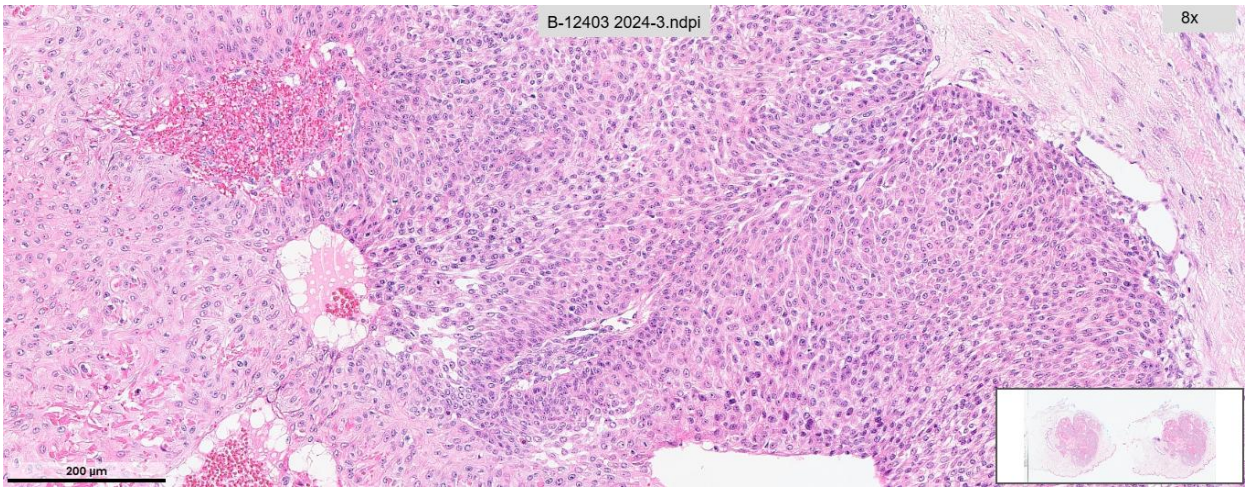
Mikroskopik incelemede cilt altında yerleşimli, epidermisle bağlantısı bulunmayan, multinodüler paternde, solid ve kistik alanlar içeren, ekrin farklılaşma gösteren hücrelerden oluşan tümöral lezyon izlendi (Şekil 1). Solid alanlar, yuvarlaktan poligonale değişen, soluk eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak-oval çekirdekli hücrelerden oluşmakta; hücre grupları hyalinize stromayla ayrılmaktaydı (Şekil 2). Kistik boşluklarda amorf eozinofilik materyal bulunmaktaydı. Tümör içinde yaygın kanama alanları dikkati çekti. Aşikâr sitolojik atipi ve infiltratif büyüme paterni izlenmedi. Mitoz ortalama 4-5/10 büyük büyütme alanı olarak sayıldı.

İmmünhistokimyasal incelemede p63 heterojen nükleer pozitif, karsinoembriyonik antijen kistik alanların luminal yüzlerinde fokal pozitif saptandı; CD10 negatifti; p53 wild tip ekspresyon paterni gösterdi. Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %3-4 olarak değerlendirildi; boyanma heterojendi ve artışın fokal alanlarda, özellikle kistik alanların bazalinde yoğunlaştığı gözlendi (Şekil 3). Mitotik indeks değerlendirmesinde sıcak nokta tespiti amacıyla fosforile histon H3 uygulandı. Materyal ekrin farklılaşma gösteren benign deri eki tümörü olarak raporlandı; morfolojik bulguların nodüler

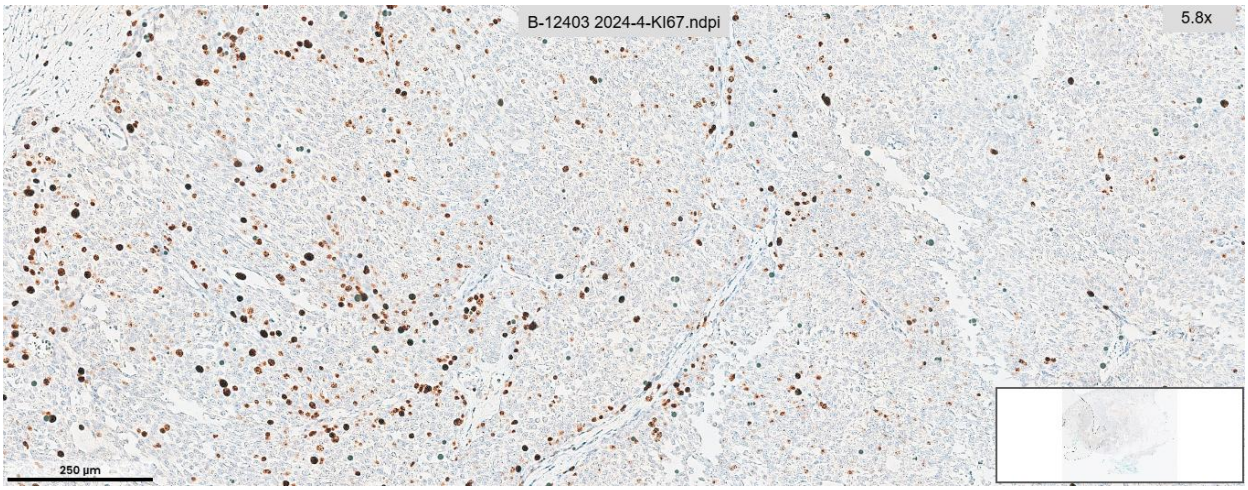
hidradenom lehine olduğu, lezyonun komplet eksize edildiği ve cerrahi sınırlarda özellik izlenmediği belirtildi.



Şekil 1. İlk eksizyon materyali. Cilt altında yerleşimli, epidermisle bağlantısı bulunmayan, düzgün sınırlı, multinodüler paternde, solid ve kistik alanlar ile geniş kanama odakları içeren tümöral lezyon (H&E, ×1).



Şekil 2. İlk eksizyon materyali. Yuvarlaktan poligonale değişen, soluk eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak-oval ve bland çekirdekli hücrelerin oluşturduğu solid tabakalar; hücre grupları arasında hyalinize stroma ve eritrosit ekstravazasyonu. Belirgin nükleer pleomorfizm izlenmemektedir (H&E, ×8).



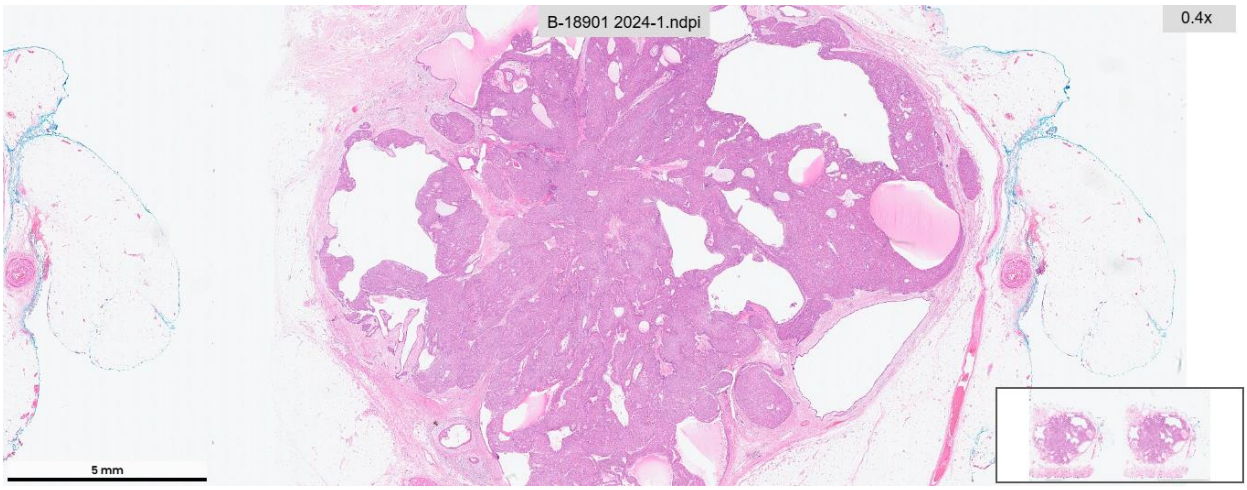
Şekil 3. İlk eksizyon materyalinde Ki-67. Nükleer boyanma heterojen olup fokal alanlarda yoğunlaşmaktadır; genel proliferasyon indeksi yaklaşık %3-4 olarak değerlendirilmiştir (Ki-67, ×5,8).

İlk cerrahiden dokuz ay sonra aynı bölgede yeniden şişlik ve ağrı gelişmesi üzerine çekilen kontrol manyetik rezonans görüntülemede, sağ kruris mid-diafizinde yaklaşık 33×14 mm boyutlarında, subkutan yerleşimli, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens, T1 ağırlıklı serilerde hipointens ve postkontrast heterojen kontrast tutulumu gösteren kitlesel lezyon izlendi. Lezyonun komşu kas dokusuna, fasyaya veya kemiğe uzanımı saptanmadı. Hastaya ikinci cerrahi uygulandı.

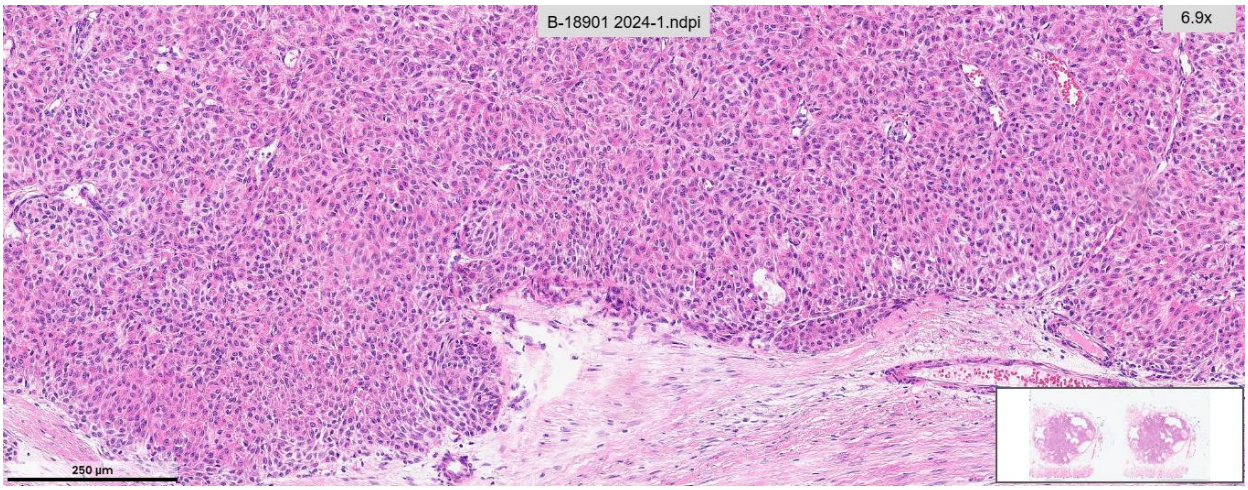
İkinci eksizyon materyalinin makroskopik incelemesinde, deri elipsi üzerinde 2 cm uzunluğunda eski eksizyon skarı izlendi. Cilt altı dokuya yapılan seri kesitlerde, insizyon skarının sonlandığı alanda yağlı doku içinde yerleşimli, düzgün sınırlı, milimetrik kistik alanlar içeren, yaklaşık 2×1,5×1,5 cm boyutlarında nodüler lezyon saptandı. Lezyon taban cerrahi sınırına 2 mm, kısa eksen yan cerrahi sınırlara 5 ve 8 mm, uzun eksen cerrahi sınırlara 3 ve 2,5 cm mesafedeydi. Tümörün tamamı on iki kaset hâlinde örneklendi.

Mikroskopik incelemede cilt altında yerleşimli, epidermisle bağlantısı bulunmayan, solid ve kistik alanlar içeren, ekrin farklılaşma gösteren tümöral lezyon izlendi. Lezyon kapsülsüz ancak düzgün sınırlı olup multinodüler gelişim paterni göstermekteydi; kistik alanlar ilk materyale göre daha belirgindi (Şekil 4). Solid alanlar monoton, poligonal, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmakta ve fibröz stroma ile ayrılmaktaydı (Şekil 5). Belirgin sitolojik atipi, infiltratif büyüme paterni, tümör nekrozu ve vasküler invazyon saptanmadı. Mitoz ortalama 3/10 büyük büyütme alanı olarak sayıldı; atipik mitoz izlenmedi.

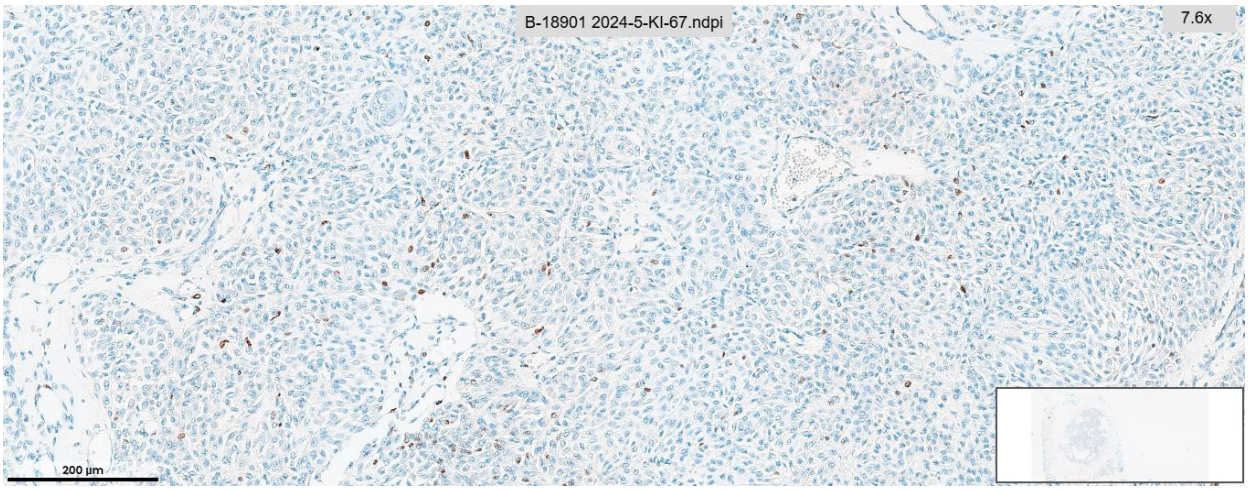
İmmünhistokimyasal incelemede sitokeratin 7 diffüz pozitif; p63 ve p40 yaygın heterojen pozitif; epitelyal membran antijeni kistik alanlarda luminal pozitif; S100 dağınık ve seyrek pozitif saptandı. CD10, düz kas aktini, karsinoembriyonik antijen, kalponin, desmin ve CD34 negatifti. p53 fokal heterojen soluk nükleer boyanma göstererek wild tip ekspresyon paterninde değerlendirildi. Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %3 idi (Şekil 6). Periyodik asit-Schiff ve alsian mavisi histokimyasal incelemesinde özellik saptanmadı.



Şekil 4. Nüks materyali. Kapsülsüz ancak düzgün sınırlı, multinodüler, belirgin kistik alanlar içeren subkutan tümöral lezyon (H&E, ×0,4).



Şekil 5. Nüks materyali. Monoton poligonal hücrelerden oluşan solid tabakalar ve tümörü sınırlayan fibröz stroma; infiltratif büyüme paterni ve nekroz izlenmemektedir (H&E, ×6,9).



Şekil 6. Nüks materyalinde Ki-67. Tümör hücrelerinde seyrek nükleer pozitiflik; proliferasyon indeksi yaklaşık %3 (Ki-67, ×7,6).

Örnek önceki eksizyon materyali ile birlikte değerlendirildi; her iki tümörün benzer morfolojik görünümde olması nedeniyle ikinci lezyon nüks olarak kabul edildi. Tümörün yan cerrahi sınırlarda geniş marjinle, taban cerrahi sınırda ise en az 2 mm marjinle komplet eksize edildiği belirtildi. Lezyonun

mikroskopik multinodüler büyüme paterni nedeniyle klinik ve radyolojik verilerle korele biçimde rekürrens açısından izlemi önerildi. Hastanın ikinci eksizyon sonrası izlemi sürmektedir.

Tablo 1. İlk eksizyon ve nüks materyalinin karşılaştırılması

Parametre	İlk eksizyon	Nüks
Tümör boyutu	1,8 × 1,5 × 1 cm	2 × 1,5 × 1,5 cm
Yerleşim	Cilt altı, epidermisle bağlantısız	Cilt altı yağlı doku, eksizyon lojunda
Büyüme paterni	Multinodüler	Multinodüler, kapsülsüz, düzgün sınırlı
Sitolojik atipi	Yok	Yok
Tümör nekrozu	Yok	Yok
İnfiltratif büyüme	Yok	Yok
Vasküler invazyon	Yok	Yok
Mitoz	4-5 / 10 BBA	3 / 10 BBA
Ki-67	Yaklaşık %3-4	Yaklaşık %3
p53	Wild tip ekspresyon	Wild tip ekspresyon
Cerrahi sınır	Negatif	Negatif; taban sınıra 2 mm

BBA: büyük büyütme alanı

Tartışma

Pediatrik Yaş Grubunda Alt Ekstremite Yerleşimi

Nodüler hidradenom esas olarak erişkin yaş grubunun tümörüdür ve çocuklarda nadir görülür (5). İki yüz kırk bir olguluk sistematik derlemede ortalama yaş 54,7 yıl olarak bildirilmiş, alt ekstremite yerleşimi olguların onda birinden azında saptanmıştır (6). On beş olguluk histopatolojik seride ise en genç olgu on sekiz yaşında olup alt ekstremite yerleşimi yalnızca iki olguda bildirilmiştir (3). Otuz iki ve otuz sekiz olguluk iki büyük seride lezyonların yarıdan fazlası gövde yerleşimli olup yalnızca iki olgu ayakta bildirilmiştir (4). Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, on bir yaşında bir hastada kruris yerleşimli nodüler hidradenom hem yaş hem lokalizasyon açısından beklenenin dışındadır.

Pediatrik yaşta bildirilen olgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu bildirimlerde tümör boyutu erişkin ortalamasının üzerinde olma eğilimindedir ve olguların yarısında yerleşim atipiktir. Das ve arkadaşlarının bildirdiği, lezyonu altı yaşında başlamış olan on yaşındaki kız hastadaki uyluk yerleşimli olgu, yaş, cinsiyet ve lokalizasyon bakımından olgumuzla en yakın örtüşen bildirimdir; ancak söz konusu olguda histopatolojik incelemede hiç mitotik figür görülmemiş, anjiyolenfatik invazyon ve derin dokulara uzanım saptanmamıştır (10). Pediatrik bildirimler arasında atipik özellik taşıyan tek olgu, nekroz içermesi nedeniyle düşük dereceli hidradenokarsinomdan ayrılamayan ve bu nedenle geniş lokal eksizyonla yeniden çıkarılan sekiz yaşındaki olgudur (8). Olgumuz, atipik bir özellik taşıyan ikinci pediatrik bildirim olması ve bu özelliğin nekroz değil artmış mitotik aktivite olması bakımından bu tablodan ayrılmaktadır.

Tablo 2. Literatürde bildirilen pediatrik nodüler hidradenom olguları ve olgumuz

Kaynak	Yaş, cinsiyet	Yerleşim	Boyut	Atipik özellik	Seyir
Ozawa ve ark. (7)	5, erkek	Sol önkol	13 × 9 mm	Bildirilmemiş	8 ay nükssüz
Knops ve ark. (8)	8, kız	Postauriküler	2,0 × 1,7 × 0,7 cm	Nekroz	Geniş re-eksizyon; 1 yıl nükssüz
Das ve ark. (10)	10, kız	Sol uyluk	6 × 4,5 cm	Yok (mitoz saptanmadı)	Bildirilmemiş
Ben Rejeb ve ark. (9)	13, kız	Vertekste saçlı deri	4,0 × 3,0 cm	Yok (mitoz saptanmadı)	Bildirilmemiş
Olgumuz	11, kız	Sağ kruris	1,8 × 1,5 × 1 cm	Mitoz 4-5/10 BBA	9. ayda lokal nüks

BBA: büyük büyütme alanı

Hızlı Semptomatik Başvurunun Yorumlanması

Nodüler hidradenom tipik olarak yavaş büyüyen ve asemptomatik bir tümördür; sistematik derlemede tanı öncesi ortalama lezyon süresi 3,34 yıl olarak bildirilmiştir (6). Olgumuzda ise yakınma süresi yaklaşık bir ay olup lezyon ağrılı ve çevresinde hiperemi bulunan bir kitle biçiminde ortaya çıkmıştır. Hızlı büyümenin travma, tümör içi kanama veya malign değişimi yansıtabileceği bildirilmektedir (3). Olgumuzda makroskopik incelemede lezyonun içinin kanamalı olması ve mikroskopik incelemede tümör içinde geniş kanama alanlarının bulunması (Şekil 1), hızlı ve ağrılı başvurunun malign dönüşümden çok tümör içi kanamayla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Nitekim sistematik derlemede malign olgular benign olgulardan hem daha büyük boyutlu (ortalama 4,43 cm karşısında 2,42 cm) hem de daha uzun süreli (ortalama 5,65 yıl karşısında 2,90 yıl) olarak bildirilmiştir; olgumuzun hem boyutu hem lezyon süresi bu ölçütlerin ikisinde de benign grubun altında kalmaktadır (6). Nazarian ve arkadaşlarının serisinde atipik hidradenomların boyutu 0,7-1,6 cm (medyan 1,3 cm), malign hidradenomların boyutu ise 0,5-6,6 cm (medyan 2,2 cm) olarak bildirilmiştir; olgumuzun 1,8 cm'lik boyutu atipik grup için bildirilen aralığın hemen üzerinde, malign grubun medyanının ise altında kalmaktadır (12). Söz konusu derlemenin olgu sunumlarına dayanması ve yayın yanlılığı taşıması nedeniyle bu karşılaştırma yalnızca destekleyici değerde kabul edilmelidir.

Ayırıcı Tanı

Subkutan yerleşimli, solid ve kistik alanlar içeren bazaloid morfolojili bir lezyonda ayırıcı tanı geniştir. Poroma, silindroma ve trikilemmoma gibi diğer benign deri eki tümörleri epidermisle bağlantı göstermeleri ve karakteristik mimari özellikleriyle ayrılır (2). Berrak hücreli morfoloji nedeniyle metastatik renal hücreli karsinom, hidradenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinom da ayırıcı tanıda yer alır (13,15). Berrak hücreli hidradenom ve hidradenokarsinomun tiroid, akciğer ve böbrek kaynaklı metastatik berrak hücreli karsinomları taklit edebileceği, tiroid ve akciğer kökenli tümörlerin tiroid transkripsiyon faktörü-1 pozitifliğiyle, renal hücreli karsinomun ise belirgin vasküleritesi ve epitelyal membran antijeni ile CD10 birlikte pozitifliğiyle ayrılabileceği bildirilmektedir (2). Olgumuzda lezyonun epidermisle bağlantısının bulunmaması ve CD10 negatifliği bu antitelerin dışlanmasında yol gösterici olmuştur. Sitokeratin 7 pozitifliği, p63 ve p40 ile yaygın boyanma ve epitelyal membran antijeninin kistik alanlarda luminal pozitifliği adneksiyal kökeni desteklemiştir. İmmünhistokimyasal incelemenin tanıya katkısı sınırlı olabilmekte ve olguların çoğu hematoksilen-eozin kesitlerle güvenilir biçimde tanınabilmektedir (3,13).

Lezyonun ekstremite yerleşimli olması ve derin yumuşak dokuda yer alması, klinik ve radyolojik olarak yumuşak doku sarkomunu taklit edebilmektedir. Otuz yedi olguluk seride üç olgu radyolojik olarak malign kabul edilmiş, bunlardan biri sarkom olarak yorumlanmıştır (5). Benzer biçimde, uyluk

yerleşimli büyük bir nodüler hidradenom olgusunda ince iğne aspirasyon sitolojisi küçük yuvarlak hücreli tümör olarak raporlanmış ve manyetik rezonans görüntüleme sinovyal sarkom düşündürmüştür (14). Alt bacak yerleşimli malign nodüler hidradenom bildiriminde ayırıcı tanı listesinde kronik genişleyen hematom, hemanjiyom ve schwannom yer almıştır (1). Bu nedenle ekstremitede yerleşen kistik-solid lezyonlarda nodüler hidradenomun ayırıcı tanıda tutulması gereksiz agresif cerrahi girişimlerin önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Nodüler hidradenomun manyetik rezonans görüntüleme bulguları iyi sınırlı, lobüle, subkutan, kistik veya solid kitle; T1 ağırlıklı serilerde düşük-orta, T2 ağırlıklı serilerde orta-yüksek sinyal yoğunluğu biçiminde tanımlanmaktadır. Malign hidradenoma ait tek görüntüleme bildiriminde ise lezyon kötü sınırlı ve neredeyse homojen, diffüz kontrast tutan bir kitle olarak tarif edilmiştir (1). Olgumuzda nüks lezyonun T2 hiperintens, T1 hipointens ve düzgün sınırlı olması bildirilen benign profille uyumludur; postkontrast heterojen tutulum, kistik alanların varlığıyla açıklanabilir ve tek başına malignite göstergesi olarak yorumlanmamıştır.

Mitotik Aktivitenin Yorumlanması

Ter bezi tümörlerinde malignite ölçütleri belirgin nükleer atipi, atipik mitoz, tümör nekrozu, infiltratif büyüme paterni ve vasküler ya da perinöral invazyondur (13). Hidradenokarsinomda infiltratif büyüme paterninin her olguda bulunmadığı, ayrımın esas olarak canlı mitotik aktivite ve hücresel pleomorfizmin birlikteliğine dayandığı vurgulanmaktadır (2). Olgumuzda mitotik aktivite artmış olmakla birlikte hücresel pleomorfizm bulunmaması, sınırlılığın korunması ve nekrozun yokluğu bu ikilinin tamamlanmadığını göstermektedir. Nazarian ve arkadaşlarının çalışmasında bu özellikler nicelleştirilmiş; infiltratif büyüme paterni, derin uzanım, nekroz, nükleer pleomorfizm ve on büyük büyütme alanında dört veya daha fazla mitozun hidradenokarsinoma özgü olduğu gösterilmiştir (12). Nodüler hidradenomun invaziv özellik taşımaksızın yüksek mitotik hız veya nükleer atipi göstermesi durumunda ise atipik olarak adlandırıldığı bildirilmektedir (3).

Olgumuz, invaziv özellik taşımaması ve buna karşın mitotik hızının yüksek olması nedeniyle bu tanım uyarınca atipik hidradenom olarak değerlendirilmiştir (3). Hidradenokarsinoma özgü bulunan beş özellikten ise yalnızca birini karşılamaktadır. Rapor edilen mitoz sayısı alanlar arası ortalama olarak verildiğinden, en yüksek mitotik aktivite gösteren alandaki sayının en az bu kadar olduğu kabul edilebilir; dolayısıyla dört veya daha fazla mitoz ölçütü karşılanmaktadır. Buna karşılık sınırlılık kaybı, infiltratif büyüme, nekroz, nükleer pleomorfizm, perinöral invazyon ve vasküler invazyon her iki materyalde de saptanmamıştır. Derin uzanım ölçütü açısından, lezyonun subkutan yağlı dokuda yerleşmesi tek başına derin uzanım olarak kabul edilmemiş; manyetik rezonans görüntülemede fasya, kas ve kemiğe uzanım bulunmaması bu değerlendirmenin dayanağını oluşturmuştur. Nüks materyalinde ise mitoz sayısı eşiğin altına inmiş ve olgu hidradenokarsinoma özgü özelliklerin hiçbirini karşılamaz duruma gelmiştir (12).

Tablo 3. Olgunun Nazarian ve arkadaşlarının değerlendirdiği histolojik özellikler açısından incelenmesi

Histolojik özellik	İlk eksizyon	Nüks
Sınırlılık kaybı	Yok	Yok
İnfiltratif büyüme paterni*	Yok	Yok
Derin uzanım*	Yok	Yok
Nekroz*	Yok	Yok
Perinöral invazyon	Yok	Yok
Vasküler invazyon	Yok	Yok
Nükleer pleomorfizm*	Yok	Yok

Histolojik özellik	İlk eksizyon	Nüks
On BBA'da dört veya daha fazla mitoz*	Var	Yok
Hidradenokarsinoma özgü özelliklerden karşılanan	1	0

BBA: büyük büyütme alanı. * Nazarian ve arkadaşlarının çalışmasında hidradenokarsinoma özgü bulunan özellikler (12).

Benign nodüler hidradenomlarda beklenen mitotik aktivite düşüktür. On beş olguluk histopatolojik seride olguların %80'inde mitoz on büyük büyütme alanında birin altında, %20'sinde bir ile üç arasında bulunmuş; hiçbir olguda on büyük büyütme alanında üçten fazla mitoz saptanmamış ve atipik mitoz görülmemiştir (3). Otuz yedi olguluk seride ise nodüler hidradenomlarda değişken sayıda mitotik figür görülebileceği ve bunların varlığının zorunlu olarak maligniteyi göstermediği vurgulanmış; söz konusu seride hiçbir olguda atipi, invazyon, nekroz veya mitoz saptanmamıştır (5). Olgumuzdaki 4-5/10 büyük büyütme alanı değeri, bu iki serinin de üst sınırının üzerindedir. Benzer bir tablo, saçlı deri yerleşimli bir hidradenom olgusunda 3/10 büyük büyütme alanı mitoz ve fokal nekrozun atipik özellik olarak kabul edilmesi, ancak hidradenokarsinom tanısı verilmemesi biçiminde bildirilmiştir (15).

Bununla birlikte mitotik aktivitenin tek başına taşıdığı öngörü değeri sınırlıdır. Nodüler hidradenomun invaziv özellik taşımaksızın yüksek mitotik hız veya nükleer atipi göstermesi durumunda atipik olarak adlandırıldığı, ancak atipik hidradenomların gerçek sıklığının ve malign tümöre dönüşme riskinin bilinmediği; mitotik aktivite ve hücresel pleomorfizmin klinik davranışın doğru öngörücüleri olmayabileceği ve yüksek mitotik aktivite gösteren klinik olarak benign hidradenom olgularının bildirildiği vurgulanmaktadır (3). Olgumuz bu çerçeveyle uyumludur: artmış mitotik aktivite lezyonu atipik kategoriye yerleştirmekte, ancak hidradenokarsinoma özgü diğer dört özelliğin yokluğu ve düşük proliferasyon indeksi malign davranış öngörmemektedir.

Proliferasyon İndeksleri

Nazarian ve arkadaşları benign, atipik ve malign hidradenomlarda Ki-67 medyan değerlerini sırasıyla %1,93, %4,65 ve %33,06 olarak bildirmiş; alıcı işletim karakteristiği eğrisi analiziyle malign hidradenomu atipik hidradenomdan ayıran eşiği %11,425 olarak belirlemiştir. Aynı çalışmada fosforile histon H3 için eşik değer %0,7 olarak saptanmış ve atipik hidradenomların malign karşılıklarından anlamlı biçimde düşük proliferatif profil taşıdığı gösterilmiştir (12).

Olgumuzda Ki-67 proliferasyon indeksi ilk materyalde yaklaşık %3-4, nüks materyalinde yaklaşık %3 olarak değerlendirilmiştir. Bu değerler bildirilen malignite eşiğinin belirgin biçimde altında olup benign ve atipik hidradenom aralığına karşılık gelmektedir. Karşılaştırma için ölçek oluşturması bakımından, benign bir nodüler hidradenom zemininde malign odak gelişen bir olguda Ki-67 pozitifliği %22 olarak bildirilmiştir (1). p53'ün wild tip paternde boyanması da benign yorumu desteklemiştir. Ayrıca kistik alanların belirginliği, Nazarian ve arkadaşlarının serisinde atipik hidradenomların %93'ünde bulunurken malign hidradenomların yalnızca %27'sinde saptanmış istatistiksel olarak anlamlı bir özelliktir ve olgumuzda da belirgindir (12). Kistik alanların nodüler hidradenomda olguların yaklaşık yarısında bulunduğu ve tümör hücrelerinin dejenerasyonu sonucu oluştuğu bildirilmektedir (3).

Nüksün Değerlendirilmesi

Nodüler hidradenomda lokal rekürrens bildirilmekte ve %10-12'ye varan oranlar aktarılmaktadır. Rekürrens genellikle yetersiz eksizyona ve özellikle düzensiz periferik sınırlı lezyonlara bağlanmakta, ancak optimal cerrahi sınır konusunda literatürde uzlaşı bulunmamaktadır (2,5,8). Nüksün, tümör dokusunun dermis ile subkütan doku arasında yerleşmesiyle ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür (10). Lezyona yönelik yetersiz girişimlerin nüksü kolaylaştırdığı, alt bacak yerleşimli bir olguda tekrarlayan ponksiyon ve aspirasyon uygulamalarının her seferinde hızlı nüksle sonuçlanması ve dokuz yıl sonra malign odak gelişmesi biçiminde gösterilmiştir (1).

Olgumuzda her iki materyalde de cerrahi sınırlar negatifti ve nüks, eski eksizyon skarının sonlandığı alanda gelişmişti. Bu bulgu multisentrik gelişimi değil, eksizyon lojunda ortaya çıkan lokal nüksü desteklemektedir. Nüksün gelişiminde tümörün mikroskopik multinodüler büyüme paterninin rol oynamış olması olasıdır. Mevcut veriler tam eksizyonun nüks riskini azaltan başlıca etken olduğunu

göstermekle birlikte, atipik uçta konumlanan lezyonlarda cerrahi sınır negatifliğinin nüksü kesin biçimde dışlamadığını da ortaya koymaktadır; bu nedenle olgumuzda cerrahi sınırların temiz olması olumlu bir gösterge kabul edilmiş, ancak izlem gerekli görülmüştür.

Nazarian ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubu olarak alınan yedi benign hidradenomun hiçbirinde, altı ay ile on dokuz yıl arasında değişen (medyan on dört yıl) izlem süresinde nüks görülmemiştir. İzlem verisi bulunan on atipik hidradenomdan ikisi nüks etmiş, hiçbiri metastaz yapmamıştır (12). Söz konusu çalışmanın metninde nüks eden iki olgunun da inkomplet eksize edildiği bildirilmekte, ancak aynı çalışmanın olgu tablosunda bu olgulardan biri tam eksize edilmiş olarak kayıtlıdır. Bu iç tutarsızlık nedeniyle, cerrahi sınır durumunun atipik hidradenomlarda nüksü tek başına açıklayıp açıklamadığı söz konusu seriden kesin biçimde çıkarılamamaktadır. Yazarlar ayrıca serideki atipik hidradenomların çoğunun eksize edilmiş olması nedeniyle, tedavi edilmeselerdi doğal seyirlerinin ne olacağının bilinmediğini belirtmektedir (12). Olgumuzda nüks materyalinde mitotik aktivitenin ve proliferasyon indeksinin artmamış olması, biyolojik progresyon lehine bir bulgu saptanmadığını desteklemektedir. Nitekim malign tümörlerin çoğunlukla önceden var olan benign lezyondan dönüşmek yerine de novo geliştiği bildirilmektedir (2,10).

Sınırlılıklar

Çalışmamızın başlıca sınırlılığı, fosforile histon H3'ün pozitif çekirdek yüzdesi olarak değerlendirilememiş olmasıdır. Belirteç yalnızca mitotik indeks değerlendirmesinde sıcak nokta tespiti amacıyla uygulanmış ve sonuç sayım biçiminde bildirilmiştir; bu nedenle literatürde tanımlanan %0,7 eşiğiyle doğrudan karşılaştırma yapılamamıştır (12). İkinci olarak, Ki-67 indeksi lezyonun genelini yansıtacak biçimde değerlendirilmiş, ayrıca sıcak nokta ölçümü yapılmamıştır; boyanmanın heterojen olduğu ve fokal alanlarda yoğunlaştığı göz önüne alındığında, sıcak nokta temelli bir ölçümün daha yüksek bir değer verebileceği ve eşik değerlerle karşılaştırmanın bu nedenle dikkatle yorumlanması gerektiği belirtilmelidir. Üçüncü olarak moleküler inceleme yapılamamıştır. Kutanöz hidradenomların yaklaşık yarısında t(11;19) translokasyonuna bağlı CRTC1-MAML2 füzyonu bildirilmekte; ancak bu füzyonun hidradenokarsinomda daha seyrek görülmesi ve hidradenomların kalan yarısında bulunmaması tanısal kullanımını sınırlamaktadır (8). Dolayısıyla moleküler incelemenin yokluğu, olgunun benign-atipik yorumunu zayıflatmamaktadır. Son olarak ikinci eksizyon sonrası izlem süresi kısadır ve uzun dönem davranış hakkında yorum yapmaya elverişli değildir.

Sonuç

Nodüler hidradenom pediatrik yaş grubunda ve alt ekstremitede seyrek görülür; bu yerleşimde klinik ve radyolojik olarak malign yumuşak doku tümörlerini taklit edebilir. Artmış mitotik aktivite tek başına malignite ölçütü değildir; tanı sürecinde belirgin sitolojik atipi, atipik mitoz, tümör nekrozu, infiltratif büyüme paterni ve vasküler ya da perinöral invazyon aranmalıdır. Olgumuz, hidradenokarsinoma özgü bulunan beş histolojik özellikten yalnızca mitoz özelliğini karşılamakta; düşük Ki-67 indeksi ve wild tip p53 ekspresyonu ile malign davranış öngörmemektedir. Komplet eksizyona karşın gelişen lokal nüks, atipik uçta konumlanan hidradenomların rekürrens potansiyeline işaret etmekte ve bu olgularda geniş cerrahi sınırlarla eksizyon ile klinik-radyolojik izlemin önemini vurgulamaktadır. Atipik özellik taşıyan pediatrik olgularda ilk yıl üç ayda bir, izleyen dönemde altı ayda bir görüntüleme ile izlem uygulandığı bildirilmiştir (8); benzer bir izlem şemasının bu olgu için de uygun olacağı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ngo N, Susa M, Nakagawa T, Kawahara Y, Sato C, Horiuchi K, Kumazawa F, Shimazaki H, Anazawa U, Chiba K. Malignant transformation of nodular hidradenoma in the lower leg. Case Rep Oncol. 2018;11(2):298-304.

2. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms - part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. J Clin Pathol. 2007;60(2):145-159.

3. Nandeesh BN, Rajalakshmi T. A study of histopathologic spectrum of nodular hidradenoma. Am J Dermatopathol. 2012;34(5):461-470.

4. Benkirane S, BayBay H, Bennani M, Oulehri A, Mernissi FZ. Nodular hidradenoma case of rare localization. Asp Biomed Clin Case Rep. 2020;3(1):18-21.

5. Arthi M, Joseph LD, Arun Kumar K. Clinicopathological profile of nodular hidradenoma: a ten year study in a tertiary care center. J Cutan Aesthet Surg. 2023;16(1):34-37.

6. Ladas G, Stewart C, Khoury PA, Kramer A, Harper C, Sukarom P, Patel N, Palanca P, Grewal G, Sukpraprut-Braaten S. Clear cell hidradenoma: a review of reported cases. Cureus. 2026;18(1):e101508.

7. Ozawa T, Fujiwara M, Nose K, Muraoka M. Clear-cell hidradenoma of the forearm in a young boy. Pediatr Dermatol. 2005;22(5):450-452.

8. Knops AM, McClain KE, Aaronson NL. Atypical nodular hidradenoma versus low-grade hidradenocarcinoma in a young female patient: a case report and review of literature. Cureus. 2022;14(12):e32772.

9. Ben Rejeb M, El Mabrouk RS, Ben Cheikh S, Sriha B, Ghariani N, Denguezli M. Reddish multilobulated mass on the scalp in a 13-year-old girl. Clin Case Rep. 2021;9:e05189.

10. Das A, Gayen T, Podder I, Shome K, Bandyopadhyay D. A weeping tumor in a young girl: an unusual presentation of nodular hidradenoma. Indian J Dermatol. 2016;61(3):321-323.

11. Palit SR, Vidhya Sree S, Nikhithaa P, Krithi Sree S, Viswanathan MS. An unusual presentation of nodular hidradenoma. Cureus. 2023;15(9):e44897.

12. Nazarian RM, Kapur P, Rakheja D, Piris A, Duncan LM, Mihm MC Jr, Hoang MP. Atypical and malignant hidradenomas: a histological and immunohistochemical study. Mod Pathol. 2009;22(4):600-610.

13. Bijou W, Laababsi R, Oukessou Y, Rouadi S, Abada R, Roubal M, Mahtar M. An unusual presentation of a nodular hidradenoma: a case report and review of the literature. Ann Med Surg. 2021;61:61-63.

14. Bhagyashree B, Singhal P, Goyal S, Rituraj R, Joshi U. Giant nodular hidradenoma of the thigh: a case report highlighting cytological pitfalls. Surg Exp Pathol. 2025;8:22.

15. Tayeb AM, Allihibi IS, Aljuaid F, Alshareef K, Hasanain A, Almaghrabi J, Kutbi L. Nodular hidradenoma with atypical features in a young patient: a case report. Cureus. 2024;16(12):e76630.

Presentation ID / Sunum No=203

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2421-4364

Sezaryen İçin Spinal Anestezi Sonrası Ani Bradikardi ve Geçici Asistoli: Olası Bezold–Jarisch Refleksi Olgusu

Yusuf Furkan Güneş[1]

[1]Kahta Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Adıyaman, Türkiye

Özet

Giriş: Spinal anestezi, sezaryenlerde yaygın kullanılan güvenilir bir anestezi yöntemidir. Sempatik blokaja bağlı hipotansiyon sık görülmekle birlikte, ciddi bradikardi ve asistoli nadir ancak yaşamı tehdit eden komplikasyonlardır. Venöz dönüşteki ani azalma, Bezold–Jarisch refleksi (BJR) başta olmak üzere intrinsik kardiyak refleksleri tetikleyerek kardiyovasküler kollapsa yol açabilir. Olgu: Otuz beş yaşında, ek hastalığı olmayan, G3P2, 37 hafta 4 günlük gebe, iki önceki sezaryen öyküsü nedeniyle sezaryen ile doğum operasyonuna alındı. Bazal kan basıncı 113/71 mmHg, kalp hızı 76/dk idi. Spinal anestezi öncesinde Ringer laktat infüzyonu başlandı ve yaklaşık 400 mL sıvı verildi. Oturur pozisyonda L4–L5 aralığından 25 G spinal iğne ile intratekal 9 mg hiperbarik bupivakain uygulandı. Ardından supin pozisyona alınarak sol uterin deplasman sağlandı. Spinal sonrası ilk kan basıncı yaklaşık 100/80 mmHg ölçüldü. Yaklaşık üçüncü dakikada, cerrahi insizyon başlamadan ani ciddi bradikardi gelişti; eş zamanlı noninvaziv kan basıncı ölçümü alınamadı. İntravenöz atropin 1 mg ve efedrin 10 mg uygulandı. Bradikardi hızla bilinç kaybı, nabızsızlık ve yaklaşık 10 saniye süren asistolik ritme ilerledi. Kardiyopulmoner resüsitasyona başlanmak üzereyken spontan dolaşım ve solunum geri döndü. Dolaşım sonrası kan basıncının 90/60 mmHg olması üzerine ek efedrin bolusları verildi ve toplam doz 40 mg'a ulaştı. Stabilizasyon sonrasında duyusal blok seviyesi T4 olarak saptandı. Operasyon sorunsuz tamamlandı; yenidoğanın 1. dakika Apgar skoru 9 idi. Hasta postanestezi bakım ünitesinde yaklaşık 40 dakika EKG monitörizasyonuyla izlendi; 12 derivasyonlu EKG normaldi. Serviste yakın vital bulgu takibinde tekrarlayan kardiyovasküler olay izlenmedi. Klinik seyir ve alternatif nedenlerin değerlendirilmesi sonucunda BJR olası mekanizmalardan biri olarak değerlendirildi. Sonuç: Spinal anestezi sonrası gelişen ani ciddi bradikardi nadiren asistoliye ilerleyebilir. BJR, uygun klinik bağlamda olası mekanizmalar arasında düşünülmelidir. Erken tanı, venöz dönüşün desteklenmesi ve hızlı farmakolojik müdahale kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: spinal anestezi, sezaryen, bradikardi, asistoli, Bezold–Jarisch refleksi

Abstract

Introduction: Spinal anesthesia is widely used for cesarean delivery and is generally considered a safe and reliable technique. Although hypotension secondary to sympathetic blockade is common, severe bradycardia and asystole are rare but potentially life-threatening complications. An abrupt reduction in venous return may activate intrinsic cardiac reflexes, including the Bezold–Jarisch reflex (BJR), resulting in profound cardiovascular collapse. Case Presentation: A 35-year-old G3P2 woman at 37 weeks and 4 days of gestation, with a history of two previous cesarean deliveries, underwent cesarean delivery. Baseline blood pressure was 113/71 mmHg and heart rate was 76 beats/min. Ringer's lactate

infusion was initiated before spinal anesthesia, and approximately 400 mL was administered. With the patient in the sitting position, 9 mg of hyperbaric bupivacaine was injected intrathecally at the L4–L5 interspace using a 25-gauge spinal needle. She was subsequently placed supine with left uterine displacement. The initial post-spinal blood pressure was approximately 100/80 mmHg. Approximately three minutes after spinal anesthesia, before surgical incision, sudden severe bradycardia developed, and noninvasive blood pressure could not be obtained. Intravenous atropine 1 mg and ephedrine 10 mg were administered. Bradycardia rapidly progressed to loss of consciousness, absence of a palpable pulse, and approximately 10 seconds of asystole. Spontaneous return of circulation and respiration occurred immediately before chest compressions were initiated. Blood pressure after recovery was 90/60 mmHg; additional ephedrine boluses were administered to a total dose of 40 mg. After stabilization, the sensory block level was confirmed at T4. Surgery proceeded uneventfully, and the neonate had a 1-minute Apgar score of 9. The patient was monitored in the post-anesthesia care unit for approximately 40 minutes, and a 12-lead electrocardiogram showed no abnormalities. No recurrent cardiovascular events occurred during subsequent ward monitoring. Conclusion: Severe bradycardia following spinal anesthesia may rarely progress to asystole. In the appropriate clinical setting, the BJR should be considered among the potential mechanisms. Early recognition, restoration of venous return, and prompt pharmacological intervention are critical.

Keywords: spinal anesthesia, cesarean delivery, bradycardia, asystole, Bezold–Jarisch reflex

Giriş

Spinal anestezi, hızlı başlangıç göstermesi, güvenilir cerrahi anestezi sağlaması ve genel anesteziye bağlı maternal havayolu risklerini azaltması nedeniyle sezaryenlerde en sık kullanılan anestezi tekniklerinden biridir. Bununla birlikte sempatik blokajın yol açtığı arteriyel ve venöz vazodilatasyon, venöz dönüş ve kardiyak dolumun azalmasına neden olabilir. Gebelikte büyümüş uterusun aortokaval kompresyonu bu hemodinamik etkiyi daha da belirginleştirebilir. Sezaryen için spinal anestezide hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisinde venöz dönüşün korunması, uygun sıvı stratejisi ve vazopresör kullanımı temel yaklaşımlardır.[1,2]

Spinal anestezi sonrasında ciddi bradikardi ve kardiyak arrest, hipotansiyona kıyasla çok daha nadir görülmekle birlikte iyi tanımlanmış komplikasyonlardır. Klasik prospektif serilerde spinal anestezi ile ilişkili kardiyak arrest insidansı yaklaşık 6,4/10.000 olarak bildirilmiştir.[3] Obstetrik popülasyona özgü daha güncel verilerde ise Royal College of Anaesthetists'in 7. National Audit Project (NAP7) çalışmasında anestezi bakımı sırasında obstetrik kardiyak arrest insidansı 7,9/100.000 olarak bulunmuş; yüksek nöraksiyel blok ve spinal anesteziyle ilişkili bradiaritmiler, anestezik nedenler birlikte değerlendirildiğinde öne çıkan mekanizmalar arasında yer almıştır.[4]

Spinal blok sonrası kardiyovasküler kollaps yalnızca sempatik blokajın doğrudan sonucu olmayabilir. Azalmış kardiyak dolumun tetiklediği intrinsik kardiyak refleksler; özellikle Bezold–Jarisch refleksi (BJR), ters Bainbridge refleksi ve pacemaker stretch refleksi ani bradikardi ve hatta asistoli gelişiminde rol oynayabilir.[5-7] Bu olgu sunumunda, sezaryen için spinal anesteziden kısa süre sonra cerrahi insizyon öncesinde gelişen ani ciddi bradikardi ve geçici asistoli tablosu, olası BJR mekanizması açısından literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Otuz beş yaşında, gravida 3 para 2, 37 hafta 4 günlük gebe hasta, iki önceki sezaryen öyküsü nedeniyle sezaryen ile doğum amacıyla ameliyathaneye alındı. Ameliyathaneye kabulünde bazal arteriyel kan basıncı 113/71 mmHg, kalp hızı 76/dk olarak kaydedildi. Spinal anestezi öncesinde intravenöz Ringer laktat infüzyonu başlandı ve blok uygulanıncaya kadar yaklaşık 400 mL kristalloid sıvı verildi.

Standart monitörizasyon altında hasta oturur pozisyona getirildi. L4–L5 intervertebral aralıktan 25 G spinal iğne ile intratekal olarak 9 mg hiperbarik bupivakain uygulandı. İşlem sonrasında hasta supin pozisyona alındı ve sol uterin deplasman sağlandı. Spinal anestezi sonrasında ölçülen ilk noninvaziv kan basıncı yaklaşık 100/80 mmHg idi.

Spinal enjeksiyondan yaklaşık üç dakika sonra ve henüz cerrahi insizyon başlamadan hastada ani ve ciddi bradikardi gelişti. Bu sırada noninvaziv kan basıncı ölçümü elde edilemedi. İntravenöz atropin 1 mg ve efedrin 10 mg uygulandı. Bradikardi kısa süre içinde bilinç kaybı ve palpabl nabız kaybı ile birlikte asistolik ritme ilerledi. Asistoli yaklaşık 10 saniye sürdü. Kardiyopulmoner resüsitasyona ve göğüs kompresyonlarına başlanmak üzereyken spontan dolaşım ve spontan solunum geri döndü.

Spontan dolaşımın geri dönmesinden sonra arteriyel kan basıncı 90/60 mmHg olarak ölçüldü. Hemodinamik destek amacıyla ek efedrin bolusları uygulandı ve toplam efedrin dozu 40 mg'a ulaştı. Stabilizasyonun ardından duyusal blok seviyesi T4 olarak değerlendirildi. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra sezaryen operasyonuna devam edildi ve cerrahi süreç ek bir komplikasyon olmaksızın tamamlandı. Yenidoğanın 1. dakika Apgar skoru 9 idi.

Operasyon sonrasında hasta postanestezi bakım ünitesinde yaklaşık 40 dakika elektrokardiyografik monitörizasyon altında izlendi. Çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyogram normal olarak değerlendirildi. Servis takibinde yakın vital bulgu izlemi sürdürüldü ve tekrarlayan bradikardi, senkop, aritmi veya başka bir kardiyovasküler olay gözlenmedi. Olayın spinal anesteziden kısa süre sonra, cerrahi başlamadan önce ortaya çıkması; belirgin bradikardinin asistoliye ilerlemesi; hızlı spontan düzelme göstermesi ve takipte kalıcı kardiyak patoloji düşündüren bulgu saptanmaması nedeniyle, azalmış venöz dönüşle tetiklenen intrinsik kardiyak refleksler ve özellikle BJR olası mekanizmalar arasında değerlendirildi.

Tartışma

Bu olgunun temel özelliği, spinal anesteziden yalnızca birkaç dakika sonra, cerrahi uyarı veya kanama başlamadan önce ortaya çıkan ani ciddi bradikardinin çok kısa sürede bilinç ve nabız kaybıyla birlikte asistoliye ilerlemesidir. Sezaryen sırasında spinal anesteziye eşlik eden ritim değişiklikleri tamamen olağandışı değildir; sağlıklı gebelerde yapılan prospektif bir çalışmada ciddi bradikardi oranı %6,7 olarak bildirilmiştir.[8] Bununla birlikte asistoli çok daha nadirdir ve geliştiğinde yüksek nöraksiyel blok, belirgin hipovolemi, aortokaval kompresyon, primer aritmi ve intrinsik kardiyak refleksler gibi mekanizmaların hızla değerlendirilmesi gerekir.[3-7]

BJR klasik olarak ventriküler duvarda yer alan vagal afferentlerle ilişkili kardiyoinhibitör bir refleks olarak tanımlanır. Özellikle ventriküler dolumun azaldığı koşullarda mekanoreseptörlerin aktivasyonu, santral sempatik tonusun azalması ve parasempatik aktivitenin artmasıyla sonuçlanabilir. Klinik yansıması bradikardi, periferik vazodilatasyon ve hipotansiyondur; ağır olgularda asistoli gelişebilir.[6,7] Bölgesel anestezi sırasında sempatik blokajın venöz kapasitansı artırması ve preload'u azaltması, bu refleks yanıt için uygun fizyolojik zemini oluşturabilir. Gebelikte inferior vena kava üzerine uterin bası da venöz dönüşü azaltarak aynı yönde etkide bulunabilir.[1,6]

Bununla birlikte spinal anestezi sonrası bradikardi ve asistoliyi yalnızca BJR ile açıklamak fizyolojik açıdan aşırı indirgemeci olabilir. Son yıllardaki değerlendirmeler, düşük sağ atriyal doluma bağlı ters Bainbridge refleksi ve kalp içi gerilimin azalmasına yanıt veren pacemaker stretch refleksi gibi diğer intrinsik kardiyak reflekslerin de benzer klinik tablo oluşturabileceğini vurgulamaktadır.[5] Bu nedenle BJR klinik pratikte doğrudan doğrulanabilen bir tanıdan çok, uygun zamanlama ve hemodinamik bağlamda düşünülen olası refleks mekanizmalardan biri olarak ele alınmalıdır. Bizim olgumuzda da bu nedenle 'olası BJR' ifadesi tercih edilmiştir.

Olgunun zamanlaması BJR açısından dikkat çekicidir. Spinal bloktan sonra sempatik tonusun hızla azalması ile hastanın supin pozisyona alınması aynı dönemde gerçekleşmiştir. Yaklaşık 400 mL kristalloid verilmiş olmasına rağmen intravasküler dolumun refleks aktivasyonunu tamamen engelleyecek düzeyde olup olmadığı klinik olarak gösterilemez. Sezaryen için spinal anestezide güncel hemodinamik yaklaşım yalnızca sıvı yüklemesine dayanmaz; aortokaval kompresyonun azaltılması, uygun kristalloid yükleme stratejileri ve vazopresörlerle arteriyel basıncın bazale yakın tutulması önerilir.[1,2] Bu olguda sol uterin deplasmanın uygulanmış olması önemli olmakla birlikte, spinal sempatik blok sonrası venöz dönüşteki akut azalmanın ani refleks kardiyovasküler depresyona katkıda bulunmuş olması mümkündür.

Benzer obstetrik olgular literatürde bildirilmiştir. Ou ve arkadaşları spinal anestezi altında sezaryen sırasında yaşamı tehdit eden BJR tablosunu rapor etmiş; yüksek spinal blok ve akut volüm kaybının

refleksi güçlendirebileceğini vurgulamıştır.[9] Daha yakın tarihli bir olguda kombine spinal-epidural anestezi sonrası ciddi bradikardi, hipotansiyon ve bradipne ile seyreden BJR bildirilmiştir.[10] 2025 yılında yayımlanan başka bir sezaryen olgusunda ise spinal bloktan kısa süre sonra ciddi hipotansiyon ve bradikardinin asistoliye ilerlediği, alternatif maternal ve anestezik nedenlerin dışlanmasından sonra BJR'nin en olası mekanizma olarak değerlendirildiği bildirilmiştir.[11] Bizim olgumuz bu örneklerden, asistolik dönemin yaklaşık 10 saniye ile çok kısa sürmesi ve göğüs kompresyonları başlamadan spontan dolaşımın geri dönmesi açısından ayrılmaktadır.

Ayırıcı tanıda yüksek veya total spinal blok öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek nöraksiyel blok hipotansiyon, bradikardi, solunum yetersizliği ve bilinç kaybıyla seyredebilir ve obstetrik anestezide maternal kardiyak arrestin önemli nedenlerinden biridir.[4] Bu olguda stabilizasyon sonrasında duyusal blok seviyesinin T4 olması, spontan solunumun hızla geri dönmesi ve olay sonrasında ileri solunum desteği gerekmemesi belirgin kalıcı yüksek spinal blok olasılığını azaltmaktadır; ancak blok seviyesi olaydan sonra değerlendirildiği için geçici daha yüksek bir blok düzeyi tamamen dışlanamaz. Bu sınırlılık, BJR'nin kesin tanı olarak ileri sürülmemesinin nedenlerinden biridir.

Cerrahi insizyon henüz başlamamış olduğundan akut cerrahi hemoraji olayın başlangıç nedeni değildir. Klinik kayıtlarda olayla eş zamanlı anafilaksiyi düşündürecek tipik deri veya solunum bulguları bildirilmemiştir; 9 mg intratekal bupivakain uygulamasından sonra lokal anestezik sistemik toksisitesi de klinik bağlam açısından daha düşük olasılıklıdır. Pulmoner tromboemboli veya amniyotik sıvı embolisi gibi obstetrik kardiyopulmoner katastrofiler de ayırıcı tanıda yer almakla birlikte, çok kısa süreli olayın hızlı ve tam düzelmesi, cerrahinin sorunsuz devam etmesi ve takipte rekürrens görülmemesi bu nedenleri daha az olası kılmıştır. Normal 12 derivasyonlu EKG ve serviste tekrarlayan olay olmaması da kalıcı bir primer ritim bozukluğunu desteklememiştir. Bununla birlikte ileri kardiyak görüntüleme veya uzun süreli ritim izlemi yapılmadığı için tüm kardiyak nedenlerin mutlak olarak dışlandığı ileri sürülemez.

Yönetimde en kritik nokta ağır bradikardinin yaklaşan kardiyak arrestin erken bulgusu olabileceğinin fark edilmesidir. Spinal anestezi sırasında preload'daki ani düşüşe eşlik eden bradikardi geliştiğinde venöz dönüşün hızla desteklenmesi, uterin aortokaval kompresyonun azaltılması, yeterli oksijenasyon ve uygun vazopresör/antikolinergik tedavi gecikmeden uygulanmalıdır.[2,3,6] Yerleşmiş kardiyak arrestte standart ileri yaşam desteği ilkeleri geçerlidir. Gebelikte 2025 European Resuscitation Council kılavuzu, geri döndürülebilir nedenlerin eş zamanlı değerlendirilmesini ve aortokaval kompresyonu azaltmak amacıyla manuel sol uterin deplasmanın sürdürülmesini vurgulamaktadır.[12] Bu olguda atropin ve efedrinin erken uygulanması, devam eden sol uterin deplasman ve hızlı hemodinamik destek sonrası spontan dolaşımın göğüs kompresyonları başlamadan geri dönmesi dikkat çekicidir.

Olgunun en önemli sınırlılığı, BJR'yi doğrulayacak özgül bir tanısal test bulunmaması ve olay anında invaziv arter basıncı gibi kesintisiz hemodinamik verilerin mevcut olmamasıdır. Noninvaziv kan basıncının olay sırasında elde edilememesi hipotansiyonun derinliğinin nicel olarak gösterilmesini engellemiştir. Ayrıca duyusal blok seviyesi ancak stabilizasyon sonrasında T4 olarak ölçülmüştür. Bu nedenlerle olgunun mekanizması kesin olarak kanıtlanamaz. Bununla birlikte karakteristik zamanlama, ani bradikardi-asistoli dizisi, cerrahi başlamadan önce ortaya çıkması, hızlı düzelme ve takipte kalıcı kardiyak bozukluk saptanmaması BJR dahil preload duyarlı intrinsik kardiyak refleksleri güçlü bir fizyopatolojik açıklama haline getirmektedir.[5-7,10,11]

Sonuç

Spinal anestezi altında sezaryen sırasında ani gelişen ciddi bradikardi, nadiren çok kısa sürede asistoliye ilerleyebilir. Bu tabloda yüksek nöraksiyel blok, hemoraji ve diğer maternal kardiyopulmoner nedenler hızla değerlendirilirken, özellikle venöz dönüşün azaldığı klinik bağlamda BJR ve diğer intrinsik kardiyak refleksler de olası mekanizmalar arasında düşünülmelidir. Bradikardinin yaklaşan kardiyovasküler kollapsın erken habercisi olabileceğinin fark edilmesi, venöz dönüşün desteklenmesi, aortokaval kompresyonun azaltılması ve uygun farmakolojik tedavinin gecikmeden uygulanması kritik öneme sahiptir.

Hasta Onamı

Olgunun bilimsel amaçla sunulması ve yayımlanması için hastadan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Kaynakça

1. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia. 2018;73(1):71-92. doi:10.1111/anae.14080

2. Bower JR, Kinsella SM. Preventing and treating hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. BJA Educ. 2020;20(11):360-361. doi:10.1016/j.bjae.2020.08.001

3. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. Anesthesiology. 1997;87(3):479-486. doi:10.1097/00000542-199709000-00005

4. Lucas DN, Kursumovic E, Cook TM, et al. Cardiac arrest in obstetric patients receiving anaesthetic care: results from the 7th National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. Anaesthesia. 2024;79(5):514-523. doi:10.1111/anae.16204

5. Lacey JR, Dubowitz JA, Riedel B. Asystole following spinal anaesthesia: the hazards of intrinsic cardiac reflexes. Anaesth Rep. 2022;10(2):e12198. doi:10.1002/anr3.12198

6. Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold–Jarisch reflex. Br J Anaesth. 2001;86(6):859-868. doi:10.1093/bja/86.6.859

7. Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold–Jarisch reflex. Anesthesiology. 2003;98(5):1250-1260. doi:10.1097/00000542-200305000-00030

8. Shen CL, Ho YY, Hung YC, Chen PL. Arrhythmias during spinal anesthesia for Cesarean section. Can J Anaesth. 2000;47(5):393-397. doi:10.1007/BF03018966

9. Ou CH, Tsou MY, Ting CK, Chiou CS, Chan KH, Tsai SK. Occurrence of the Bezold-Jarisch reflex during Cesarean section under spinal anesthesia: a case report. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2004;42(3):175-178.

10. Kirsch C, Badwal A, Rabany R, Shabanian J, Dormer CL. Bezold-Jarisch Reflex Presenting With Bradypnea, Bradycardia, and Hypotension Following Combined Spinal Epidural Prior to Cesarean Section: A Case Report. Cureus. 2024;16(2):e53643. doi:10.7759/cureus.53643

11. Madruga C, Taborda MI, Levier D, Faísco A, Rodrigues Â. An Unexpected Cardiac Arrest After Spinal Anesthesia for a Cesarean Section: A Case Report. Cureus. 2025;17(9):e92688. doi:10.7759/cureus.92688

12. Lott C, Karageorgos V, Abelairas-Gomez C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Special Circumstances in Resuscitation. Resuscitation. 2025;215(suppl 1):110753. doi:10.1016/j.resuscitation.2025.110753

Presentation ID / Sunum No=214

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9403-2369

Mini İnsizyonla Sınırlı Kapsülektomi Ve Negatif Basınçlı Yara Tedavisi Uygulanan Kronik Distal Bacak Morel–Lavallée Lezyonu: Olgu Sunumu

[1]Uzm. Dr. Burak Menderes Akdoğan

[1]Rize Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Rize, Türkiye

Özet

Olgu: Altmış sekiz yaşında, ek hastalığı bulunmayan kadın hasta, düşme sonrasında sol distal bacağın lateralinde iki aydır devam eden ağrı ve şişlik nedeniyle başvurdu. Muayenede nörovasküler bulgular korunmuş olmakla birlikte yumuşak, komprese edilebilir bir kitle saptandı. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemede kronik, kapsüllü Morel–Lavallée tipi kapalı soyulma lezyonuyla uyumlu lentiform subfasyal sıvı koleksiyonu görüldü. Lokal anestezi altında mini insizyonla drenaj, sınırlı kapsülektomi ve negatif basınçlı yara tedavisi uygulandı. Semptomlar hızla geriledi. On ikinci ay ultrasonografisinde önceki subfasyal boşluğun oblitere olduğu, yalnızca minimal rezidüel sıvı bulunduğu ve klinik olarak anlamlı yeniden birikim olmadığı görüldü; klinik nüks saptanmadı. **Sonuç:** Hematom veya derin ven trombozunu taklit eden kronik distal bacak şişliklerinde Morel–Lavallée lezyonu düşünülmelidir. Seçilmiş, küçük hacimli, kronik ve kapsüllü distal bacak lezyonlarında mini insizyonla sınırlı kapsülektomi ve negatif basınçlı yara tedavisi uygulanabilir bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Morel–Lavallée lezyonu; distal bacak; negatif basınçlı yara tedavisi; olgu sunumu

Giriş

İlk kez 1863 yılında Maurice Morel-Lavallée tarafından tanımlanan Morel–Lavallée lezyonu (MLL), subkutan doku ile derin fasya arasındaki damar ve lenfatik yapıların bozulması sonucu gelişen kapalı bir soyulma yaralanmasıdır.[1] Genellikle trafik kazası, düşme veya ezilme gibi yüksek enerjili travmalar sonrasında ortaya çıkar.[2] Yaralanma bölgesinde kan, lenf, likefiye yağ ve nekrotik dokunun biriktiği bir boşluk oluşur. MLL'ler klinik bir spektrum gösterir; en sık trokanterik bölge, uyluk, kalça ve skapular bölgede görülürken klasik yüksek hacimli lezyonlar özellikle obez veya politravmalı hastalarda uyluk, pelvis ve gluteal bölgede bildirilmiştir.[2]

Distal bacak yerleşimi daha nadirdir, lezyonlar daha küçük olabilir ve hematom ya da derin ven trombozunu (DVT) taklit ederek tanıda gecikmeye yol açabilir.[3] Komplikasyonların önlenmesi ve başarılı iyileşme için erken tanı ile uygun tedavi önemlidir. Bu çalışmada distal bacakta yerleşen Morel–Lavallée tipi kapalı soyulma lezyonu olgusu sunulmuş; tanı ve tedavi yaklaşımları güncel literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Bilgilendirilmiş Onam

Hastaya olguya ilişkin klinik verilerin ve görüntülerin bilimsel amaçla yayımlanacağı ve sunulacağı açıklanmış, katılım ve yayın için yazılı bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

Olgu Sunumu

Altmış sekiz yaşında kadın hasta, düşme sonrasında sol distal bacağın lateralinde iki aydır ilerleyen ağrı ve şişlik yakınmalarıyla başvurdu. Başlangıçta başka bir merkezde kompresyon ve kriyoterapi uygulanmış, ancak yakınmaları gerilememişti. Öz geçmişinde, aile öyküsünde ve psikososyal öyküsünde özellik yoktu; bilinen genetik yatkınlığı bulunmuyordu. Fizik muayenede distal bacağın lateralinde yumuşak, komprese edilebilir ve fluktuasyon vermeyen bir kitle palpe edildi. Üzerindeki cilt trofik değişiklik olmaksızın hipermobildi; distal vasküler ve nörolojik muayene doğaldı (Şekil 1). Konservatif tedaviye karşın yakınmaların sürmesi üzerine ileri değerlendirme amacıyla ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

Ultrasonografide krural fasyanın yüzeyinde, avasküler ve ağırlıklı olarak anekoik-hipoekoik bir koleksiyon görüldü (Şekil 2). Manyetik rezonans görüntülemede subkutan doku ile derin fasya arasında, çevresinde ince hipointens kapsül bulunan lentiform sıvı koleksiyonu izlendi. Bulgular kronik ve organize Morel–Lavallée tipi kapalı soyulma lezyonuyla (Mellado–Bencardino tip III) uyumluydu (Şekil 3). Lezyon yaklaşık 36 × 8 × 69 mm boyutlarındaydı. Ayırıcı tanıda kas yaralanmasına bağlı hematom, kronik seroma, apse, bursopati ve DVT düşünüldü; ancak klinik bağlamda periferik kapsüllü subfasyal koleksiyon MLL ile en uyumlu bulgu olarak değerlendirildi.

İki aylık kompresyon ve kriyoterapiye rağmen ağrı ile şişliğin devam etmesi ve manyetik rezonans görüntülemede kronik kapsüllü lezyon saptanması nedeniyle cerrahi tedavi planlandı. Lokal anestezi altında lezyon üzerinden 2–3 cm uzunluğunda longitudinal mini insizyon yapıldı. Serohemorajik sıvı ve likefiye yağ dokusu boşaltıldı (Şekil 4); kavite duvarı ile psödokapsül kürete edilip debride edildi ve 3 litre serum fizyolojik ile bol irrigasyon yapıldı. Bacağın sıkı yumuşak doku örtüsü nedeniyle kapitone sütür kullanılmadı. Kaviteye küçük bir poliüretan sünger yerleştirildi ve 120 mmHg basınçta, 5 dakika açık-2 dakika kapalı aralıklı döngülerle negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) uygulandı (Şekil 5). Ekstremite elastik bandajla sarıldı ve elevasyonda tutuldu.

Erken mobilizasyona izin verildi. Devam eden kompresyon altında yara iki hafta içinde tamamen epitelize oldu. 12. ay klinik kontrolünde şişlik nüksü yoktu, bacak konturu normale dönmüştü ve hasta günlük aktivitelerine tam olarak dönmüştü (Şekil 6). Hasta hızlı iyileşme, minimal skar ve nüks olmaksızın olağan aktivitelerine dönebilmesinden memnun olduğunu belirtti. Postoperatif 12. ayda yapılan ultrasonografide daha önce tanımlanan subfasyal boşluğun oblitere olduğu, yalnızca minimal rezidüel sıvı bulunduğu ve klinik olarak anlamlı yeniden birikim olmadığı görüldü (Şekil 7). On ikinci ayda klinik nüks saptanmadı.

Tartışma

Morel–Lavallée lezyonları, çoğunlukla motorlu araç kazaları veya düşme gibi yüksek enerjili travmalar sonrasında subkutan doku ile alttaki fasya arasında gelişen makaslama kuvvetlerinin yol açtığı nadir kapalı soyulma yaralanmalarıdır.[1] Manyetik rezonans görüntüleme, Mellado–Bencardino sınıflamasına göre lezyonun boyutunu, içeriğini ve kronikliğini güvenilir biçimde tanımladığı için tanıda altın standart kabul edilir.[4] Bu olguda belirgin kapsül ve anlamlı sıvı içeriğiyle kronik, organize tip III lezyonla uyumlu manyetik rezonans bulguları, yalnızca konservatif tedaviyle nüks riskinin yüksek olabileceğini düşündürmüş ve ölü boşluğu ortadan kaldırmayı hedefleyen cerrahi yaklaşımı desteklemiştir.

MLL tedavisi lezyonun boyutuna, kronikliğine ve hastaya ait özelliklere göre belirlenir. Küçük ve akut lezyonlar kompresyon ya da tek aspirasyona yanıt verebilir; kronik veya kapsüllü lezyonlarda ise daha girişimsel tedaviler sıklıkla gerekir.[5] Doksisiklin gibi ajanlarla skleroterapi seçilmiş kronik olgularda minimal invaziv bir seçenek olarak bildirilmiştir.[6] Bununla birlikte kapsüllü hastalıkta tek başına aspirasyon daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkilidir. Debridmanla birlikte kısmi ya da tam kapsülektomi ve uygun olgularda ek NBYT içeren cerrahi yaklaşımlar kalıcı iyileşme açısından daha etkili görünmektedir.[7,8] NBYT ölü boşluğun kapatılmasına, doku yüzeylerinin birbirine yaklaşmasına ve yumuşak doku iyileşmesinin hızlanmasına katkı sağlar. Moriarty ve arkadaşlarının çalışmasında konservatif ve girişimsel yöntemler arasında lezyon boyutundaki azalma açısından anlamlı fark saptanmamış, ancak nüks oranları cerrahi yaklaşımlar lehine bulunmuştur.[9]

Distal bacak MLL'leri; peritrokanterik, pelvik veya uyluk yerleşimli lezyonlara göre nadirdir ve bildirilen olguların küçük bir bölümünü oluşturur.[3] Yayımlanmış distal bacak olgularının önemli bir kısmı çocuk veya adölesan hastalardır.[10,11] Distal bacak lezyonlarının NBYT ile birlikte tedavi edildiği bildirimler ise özellikle sınırlıdır. Olgumuzda lezyon kronik ve kapsüllü olduğundan aspirasyon uygulanmadı. Mini insizyonla sınırlı kapsülektomi NBYT ile birleştirildi; 12 aylık izlemde klinik ve kozmetik iyileşme korunurken nüks görülmedi. Bu deneyim, özellikle sıkı yumuşak doku örtüsünün bulunduğu bölgelerde seçilmiş küçük hacimli, kronik ve kapsüllü distal bacak MLL'lerinde mini insizyonla kapsülektomi ile NBYT'nin tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Güncel yayınlarda endoskopik debridman ve kütanö-fasyal sütürleme gibi minimal invaziv teknikler ile NBYT'nin artan rolü vurgulanmaktadır. Bununla birlikte yüksek kaliteli kanıtlar sınırlıdır ve önerilerin çoğu küçük seriler ile olgu sunumlarına dayanmaktadır. Cerrahi dışı ve cerrahi tedavilerin endikasyonlarını daha iyi tanımlamak ve sklerozan ajanlar ile NBYT gibi yardımcı yöntemlerin en uygun kullanımını belirlemek için prospektif, çok merkezli kohortlara ihtiyaç vardır. Lezyon özelliklerine dayalı erken tanı ve bireyselleştirilmiş tedavi, olumlu sonuçlar açısından önemini korumaktadır.

Bu olgu sunumunun güçlü yönü, sık görülen peritrokanterik veya uyluk yerleşiminden farklı olarak nadir bir distal bacak MLL'sinin görüntüleme, cerrahi ve takip bulgularıyla ayrıntılı biçimde sunulmasıdır. Lokal anestezi altında mini insizyonla sınırlı kapsülektomi ve NBYT'den oluşan basit, tekrarlanabilir bir yaklaşım gösterilmiştir. Başlıca kısıtlılıklar, çalışmanın tek olguya dayanması ve histopatolojik doğrulamanın bulunmamasıdır. Ayrıca bu olgu küçük hacimli bir distal bacak lezyonu olduğundan bulgular uyluk, pelvis veya gluteal bölgedeki daha büyük klasik MLL'lere genellenmemelidir. On iki aylık takipte nükssüz ve stabil klinik sonuç elde edilmiş olsa da daha uzun izlem ve daha geniş olgu serileri gereklidir.

Sonuç

Travma sonrasında devam eden distal bacak şişliklerinde, özellikle hematom veya DVT ile açıklanamayan olgularda MLL ayırıcı tanıda yer almalıdır. Seçilmiş küçük hacimli, kronik ve kapsüllü distal bacak MLL'lerinde mini insizyonla sınırlı kapsülektomi ve NBYT, ölü boşluğu azaltan ve sınırlı skarla klinik iyileşme sağlayabilen bir seçenek olabilir. Tek olgudan elde edilen bu bulgular daha büyük lezyonlara genellenmemelidir.

Etik Beyanlar

Bu çalışma tek bir klinik gözlemi bildiren olgu sunumudur ve kurumsal ve ulusal yönergeler uyarınca resmî etik kurul onayı gerektirmemiştir. Hastadan katılım, olgu belgelendirmesi ve eşlik eden görüntülerin yayımlanması için yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar araştırma, yazarlık ve/veya yayın süreciyle ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

Finansman

Bu çalışma kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen herhangi bir kuruluştan özel bir mali destek almamıştır.

Veri Kullanılabilirliği

Bu olgu sunumunun bulgularını destekleyen veriler, makul talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

Kaynaklar

1. Scolaro JA, Chao T, Zamorano DP. The Morel-Lavallée lesion: diagnosis and management. J Am Acad Orthop Surg. 2016;24(10):667-672.

2. Singh R, Rymer B, Youssef B, Lim J. The Morel-Lavallée lesion and its management: a review of the literature. J Orthop. 2018;15(4):917-921.

3. Moriarty JM, Borrero CG, Kavanagh EC. A rare cause of calf swelling: the Morel–Lavallée lesion. Ir J Med Sci. 2011;180(1):265-268.

4. Mellado JM, Bencardino JT. Morel-Lavallée lesion: review with emphasis on MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2005;13(4):775-782.

5. Johnson GM, Bernstein KM. Noninvasive management of a large Morel-Lavallée lesion. Int J Sports Exerc Med. 2023;9:249. doi:10.23937/2469-5718/1510249

6. Bansal A, Bhatia N, Singh A, Singh AK. Doxycycline sclerodesis as a treatment option for persistent Morel-Lavallée lesions. Injury. 2013;44(1):66-69.

7. Mettu R, Surath HV, Chayam HR, Surath A. Chronic Morel-Lavallée lesion: a novel minimally invasive method of treatment. Wounds. 2016;28(11):404-407.

8. Khan ST, Pasqualini I, Pan X, Emara AM, Piuzzi NS. Surgical management of chronic Morel-Lavallée lesion with minimal cosmetic scarring: a case report. J Orthop Case Rep. 2024;14(7):98-102.

9. Moriarty HK, Ban EJ, Schlegel RN, Goh GS, Matthew JK, Clements W. Ten-year incidence and treatment outcomes of closed degloving injuries (Morel-Lavallée lesions) in a level 1 trauma centre. J Med Imaging Radiat Oncol. 2023;67(3):260-266.

10. Kushare I, Ghanta RB, Wunderlich NA. Morel-Lavallée lesions (internal degloving injuries) of the lower extremity in the pediatric and adolescent population. Phys Sportsmed. 2021;49(2):182-186.

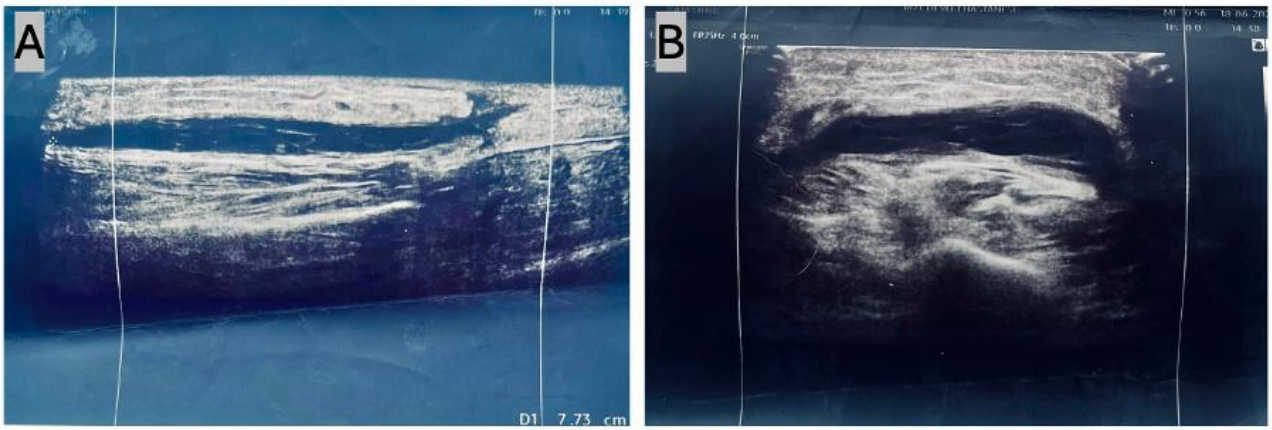
11. Kim WJ, Lee HS, Won SH, et al. A Morel-Lavallée lesion of the proximal calf in a young trauma patient: a case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(41):e12761.

Şekiller

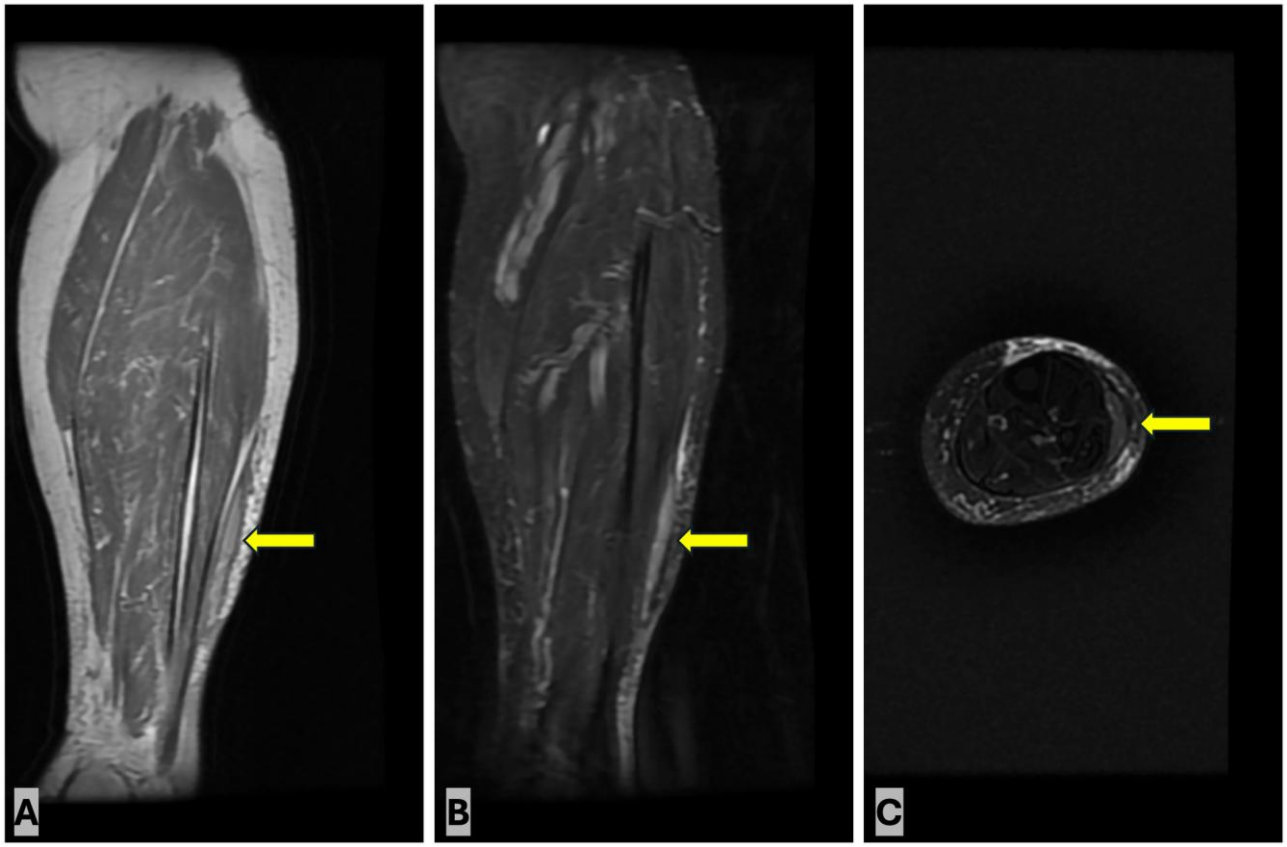
Şekiller ve açıklamaları aşağıda sunulmuştur.



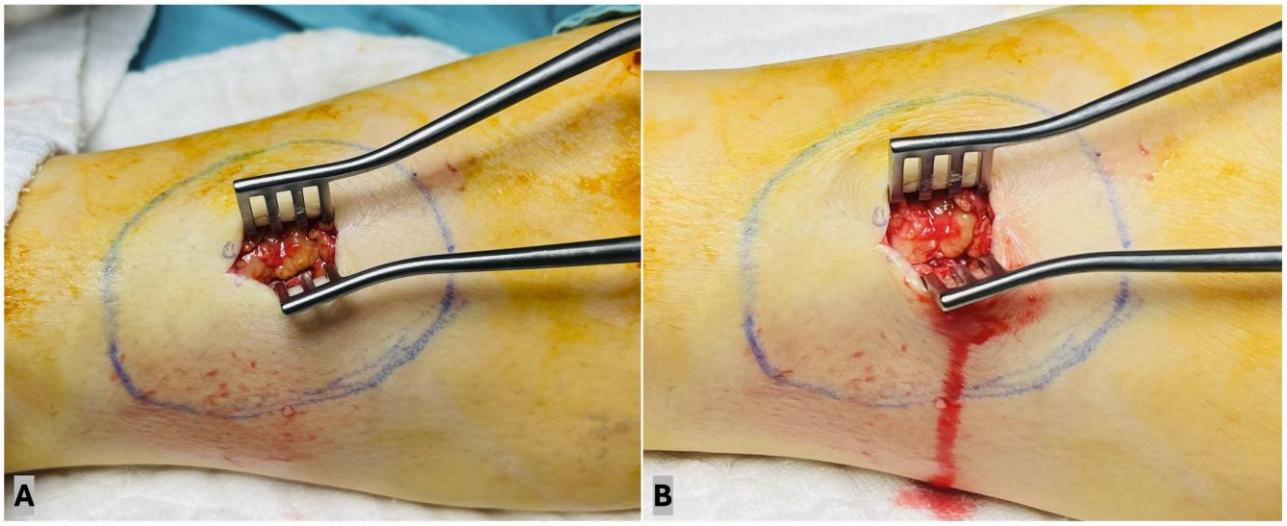
Şekil 1. Sol distal bacağın klinik fotoğrafları. (A) Lateral distal bacakta yaklaşık 8 × 7 cm boyutundaki yumuşak doku şişliği. (B) Aynı lezyonun üst-oblik görünümü.



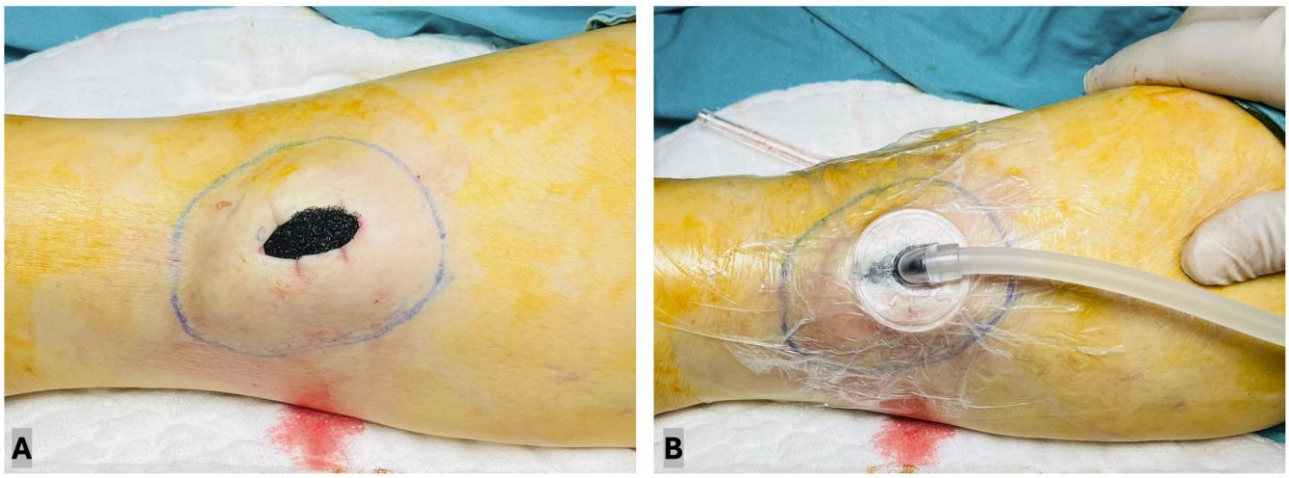
Şekil 2. Tedavi öncesi ultrasonografi. (A) Uzun eksen (sagittal) görüntüde subkutan doku ile derin fasya arasında yaklaşık 7,7 cm uzunluğunda anekoik sıvı koleksiyonu. (B) Aynı seviyenin kısa eksen (transvers) görüntüsünde iyi sınırlı, oval ve ağırlıklı olarak hipoekoik koleksiyon.



Şekil 3. Manyetik rezonans görüntüleme. (A) Koronal T1 ağırlıklı görüntüde subkutan doku ile derin fasya arasındaki fasyal düzlem boyunca uzanan lentiform koleksiyon (ok). (B) Koronal T2 ağırlıklı görüntüde koleksiyonun sıvı sinyalli bileşeni (ok). (C) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde koleksiyonun aksiyel uzanımı ve fasyal düzlem yerleşimi (ok).



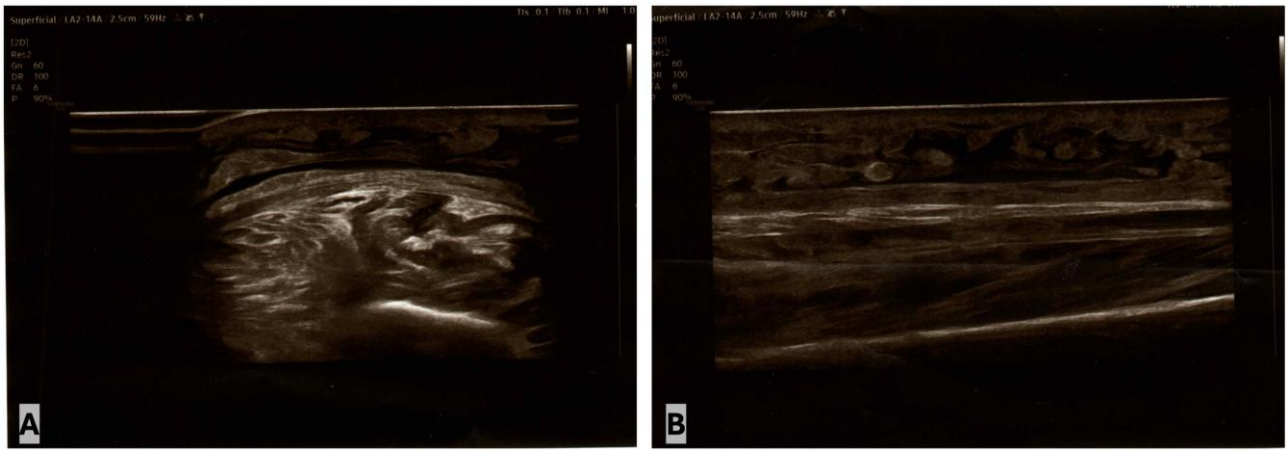
Şekil 4. İntraoperatif görüntüler. (A) Subfasyal düzleme girildikten sonra lezyon kavitesinin mini insizyonla ekspozisyonu. (B) Kavitedeki kronik fibroadipoz dokunun debridmanı ve sınırlı kapsülektomi.



Şekil 5. Negatif basınçlı yara tedavisi. (A) Sünger pansumanın mini insizyon aracılığıyla kavite içine yerleştirilmesi. (B) Oklüzif örtü ve aspirasyon hortumu uygulandıktan sonraki dış görünüm.



Şekil 6. 12. ay klinik kontrol fotoğrafları. (A) İnsizyon hattında minimal skar ve çevresinde şişlik olmaması. (B) Distal bacak konturunun korunduğunu ve klinik nüks bulunmadığını gösteren üst-oblik görünüm.



Şekil 7. Tedavi sonrası 12. ay ultrasonografisi. (A) Uzun eksen (sagittal) görüntüde önceden tanımlanan subfasyal boşluğun oblitere olduğu ve yalnızca minimal rezidüel sıvı bulunduğu görülmektedir. (B) Aynı seviyenin kısa eksen (transvers) görüntüsünde minimal sıvı ve klinik olarak anlamlı yeniden birikim olmadığı doğrulanmaktadır.

Presentation ID / Sunum No=217

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7495-6721

Bilateral Karotis Darlığı Olan Hastalarda Aşamalı Karotis Endarterektomi Cerrahisinin Sonuçları

Dr. Nurcan Kaçmaz[1], Dr. Ahmet Deniz Kaya[1]

[1]S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
*Corresponding author: Ahmet Deniz Kaya

Özet

Amaç: Bilateral ciddi karotis arter stenozu, serebrovasküler olay açısından yüksek risk taşıyan ve tedavi stratejisinin dikkatli planlanmasını gerektiren bir klinik durumdur. Bu çalışmada, bilateral ileri derecede karotis arter stenozu nedeniyle aşamalı bilateral karotis endarterektomi (KEA) uygulanan hastaların klinik özelliklerinin ve erken dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Yöntem: Bilateral karotis arter stenozu nedeniyle aşamalı bilateral KEA uygulanan altı hasta değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, başvuru semptomları, sağ ve sol karotis arter stenoz dereceleri, ejeksiyon fraksiyonları ve hastanede kalış süreleri incelendi. Bulgular: Çalışmaya yaşları 66–79 arasında değişen altı hasta dahil edildi. Hastaların beşi kadın, biri erkekti. Tüm hastalarda hipertansiyon mevcut olup; diabetes mellitus, geçirilmiş serebrovasküler olay, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği eşlik eden diğer komorbiditelerdi. Hastalar konuşma bozukluğu, üst ekstremitede uyuşma veya motor yakınmalar, baş dönmesi, baş ağrısı ve denge kaybı gibi nörolojik semptomlarla başvurdu. Sağ internal karotis arter stenoz oranları %70–99, sol internal karotis arter stenoz oranları ise %70–90 arasında değişmekteydi. Ejeksiyon fraksiyonu %50–65 arasında olup hastanede kalış süresi 7–12 gün arasında değişti. Sonuç: Bilateral ileri derecede karotis arter stenozu bulunan hastalarda aşamalı bilateral KEA uygulanabilir bir cerrahi tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte, bu yaklaşımın güvenliği ve etkinliğinin daha güçlü şekilde ortaya konabilmesi için perioperatif nörolojik komplikasyonlar, mortalite, lokal cerrahi komplikasyonlar ve uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karotis Endarterektomi, Bilateral Karotis Stenozu, Serebrovasküler Hastalık, İnme, Aşamalı Cerrahi

Outcomes of Staged Bilateral Carotid Endarterectomy

Abstract

Objective: Severe bilateral carotid artery stenosis is associated with a high risk of cerebrovascular events and requires careful planning of the treatment strategy. This study aimed to evaluate the clinical characteristics and early outcomes of patients who underwent staged bilateral carotid endarterectomy (CEA) for severe bilateral carotid artery stenosis. Methods: Six patients who underwent staged bilateral CEA for bilateral carotid artery stenosis were evaluated. Demographic characteristics, comorbidities, presenting symptoms, degree of right and left carotid artery stenosis, left ventricular ejection fraction, and length of hospital stay were assessed. Results: Six patients aged 66–79 years were included in the study; five were female and one was male. Hypertension was present in all patients, while other comorbidities included diabetes mellitus, previous cerebrovascular events, hyperlipidemia, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic kidney disease. Patients presented with neurological symptoms including speech disturbance, upper-extremity numbness or motor symptoms, dizziness, headache, and loss of balance. The degree of right internal carotid artery stenosis ranged from 70% to 99%, while left internal carotid artery stenosis ranged from 70% to 90%. Left ventricular ejection fraction ranged from 50% to 65%, and the length of hospital stay ranged from 7 to 12 days. Conclusion: Staged bilateral CEA represents a feasible surgical treatment approach for patients with severe bilateral carotid artery stenosis. However, evaluation of perioperative neurological events, mortality, local surgical complications, and long-term follow-up outcomes is necessary to more comprehensively determine the safety and effectiveness of this strategy.

Keywords: Carotid Endarterectomy, Bilateral Carotid Stenosis, Cerebrovascular Disease, Stroke, Staged Surgery

Giriş

Bilateral ciddi karotis darlığı, kronik serebral hipoperfüzyon yoluyla kognitif fonksiyon bozukluklarını tetikleyebilen ve iskemik inme riskini %8-39 arasına taşıyan kritik bir klinik tablodur (Gorji et al., 2025; Kim et al., 2015). Bu durum, özellikle her iki taraftaki hemodinamik dengesizliğin nörolojik sekelleri artırması nedeniyle erken revaskülarizasyon gereksinimini zorunlu kılmaktadır. Eş zamanlı bilateral müdahalelerin yüksek komplikasyon riski taşıması nedeniyle, ESVS 2023 kılavuzları tarafından daha güvenli bir strateji olarak kabul edilen aşamalı karotis endarterektomisi tercih edilmektedir (Naylor et al., 2023). Aşamalı yaklaşım, özellikle kontralateral oklüzyonun mevcut olduğu veya yüksek cerrahi risk taşıyan vakalarda, peroperatif serebral ödem ve hiperperfüzyon sendromu gibi komplikasyonların yönetilmesinde stratejik bir avantaj sunmaktadır (Çetintaş, 2026). Bu cerrahi yaklaşım, hastanın nörolojik rezervinin stabilizasyonuna olanak tanıyarak tek seansta yapılacak çift taraflı işlemlerin tetikleyebileceği hemodinamik distres riskini minimize etmektedir (Robu et al., 2024).

Bulgular

Çalışmaya bilateral karotis arter stenozu bulunan toplam 6 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 73,5 ± 5,4 yıl (66–79 yıl) olup, 5'i (%83,3) kadın ve 1'i (%16,7) erkekti. Tüm hastalar nörolojik semptomlarla başvurmuş ve bilateral karotis arter hastalığına rağmen klinik olarak tek taraflı semptomatik lezyon nedeniyle cerrahi tedavi planlanmıştı.

Başvuru yakınmaları konuşma bozukluğu, üst ekstremitede uyuşma veya motor fonksiyon kaybı, elde kitlenme, baş dönmesi ile baş ağrısı ve denge kaybından oluşmaktaydı. Hastaların tamamında hipertansiyon mevcuttu. Diabetes mellitus 4 hastada (%66,7), geçirilmiş serebrovasküler olay 3 hastada

(%50,0), koroner arter hastalığı 3 hastada (%50,0), hiperlipidemi 3 hastada (%50,0) ve sigara kullanımı 2 hastada (%33,3) saptandı. Bir hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bir hastada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu.

Preoperatif değerlendirmede ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %61,7 ± 6,1 (aralık %50–65) idi. Tüm hastalarda her iki karotis arterde de en az %70 oranında stenoz mevcuttu.

Tüm hastalarda aşamalı bilateral karotis endarterektomi uygulandı. İlk operasyon semptomatik karotis arter lezyonuna yönelik gerçekleştirildi. İlk cerrahiden 3–4 gün sonra kontralateral karotis arter lezyonu ikinci seansta opere edildi. Böylece 6 hastada toplam 12 karotis endarterektomi işlemi tamamlandı.

Ortalama hastanede kalış süresi 9,0 ± 1,7 gün (aralık 7–12 gün) idi. Her iki cerrahi girişimin ardından hastaların hiçbirinde postoperatif komplikasyon gözlenmedi.

Tartışma

Bilateral ileri derecede karotis arter stenozu bulunan hastalarda tedavi planlaması, özellikle lezyonlardan birinin semptomatik olması durumunda önem taşımaktadır. Bu vaka serisinde bilateral karotis arter stenozu bulunan altı hasta aşamalı bilateral karotis endarterektomi (CEA) ile tedavi edildi. Tüm hastalarda ilk olarak semptomatik karotis arter lezyonu opere edildi ve kontralateral lezyona 3–4 gün sonra ikinci CEA uygulandı. Toplam 12 CEA işleminin gerçekleştirildiği serimizde postoperatif komplikasyon gözlenmedi.

Bilateral karotis hastalığında temel konulardan biri hangi tarafın önce tedavi edileceği ve ikinci girişimin ne zaman yapılacağıdır. Semptomatik taraftaki ileri dereceli stenoz tekrarlayan nörolojik olay açısından öncelik taşıdığından, serimizde ilk cerrahi girişim semptomatik lezyona yönelik gerçekleştirildi. Kontralateral tarafta da ileri derecede stenoz bulunması nedeniyle ikinci cerrahi uzun süre ertelenmeyerek aynı hastane yatışı içerisinde tamamlandı.

İki CEA arasındaki ideal zaman aralığı kesin olarak belirlenmiş değildir. İkinci operasyonun uzun süre ertelenmesi, hastayı tedavi edilmemiş ciddi kontralateral stenozun oluşturabileceği nörolojik risklere maruz bırakabilir. Buna karşılık kısa aralıklarla yapılan bilateral cerrahi; serebral hiperperfüzyon, hemodinamik değişiklikler ve kraniyal sinir yaralanması gibi komplikasyonlar açısından dikkatli takip gerektirir. Bu nedenle ikinci operasyonun zamanlaması hastanın ilk cerrahi sonrası nörolojik ve hemodinamik durumu dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.(Naylor et al., 2023) Literatürdeki çalışmalar, aşamalı cerrahi stratejilerin bilateral ciddi stenoz vakalarında inme ve mortalite oranlarını minimize ederek güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği sunduğunu doğrulamaktadır (Chen et al., 2014; Cui et al., 2019).

Serimizde hastaların tamamında her iki karotis arterde en az %70 stenoz bulunmaktaydı ve bir hastada stenoz oranları sağda %99, solda %90 düzeyindeydi. Bu nedenle ilk CEA sonrasında klinik olarak stabil seyreden hastalarda kontralateral lezyonun 3–4 gün içerisinde tedavi edilmesi tercih edildi. Ortalama hastanede kalış süresi 9,0±1,7 gün olup her iki cerrahi girişim aynı yatış sürecinde tamamlandı.(Ünlü & Durukan, 2020) Elde edilen bu klinik sonuçlar, aşamalı yaklaşımın hem serebral hiperperfüzyon sendromu gibi istenmeyen durumların önlenmesinde (Frade et al., 2025; Xu et al., 2017) hem de literatürde bildirilen diğer cerrahi stratejilere kıyasla güvenli bir profil sergilemede etkili olduğunu göstermektedir (Uğur et al., 2024).

Sonuç olarak, altı hastadan oluşan bu vaka serisinde semptomatik tarafın öncelikle opere edildiği ve kontralateral CEA'nın 3–4 gün sonra gerçekleştirildiği aşamalı bilateral cerrahi yaklaşım komplikasyonsuz tamamlandı. Bu klinik deneyim, seçilmiş ve ilk operasyon sonrasında stabil olan bilateral ileri dereceli karotis stenozlu hastalarda erken kontralateral CEA'nın uygulanabilir bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş hasta serileri ve karşılaştırmalı çalışmalar, iki operasyon arasındaki optimal zamanlamanın belirlenmesi için gereklidir.

References

Çetintaş, D. (2026). *Tek Tarafı Total, Bilateral Internal Karotis Arter Stenozu Olan Hastaya Yaklaşım* (pp. 81–94). https://doi.org/10.37609/akya.3996.c3394

Chen, D., Wang, X., Wan, X., Jiang, X., Cui, S., & Shi, J. (2014). The clinical evaluation of staged bilateral carotid endarterectomy. *Zhonghua Shenjing Waike Zazhi*, *30*(2), 129–132. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.02.007

Cui, W., Wang, B., & Li, Y. (2019). Effect of staged operation on moderate and severe bilateral carotid artery stenosis. *Central Plains Medical Journal*, *46*(10), 1–4. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.10.001

Frade, H. C., Kaur, M., Aigbogun, J., Memon, M. Z., Chhabra, A., Muktadir, A. K. M., & Shaltoni, H. (2025). Staged approach to bilateral severe carotid stenosis: a case report and literature review. *Frontiers in Stroke*, *4*, 1594351. https://doi.org/10.3389/fstro.2025.1594351

Gorji, M. G., Bigdeli, Y., & Jazi, K. (2025). The First Report on Strategic Management of Bilateral Carotid Artery Stenosis: Exploring Surgical Challenges and Decision-Making. *Clinical Case Reports*, *13*(8). https://doi.org/10.1002/ccr3.70803

Kim, A., Kwon, T., Han, Y., Kwon, S. U., Kwon, H., Noh, M., & Cho, Y. (2015). Clinical outcomes of staged bilateral carotid endarterectomy for bilateral carotid artery stenosis. *Annals of Surgical Treatment and Research*, *89*(5), 261. https://doi.org/10.4174/astr.2015.89.5.261

Naylor, R., Rantner, B., & Ancetti, S. (2023). *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease*.

Robu, M., Rădulescu, B., Margarint, I.-M., Drăgan, A., Ştiru, O., Gorecki, G.-P., Voica, C., Iliescu, V. A., & Moldovan, H. (2024). Management of Severe Bilateral Symptomatic Internal Carotid Artery Stenosis: Case Report and Literature Review. *Journal of Personalized Medicine*, *14*(9), 893. https://doi.org/10.3390/jpm14090893

Uğur, M., Turhan, M. S., Tokatlıoğlu, T., & Tokmaoğlu, H. (2024). [MEP-49] Carotid Arterial Revascularization in Patients with Contralateral Carotid Arterial Diseases. *Cardiovascular Surgery and Interventions*, *11*(100), 102. https://doi.org/10.5606/e-cvsi.2024.mep-49

Ünlü, A., & Durukan, A. B. (2020). Safe carotid endarterectomy: “one fits all strategy.” *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *17*(3), 137–142. https://doi.org/10.5114/kitp.2020.99077

Xu, R., Zhang, J., Fan, X., & Ye, Z. (2017). Simultaneous carotid endarterectomy and carotid stenting for bilateral carotid stenosis. *Zhonghua Putong Waike Zazhi*, *32*(11), 926–929. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-631x.2017.11.008