



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



PROF. DR. ŞEREF ZİLELİ'Yİ ANMA VE
HACETTEPE İÇ HASTALIKLARI
GÜNÜ

23 Şubat 2023

&



İÇ HASTALIKLARI
XXVIII. MEZUNİYET SONRASI
EĞİTİM KURSU, 2022

24 - 25 Şubat 2023

ELEKTRONİK KİTAP

Editörler

Doç. Dr. Nursel Çalık Başaran

Doç. Dr. Ebru Ortaç Ersoy

e-ISBN: 978-975-97501-9-0

HACETTEPE İÇ HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hacettepe İç Hastalıkları Derneği Yayınları: 11

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İÇ HASTALIKLARI XXVIII. MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KURSU

Editörler

Doç. Dr. Nursel alık Başaran
Doç. Dr. Ebru Ortaç Ersoy

e-ISBN: 978-975-97501-9-0

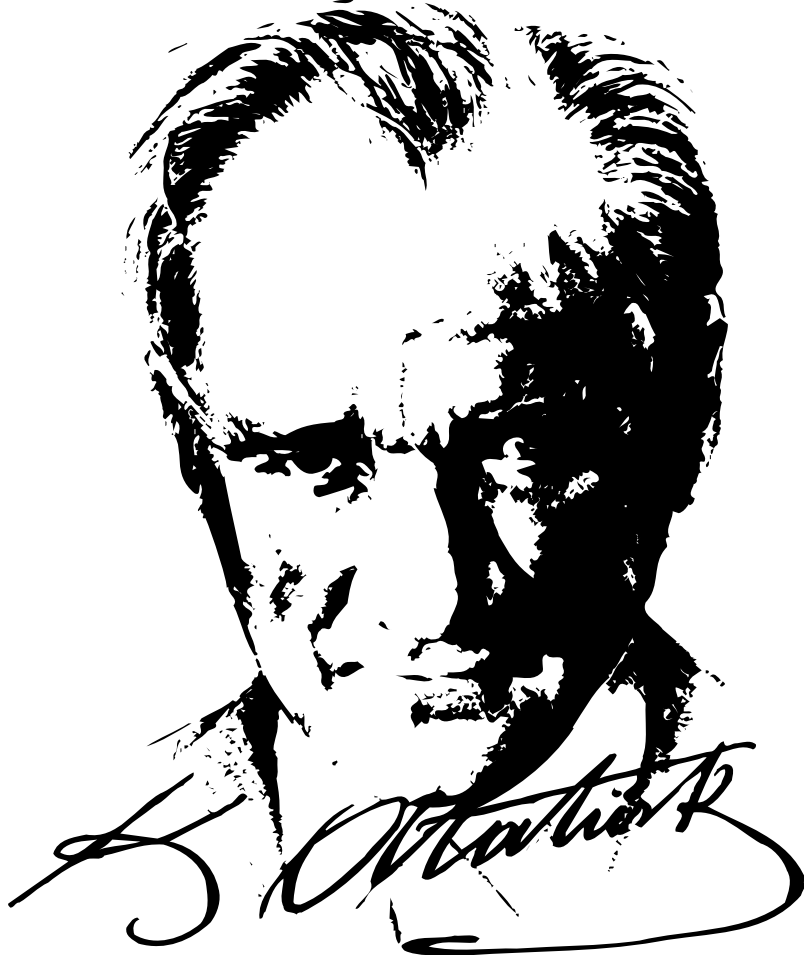
Sertifika No
49409

Grafik Tasarım ve Dizgi
Volkan Ulusoy

Yayınevi Sorumlusu olarak
Hacettepe İç Hastalıkları Derneği Yönetim Kutulu Başkanı
Prof. Dr. Ömer Karadağ

Adres
Enez Sokak 154/2 Altındağ/Ankara

Bu kitabın yayım hakkı Hacettepe İç Hastalıkları Derneği'ne aittir. 5846, 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların, yayımcısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılmaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz, hiçbir biçimde, hiçbir yolla çoğaltılamaz ve dağıtılamaz. Yazıların ve görsellerin yasal sorumluluğu yazarlara aittir.



*Dünyada her şey için, medeniyet için, hayat için, muvaffakiyet için
en hakiki mürsit ilimdir, fendir.
İlim ve fennin haricinde mürsit aramak gaflettir, cehalettir, delalettir.*

BASIN BİLGİ NOTU	9
KONUŞMA METİNLERİ	14
SİROZLU HASTADA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM NEDENLERİ, SEMPTOM-BULGULAR VE KOMPLİKASYONLAR	15
<i>Bengi Öztürk</i>	
DAHİLİYECİLER İÇİN İNTERSTİSİYEL AKCİĞER HASTALIĞI	18
<i>Oğuz Karcıoğlu</i>	
ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA İNTERSTİSİYEL AKCİĞER HASTALIĞI	20
<i>Mustafa Ekici, Levent Kılıç</i>	
ROMATOLOJİK HASTALIKTA İNTERSTİSİYEL AKCİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ	27
<i>Dr. Oğuz Karcıoğlu</i>	
HASTALARIN NÜTRİSYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	29
<i>Meltem Gülhan Halil</i>	
ONKOLOJİK TEDAVİLERDE YAN ETKİ YÖNETİMİ;VAKA SUNUMLARI	34
<i>Neyran Kertmen</i>	
ONKOLOJİK ACİLLER	36
<i>Serkan Akın</i>	
OLGULARLA KRİTİK HASTANIN ERKEN TANINMASI	37
<i>Esat Kıvanç Kaya</i>	
GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA ATRİYAL FİBRİLASYONDA RİTİM KONTROLÜ	40
<i>Cem Çöteli</i>	
POLİSİTEMİ/TROMBOSİTOZA YAKLAŞIM	44
<i>Elifcan Aladağ Karakulak</i>	
OLGULARLA YAŞLIDA DELİRYUM YÖNETİMİ	46
<i>Serdar Ceylan, Cafer Balcı</i>	
TRANSFÜZYON ÇEŞİTLERİ VE REAKSİYONLARI	50
<i>Dr. Tülay Karaağaç Akyol</i>	
YAŞLILARDA NÖROPSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMI	58
<i>Merve Güner Oytun, Burcu Balam Doğu</i>	
SÖZEL BİLDİRİLER	63
POSTER BİLDİRİLER	77
YAZAR DİZİNİ	115

Dr. Mustafa ARICI
Dr. Nursel ÇALIK BAŞARAN
Dr. Lütfü ÇÖPLÜ
Dr. Ahmet Uğur DEMİR
Dr. Ömer DİZDAR
Dr. Burcu Balam DOĞU
Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER
Dr. Ebru ERSOY ORTAÇ
Dr. Alper GÜRLEK
Dr. Meltem HALİL
Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA
Dr. Giray KABAKÇI
Dr. Umut KALYONCU
Dr. Ömer KARADAĞ
Dr. Ergün Barış KAYA
Dr. Taylan KAV
Dr. Sadettin KILIÇKAP
Dr. Ümit Yavuz MALKAN
Seda H. OĞUZ BAYKAL
Dr. Necla ÖZER
Dr. Nilgün SAYINALP
Dr. Süleyman Nahit ŞENDUR
Dr. Arzu TOPELİ İSKİT
Dr. Oğuz Abdullah UYAROĞLU
Dr. Serhat ÜNAL
Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK
Dr. Tolga YILDIRIM

*İsimler Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

BİLİMSEL PROGRAM

23 Şubat 2023, Perşembe

38. Prof. Dr. Şeref Zileli'yi Anma ve Hacettepe İç Hastalıkları Günü

Moderatör: **Prof. Dr. Alper Gürlek**, H.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.

09:30-09:40 Açılış Konuşmaları

09:40-10:10 Prof. Dr. Şeref Zileli'nin Bilime Bakışı ve İnsani Yönü
Prof. Dr. Ferhan Özmen

10:00-10:10 Açılış Konuşmaları

Moderatör: **Prof. Dr. Alper Gürlek**, HÜTF İç Hastalıkları AD

10:10-11:30 Prof. Dr. Şeref Zileli Konferansları

10:10-10:50 Konferans: "Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği: Kuramsal Bir Deneme"
Prof. Dr. Serdar Aksöyek, HÜTF Kardiyoloji AD

10:50-11:30 Konferans: "Translasyonel Bilim için Hacettepe'de Neler Yapabiliriz?"
Prof. Dr. Turgay Dalkara, HÜ Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü

Hacettepe İç Hastalıkları Derneği

Toplum Sağlığı ve Toplumun Sağlık Bilincinin Arttırılması Programı

14:00-16:00 PANEL: Günümüzde Çeşitlenerek ve Artarak Büyüyen Sorun: Sigara, Elektronik Sigara ve Diğer Tütün Ürünleri (Bu Ürünlerin Sağlık Üzerine Etkileri ve Mücadele Yöntemleri)

Oturum Başkanları: **Gülay Sain Güven**, **Fuat Kalyoncu**

Sigara ve Tütün Ürünleri & Sigara Bırakma Yöntemleri - **Fuat Kalyoncu**

Sigaranın Kulak Burun Boğaz Sistemine Etkileri - **Ahmet Erim Pamuk**

Göğüs Hastalıkları Açısından Tütün ve Tütün Ürünlerinin Zararları
Fuat Kalyoncu

Sigara ve Kanser - **Mutlu Hayran**

Kalp-Damar Sağlığı ve Sigara - **Necla Özer**

Sigara Eklem ve Bel Romatizmasını da Kötü Etkilemektedir
Umut Kalyoncu

Sigaranın Mide Bağırsak Sistemine Etkileri - **Taylan Kav**

Sigaranın Endokrin (Hormonal) Sistemler ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri **Burçin Gönül İremli**

BİLİMSEL PROGRAM

24 Şubat 2023, Cuma

- 09:00-10:30 Sirozlu Hastada Multidisipliner Yaklaşım**
Oturum Başkanları: *Serap Arslan, Erkan Parlak*
Nedenleri, Semptom-Bulgular & Komplikasyonlar - *Bengi Öztürk*
Kimlere Girişimsel İşlemler Gerekli? Girişimsel İşlemler Nasıl Uygulanıyor?
Bora Peynircioğlu
Karaciğer Nakli Kimlere, Ne Zaman Düşünelim? - *Ahmet Bülent Doğrul*
- 10:30-11:00 Kahve Arası/Poster Turu**
Poster Turu Başkanları: *Mustafa Arıcı, Murat Özdede*
- 11:00-11:40 Dahiliyeciler için İnterstisiyel Akciğer Hastalığı**
Otkurum Başkanları: *Lütfü Çöplü, Şule Apraş Bilgen*
Semptom, Bulgular ve Tanı - *Oğuz Karcioğlu*
Radyoloji - *Meltem Gülsün Akpınar*
- 11:40-12:20 Romatolojik Hastalıkta İnterstisiyel Akciğer Hastalığı - Levent Kılıç, Mustafa Ekici**
Tedavi - *Oğuz Karcioğlu, Levent Kılıç*
- 12:20-13:00 UYDU SEMPOZYUMU**
Tip2DM'de Karşılanmamış İhtiyaçlar, T2DM
Yönetiminde SGLT2i'lerinin Yeri, Empa'nın
Metabolik Faydaları ve Kılavuz Önerileri - *Alper Gürlek*
Empa'nın HF Yönetimindeki Yeri, Kardiyovasküler Korumanın Önemi ve Kılavuz
Önerileri - *Necla Özer*
T2DM'de Renal Korumanın Önemi, Empa'nın Renal Faydaları ve SGT2i'lerinin
Kılavuz Önerileri - *Bülent Altun*
Soru-Cevap
- 13:00-13:30 Öğle Arası**
- 13:30-15:00 Multidisipliner Panel: Kronik Hastalıklarda Beslenme**
Oturum Başkanları *Tümay Sözen, Yunus Erdem*
Hastaların Nutrisyon Durumunun Değerlendirilmesi - *Meltem Halil*
Kronik Karaciğer Hastalıklarında Beslenme - *Onur Keskin*
Kronik Böbrek Hastalığında Beslenme - *Rahmi Yılmaz*
Diabetes Mellitus Hastalarının Beslenmesi - *Seda Hanife Oğuz Baykal*
Onkolojik Hastaların Beslenmesi - *Sercan Aksoy*
Yoğun Bakımdan Çıkan Hastalarda Beslenme - *Ebru Ortaç Ersoy*
- 15:00-15:30 Kahve Arası/Poster Turu**
Poster Turu Başkanı: *Mine Durusu Tanrıöver, Burçin Halaçlı*
- 15:30-17:00 Kanser Hastası Takibinde Dahiliyeci için Önemli Noktalar**
Oturum Başkanları: *İbrahim Güllü, İbrahim Barışta*
Vakalarla Onkolojik Aciller - *Serkan Akın*
Vakalarla Tedavi Yan Etkileri - *Neyran Kertmen*
Vakalarla Destek Tedaviler - *Ömer Dizdar*
- 17:00-17:15 Kısa Ara**
Oturum Başkanları: *Ömer Dizdar, Süleyman Nahit Şendur*
- 17:15-17:45 Böbrek Kistlerine Yaklaşım - Tolga Yıldırım**
- 17:45-18:30 Sözlü Bildiriler**



BİLİMSEL PROGRAM

25 Şubat 2023, Cumartesi

Oturum Başkanları: *Arzu Topeli İskit, Levent Şahiner*

09:00-09:45 Olgularla Kritik Hastanın Erken Tanınması - *Kıvanç Kaya*

09:45-10:30 Güncel Bilgiler Işığında Atriyal Fibrilasyonda Ritim Kontrolü
Cem Çöteli

10:30-11:00 Kahve Arası/Poster Turu

Poster Turu Başkanları: *Okan Bülent Yıldız, Levent Kılıç*

Oturum Başkanları: *Hakan Göker, Serhat Ünal*

11:00-11:40 Polistemi/Trombozitoza Yaklaşım - *Elifcan Aladağ Karakulak*

11:40-12:20 Poliklinikte Sık Görülen İnfeksiyonlar - *Ahmet Çağkan İnkaya*

12:20-13:30 Öğle Arası

13:30-15:00 Multidisipliner Panel: Diyabetik Ayak

Oturum Başkanları: *Miyase Bayraktar, Alper Gürlek*

Endokrinolojik Bakış Açısı - *Süleyman Nahit Şendur*

Enfeksiyon Hastalıkları Bakış Açısı - *Murat Akova*

Ortopedik Bakış Açısı - *Mazhar Tokgözoğlu*

15:00-15:30 Kahve Arası/Poster Turu

Poster Turu Başkanları: *İbrahim Haznedaroğlu, Zafer Arık*

Oturum Başkanları: *Mustafa Cankurtaran, Ümit Yavuz Malkan*

15:30-16:10 Olgularla Yaşlıda Deliryum Yönetimi: *Cafer Balcı, Serdar Ceylan*

16:10-16:50 Transfüzyon Çeşitleri ve Reaksiyonları - *Tülay Karaağaç Akyol*

16:50-17:20 Akılcı İlaç Oturumu

Olgularla Yaşlılarda Nöropsikiyatrik İlaç Kullanımı

Burcu Balam Doğu, Merve Oytun Güner

17:20-17:40 Dahiliyeci, Hastanın Tanısını Fizik Muayeneden Koyar!

Mine Durusu Tanrıöver, Nursel Çalık Başaran

Kapanış

BASIN BİLGİ NOTU
Hacettepe İç Hastalıkları Derneği
Toplum Sağlığı ve Toplumun Sağlık Bilincinin Arttırılması Programı
Multidisipliner Panel 2023

Günümüzde Çeşitlenerek ve Artarak Büyüyen Sorun:
Sigara, Elektronik Sigara ve Diğer Tütün Ürünleri
(Bu Ürünlerin Sağlık Üzerine Etkileri ve Mücadele Yöntemleri)
Oturum Başkanları: Prof. Dr. Gülay SAİN GÜVEN, Prof.Dr. A.Fuat KALYONCU

Sigara ve Tütün Ürünleri ile Bu Ürünlerin Göğüs Hastalıkları Açısından Zararları & Sigara Bırakma Yöntemleri

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerjik ve İmmünolojik Hastalıklar Bilim Dalı

Dünyadaki tütün ve tütün ürünleri nedenli yıllık ortalama 5,5- 6,5 milyon ölümün, 2030 yılında 6,8 milyona ulaşacağı hesaplanmaktadır. Tütün, başta KOAH ve akciğer kanseri olmak üzere birçok kanser ve damar hastalıkları nedenli durumların ana nedenidir.

Tütün endüstrisi, devletlerin çeşitli tütün mücadele programlarını devreye sokması ile yeni stratejilere yönelmiş ve yeni ürünler bulmuştur. Önce elektronik sigara piyasaya çıkmış, daha az zararlı ve sanki bir bırakma yöntemi gibi pazarlanarak neredeyse dünyada satılabilecek herkese satılmıştır. Elektronik sigarada nikotinin yanı sıra propilen glikol, gliserol gibi kimyasal maddeler, uçucu organik bileşenler ve ince partiküller bulunmakta ve ilgisini çekecek meyveli, tatlı, alkollü katkı maddeleri ile lezzetlendirilmektedir. 2019'da ABD'de e-sigara nedenli ölümler incelenmiş ve buna bağlı EVALI isimli yeni ve öldürücü bir akciğer hastalığı tanımlanmıştır. EVALI ani başlayan covid pnömonisi benzeri bir tabloyla solunum yetmezliğine sokup öldüren ciddi bir hastalıktır. Elektronik sigaranın da zararlarının anlaşılması üzerine bu kirli endüstri bu kez Isıtılmış Tütün Ürünlerini (Heated tobacco product –HTP); I quit ordinary smoking-IQOS, satış mottolarıyla piyasaya sürmüştür. Halen elektronik sigara ülkemizde 2013'ten beri yasak olmasına rağmen ne yazık ki her yerde rahatça ulaşılmaktadır. Özellikle Isıtılan Tütün Ürünleri cihazlarında tütünün yanı sıra esrarın da kullanılabilmesi ise ayrı bir tehdittir.

Sigara her yaştaki kişilere zararlıdır ama yaşlılarda bu zarar daha hızlı ve çok yönlüdür. Damarları daraltma, tıkama, kalp ritminin bozulması, bronşların daralması, beyne pıhtı atılması, ani ölüm ve kanser oluşumu ne yazık ki yaşlılarda daha sıktır. Yaşlı sigara içicilerinin en önemli sorunu; bırakmak için artık çok geç olduğu ve herhangi bir kazanım sağlamayacağı düşüncesidir. Ancak yapılan çalışmalar bu düşüncenin geçerli olmadığını göstermiştir. Sigarayı 65 yaşından sonra bırakan erkeklerde bile, sigara içmeyi devam edenlere göre yaşamın 1,4-2 yıl uzun olduğu, kadınlarda ise bu sürenin 2,7-3,7 yıl olduğu gösterilmiştir. Ölüm oranındaki azalma, erken dönemde bırakanlarda daha belirgindir. Yapılan araştırmalar 65 yaş üstünden sigarayı bırakanların %40'ının sağlık nedenleriyle bu kararı aldığını göstermektedir. Sigara bırakma kampanyaları, aile içi rol model olma ve biraz da sosyal baskı da önemlidir. Her muayenede doktorun sigarayı bırakma tavsiyesinin büyük önemi vardır. Doktorların özellikle sigara ile ilişkili rahatsızlığı olanlara hastalık-sigara ilişkisini açıklaması ve günümüzde neredeyse 5 dakikaya inen devlet hastanesi muayenelerinde bu konunun konuşulması imkansızdır. Halbuki her yaşta insan motive edildiğinde, sigarayı bırakabilir. Sigara bırakma amaçlı uygulanan tedaviler, yaşlılarda da gayet etkilidir.

Son on yıldır ülkemizde artık eskisi gibi yoğun bir tütün mücadelesi yapılmadığı görülmektedir. Her yer nargile kafe dolmuştur ve her yerde açık tütün satılmaktadır. Yeni açıklanan OECD raporuna göre Türkiye'de tütün tüketimi dünyada üst sıralara çıkmıştır. Ülkemizde yeniden tütün ve tütün ürünleri ile mücadelenin önemsenmesi ve bu konuda farkındalığın arttırılmasının önemli olduğunu düşünüyorum.

Sigaranın Kulak Burun Boğaz Sistemi Üzerine Etkileri

Uzm. Dr. A. Erim PAMUK

KBB Anabilim Dalı

Sigara, bulaşıcı olmayan hastalıkların ve önlenbilir ölümlerin ülkemizdeki başlıca nedenidir. Gelişmiş ülkelerde sigara tüketiminin belirgin azalmasına rağmen, ülkemiz ve bazı gelişmekte olan ülkelerde ne yazık ki bu azalma gözlenmemektedir. Türkiye 15 yaş üzeri nüfusta %28 sigara tüketimi oranıyla OECD ülkeleri arasında 1. sırada yer almaktadır. Sigara ve tütün ürünlerinin tüm vücutta zararlı etkileri bilinmektedir. Kulak burun boğaz sistemi ise dış ortamdan vücuda giren havanın ilk karşılaştığı bölge olup her türlü yabancı tanecik, duman ve hastalık yapıcı mikropların ilk temas ettiği yer olması açısından önem arz etmektedir. Burun ve boğaz yolumuzda vücudumuzu bu zararlı dış etkenlerden koruyan hücreler ve organlar bulunmaktadır.

Yutma, konuşma ve nefes alma gibi hayati işlevlerimizi burun ve boğaz yollarında bulunan yapı ve organlarımız sayesinde sağlarız. Burun bölgesinin nefes alma, alınan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi, yabancı partikül ve mikropların filtrelenmesi, koku alma ve konuşma sesinin rezonansına katkıda bulunulması gibi görevleri vardır. Boğaz bölgesi ise ağız boşluğu, gırtlak ve yutak gibi bölgeleri içine alır ve yabancı partiküllerin filtrelenmesi, tat alma, konuşma, yutma ve alınan havanın soluk borusu ve akciğerlere iletilmesi görevlerini üstlenmektedir.

Sigaranın kulak burun boğaz sistemine olan etkilerini kabaca iki grupta inceleyebiliriz. İlki sigara dumanının iritan etkisi ve içerisindeki zararlı bileşiklerin hücrelerdeki inflamasyon (yangı) reaksiyonlarını tetiklemesi ve bunun sonucunda görülen enfeksiyonlardır. İkincisi ve görece daha önemlisi ise ciddi bir sağlık sorunu oluşturan baş boyun kanserleridir. Sigara özellikle burun ve solunum yolundaki tüylü hücrelere zarar vererek sinüzit, farenjit, tonsillit, rinit gibi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Aynı zamanda koku sinir hücrelerine hasar vererek koku bozuklukları da yapabilmektedir. Bozulan ağız, diş ve diş eti hijyeni nedeniyle diş ve diş eti enfeksiyonları ve ağız kokusu yaygın olarak görülür. Sigara özellikle yemek borusu üst kısmındaki kapatıcı sfinkteri gevşeterek mide asidinin boğaza kaçması olarak tanımlanan reflü şikayetini artırır.

Sigara, içerisindeki 4000'ini aşkın zararlı kimyasal bileşik nedeniyle kanser oluşturuca etkiye sahiptir. Ne kadar uzun süre ve miktarda içilirse kanser oluşturuca etki o kadar artmaktadır. Kulak burun boğaz bölgesini ilgilendiren baş boyun kanserlerinin en önemli risk faktörünü tütün ve tütün ürünleri tüketimi oluşturmaktadır. Baş boyun kanserleri dünyada 7. en sık görülen kanser türü olup ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Gelişmiş ülkelerde sigara nedeniyle görülen baş boyun kanseri sıklığı oldukça azalmıştır ancak ülkemizde hala bu risk yüksektir. Çoğunlukla erkeklerde görülen gırtlak kanserinin en önemli nedeni sigaradır. Bunun yanında her iki cinsiyette de görülen ağız boşluğu, bademcik ve yutak kanserleri de sigara ile ilişkili tümörlerdendir. Alkolle birlikte sigara kullanımı kanser riskini daha da artırmaktadır. Hastaların %60'ı ileri evrede başvurmaktadır ve bu durum sağkalımı etkilemektedir. 10 yıllık sağkalım oranları evre ve alt tipe göre değişmekle birlikte %20-60 arasındadır. Sağkalımı sağlanan hastaların, geçirilen ameliyatlara ve alınan kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine bağlı hayat kalitesinde ciddi düşüşler gözlenebilmektedir.

Sigaranın bırakılması sonrası oluşan kanser oluşturuca zararlı etkinin geçmesi bir anda olmamakta, yıllar içerisinde bu risk azalmaktadır. Baş boyun kanseri tanısı sonrası sigara içilmeye devam edilmesi ise hastalık sağkalımını ciddi oranda azaltmakta ve nüklere neden olmaktadır. Bu nedenle kulak burun boğaz sistemi üzerine ciddi olumsuz etkileri olan sigaranın bırakılması hem baş boyun bölgesinin sağlığı hem de genel vücut sağlığı için çok önemlidir.

Sigara ve Kanser

Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Prevatif Onkoloji Anabilim Dalı

Bugün yine 20 binin üzerinde insan öldü tüm dünyada. Sigara içtikleri için... Neredeyse 3 bin kişi de yine bugün kendileri değil ama sevdikleri, birlikte yaşadıkları insanlar yanlarında sigara içtikleri için öldüler.

Yirmi bin insan ölmesinin nasıl baş edilemez bir acı, tarif edilemez bir yıkım oluşunu afetler sırasında daha net görüyoruz. Sahiden de afetlerin gerçekleştiği yerde, coğrafi bir yakınlık içinde birçok insanın bir arada aynı anda ölümüne ya da yaşama ihtimallerinin kalmamasına şahit olunması olağanüstü derecede dikkat çekici olmaktadır. Aynı boyuttaki facialar, süreye yayılan ya da aynı anda olsa da çok geniş bir coğrafi alana yayılan ölümlerin varlığında gereken dikkati çekememektedir.

Bugün biz şunu biliyoruz ki deprem basitçe yasaklanınca hiç olmayan bir şey olsa deprem yasaklanırdı. Aile bireylerinin herhangi birinde görüldüğünde tüm ailede benzer boyutta yıkım yaratan kanser hastalığını da yasaklamak mümkün değildir. Ne var ki, aslında yasaklanabileceği halde kullanımda olan tütün ürünleri, küresel olarak kabul edilemez bir boyutta can kaybına yol açmaktadır.

Tamamen yasaklanamayan ürünleri en azından kontrol altında tutabilme amacını ifade edecek şekilde, Tütün Kontrolü ifadesi ve çalışmaları da yine küresel boyutta benimsenerek sürdürülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (WHO FCTC) yürürlüğe girdiği 2005 yılından itibaren Birleşmiş Milletler tarihin en hızlı ve geniş çapta benimsenen anlaşmalardan biri haline gelmiştir. Bu amaçla uygulamaya konulan MPOWER önlemleri aktif olarak uygulandığı ülkelerde, sigara kullanımında hızlı düşüşler oluşturmuş, ancak maalesef bu sürekliliğin sağlanamadığı durumda tekrar kullanımda artışlar gözlenmiştir. Ülkemizde de bu şekilde bir seyir görülmektedir.

Sosyal medya kullanımları da dahil hiç durmayan sigara endüstrisinin özellikle de gelişmekte olan ülkelerdeki yoğun aktiviteleri sonucu, önlemler önemsenmediğinde ortaya çıkan kullanımdaki tekrar artışlar, ilgili hastalıklarda da yeniden yükselmelere neden olmuştur. Bu hastalıklardan biri de kanserdir. Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalarak önce buldukları organda onun fonksiyonunu bozacak şekilde çoğalması, sonra, komşu dokulara, ya da daha uzaktaki organlara yayılarak tüm vücudu etkilemesi ile kendini gösteren hastalıktır. Dünyada sigara içenlerde kalp damar hastalıklarının ardından en çok kayba neden olan ikinci sıradaki hastalık grubudur. Kanserden korunmak için yapılması gerekenler ise oldukça yalın ve uygulanabilir aktivitelerdir. Mevcut bilimsel kanıtlara göre kansere karşı alınabilecek bu önlemler Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu tarafından Tablo-1'deki gibi özetlenmektedir.

Tablo 1. Kansere Karşı Avrupa Kodu – Kanser riskinizi azaltmanın 12 yolu

1. Sigara içmeyin. Hiçbir bir tütün ürünü kullanmayın.
2. Evinizde sigara içmeyin. Tütünsüz işyeri politikalarını destekleyin.
3. Sağlıklı vücut kilosunda olmak için harekete geçin.
4. Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olun. Oturarak geçirdiğiniz zamanı sınırlandırın.
5. Sağlıklı beslenin:
 - Tahıl, bakliyat, sebze ve meyveyi bol tüketin.
 - Yüksek kalorili yiyecekleri sınırlandırın (yüksek şekerli ve yağlı yiyecekler), şekerli içeceklerden kaçının.
 - İşlenmiş et ürünlerinden uzak durun; kırmızı eti sınırlı tüketin, çok tuzlu yiyeceklerden uzak durun.
6. Eğer alkol kullanıyorsanız, kullanımınızı sınırlandırın. Kanserden korunmak için alkol kullanmamalısınız.
7. Özellikle çocukları aşırı güneşten uzak tutun. Güneş koruyucu kullanın. Solaryum kullanmayın.
8. İşyerlerinde, sağlık ve güvenlik kurallarına uyarak kansere yol açan maddelerden kendinizi koruyun.
9. Evinizde yüksek radon seviyelerinden kaynaklı radyasyona maruz kalmadığınızdan emin olun. Yüksek radon seviyesini düşürmek için önlemler alın.
10. Kadınlar için:
 - Emzirmek annenin kanser riskini azaltmaktadır. Bebeğinizi emzirin.
 - Hormon tedavileri kanser riskini arttırmaktadır. Hormon kullanımını sınırlandırın.
11. Çocuklarınızın aşılarını yaptırın:
 - Hepatit B aşısı (yenidoğanlarda).
 - İnsan papillomavirus aşısı (HPV) (kızlarda).
12. Ulusal Kanser taramaları kapsamında taramalarınızı yaptırın:
 - Bağırsak kanseri (erkek ve kadınlarda)
 - Meme kanseri (kadınlarda)
 - Rahim ağzı kanseri (serviks kanseri) (kadınlarda).

Görüldüğü gibi tüm dünyanın hemfikir olduğu kanserden korunma önerileri çok temel önerilerdir. Mesajlar nettir. Hiçbir şekilde markalaştırılabilir, ticari olarak suistimal edilebilecek, bir kişinin veya bir grubun üzerinden prim yapabileceği teknikleri ya da önerileri içermemektedir. Bunların dışındaki rant amaçlı birçok yanlış öneri, gerçek önerilerin önüne geçmekte, korunmak isteyen kişilerin kanser riskini azaltmadığından faydasızlık üzerinden büyük bir sağlık riski oluşturmaktadır.

Bu önlemlerin ilk iki sırasına aktif ve pasif sigara içiciliğine karşı olduğu hemen dikkati çekmektedir. Sigara içmenin bir kader olmadığı, doğru tekniklerle verilen sigara bırakma yardımları ile oldukça yüksek başarı oranları göz önüne alındığında, kararlı bir bırakma girişimi ile bireylerin hayatlarının en önemli başarılarından birini yüksek olasılıkla gerçekleştirebilecekleri unutulmamalıdır.

Kalp-Damar Sağlığı ve Sigara **Prof. Dr. Necla ÖZER** **Kardiyoloji Anabilim Dalı**

Sigara ülkemiz için çok önemli bir sağlık sorunudur. Türk toplumunun yaklaşık üçte biri, erkeklerin ise yaklaşık yarıya yakını sigara kullanmaktadır. Bu kadar sık tüketilen sigara bulaşıcı olmayan hastalıkların ve önlenemez ölümlerin en önemli nedenidir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında en önemli ölüm nedeni ise kalp ve damar hastalıklarıdır. Kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin yaklaşık olarak %11,4'ünün sigaraya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tüketilen sigara miktarı ile kalp hastalıkları arasındaki ilişki lineer bir ilişki değildir. Çok az sigara içmek bile kalp hastalığı riskini artırmaktadır. Mesela; günde 1 adet sigara içenler, günde 20 sigara içenlerin neredeyse yarısı kadar risk altındadır. Günde bir adet sigara içilmesi bile kalp damarlarında ani spazma (büzülmeye) veya pıhtı oluşumuna bağlı olarak miyokard enfarktüsüne neden olabilmektedir. Pasif içicilikte kardiyovasküler olaylarda %25-30 luk artışa neden olmaktadır.

Sigara; endotelial fonksiyonlarındaki bozulma, kalp hızında artış, oksijen ihtiyacının artması ve oksijen sunumunun bozulması, inflamasyon, pıhtı oluşumu, lipid metabolizmasındaki bozukluklar (özellikle HDL kolesterol düzeyinin azalması) gibi pek çok mekanizmaya bağlı olarak kalp damar hastalığı riskini artırmaktadır.

Sigarayla ilişkili olan akut (ani gelişen) kardiyovasküler olaylar; miyokard enfarktüsü (kalp krizi), inme ve ani kardiyak ölümdür. Ülkemizde genç miyokard enfarktüsleri tüm Avrupa'ya göre daha fazladır ve bunun en önemli nedeni de sigara tüketimidir. 50 yaşın altında kalp krizi geçirenlerin yaklaşık yarısı sigara içmektedir. Sigara içenlerde gelişen akut miyokard enfarktüslerinde pıhtı yükü daha fazla ve koroner damarlarda aterosklerotik tutulum genel olarak daha azdır. Sigara içenlerde sağ koroner arterde tıkanma daha sık görülür. Sigara içenlerde bypass veya stentten sonra yeniden daralma ve tekrarlayan miyokard enfarktüsü de daha sıktır. Ayrıca sigara tüketimi kalp hastalıklarında pıhtı oluşumunu azaltmak için kullanılan antiplatelet ilaçların koruyucu etkilerini de azaltır.

Sigaranın pek çok kronik (uzun dönem) etkileri kalp damarları yanısıra beyin, boyun, aorta ve periferik arter gibi tüm atar damar yapılarında aterosklerotik süreci hızlandırmasıyla ilişkilidir. Sigara atriyal fibrillasyon ve ventrikül aritmileri gibi kalpteki ritim sorunlarını tetikler, artmış ventrikül aritmileri de ani kardiyak ölümden en önemli nedenidir. Hipertansif kalp hastalıkları ve böbrek hastalıkları da sigarayla ilişkilidir.

Kalp damar hastalıklarının önlenmesi, oluşuktan sonra da ilerlemesinin azaltılması için sigaranın bırakılması çok önemlidir. Sigaranın bırakılmasından sonra kardiyovasküler fayda 1-2 yıl içinde başlar. Yaklaşık 15 yıl sonra da risk sigara içmeyenlere benzer hale gelebilir.

Sigara kalp damar hastalıkları için önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden birisi olduğu için sağlık politikalarıyla sigara tüketiminin azaltılmasına yönelik pek çok önlemler alınmaya çalışılmaktadır. Ülkemizde 1980 yılından beri alınan önlemlerle sigara tüketiminde azalma olsa da bu konudaki mücadele programlarına devam edilmesi oldukça önemlidir.

Sigara Eklem ve Bel Romatizmasını da Kötü Etkilemektedir **Prof. Dr. Umut KALYONCU** **İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı**

En sık iki inflamatuvar (iltihaplı) romatizmal hastalık romatoid artrit (eklem romatizması) ve spondiloartritlerdir (bel-omurga romatizması). Bu iki hastalıkla sigara içimi arasındaki ilişki şu şekilde özetlenebilir;

- i. Romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesi (ağrı gibi) ve fonksiyon kaybı (günlük işlerini yerine getirme, örneğin kavanoz kapağı açma, arabaya binme gibi) sigara içiminden etkilenmektedir. Sigara içen romatoid artrit hastalarında hastalığın kontrol altına girmesi yaklaşık 2.5 kat daha az olmaktadır. Romatoid artrit hastalarında fonksiyonel durum, radyolojik olarak kötüleşme de sigara içen hastalarda daha kötüdür.
- ii. Bazı çalışmalar, hepsi değil, sigara içme miktarıyla (örneğin 10 yıldan daha uzun süre 1 paket sigara içen hastalar gibi) hastanın fonksiyonel kötülüğü arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir.
- iii. Kadın romatoid artrit hastalarında pasif sigara içiciliğinin de hastalığın daha aktif seyretmesine katkısı olduğu gösterilmiştir.

- iv. Romatoid artrit sadece eklemleri tutan bir hastalık değildir. Aynı zamanda kalp-damar rahatsızlıkları (kalp krizi gibi) riskinde de hastalığın kendisi anlamlı artışa neden olmaktadır. Bu durum sigara içen romatoid artrit hastalarında katlanarak artmaktadır.
- v. Romatoid artrit hastalarında KOAH gibi akciğer hastalıkları daha sıktır. Özellikle sigara içen romatoid artrit hastalarında KOAH gelişim riski yaklaşık 5 kat daha fazla olmaktadır.
- vi. Spondiloartrit (bel-omurga romatizması) hastalarında da hastalık aktivitesi (bel-omurga ağrısı), fonksiyonel durum ve radyolojik tutulum ciddiyeti sigara içenlerde daha kötüdür. Bu durum özellikle erkek spondiloartrit hastalarında daha belirgindir.
- vii. Spondiloartrit hastalarında radyolojik tutulum aynı zamanda omurganın tutulumu ve kemikleşme ile doğrudan ilgili olması nedeniyle, sigara içicilerinde ciddi tutulum (örneğin omurga şekil değişikliği gibi) daha sık olmaktadır.
- viii. 20 yıldan daha uzun süre hastalığı olan spondiloartrit hastalarında omurgada radyolojik kırık sigara içenlerde daha sıktır (%30'a karşı %10-15)

Sonuç olarak hem romatoid artrit hem de spondiloartrit hastalarında sigara içilmesi (pasif sigara içiciliği dahil) hastalığın daha aktif olmasına, tedavi cevabının daha az olmasına katkıda bulunmaktadır. Bu hastalar günlük işlerini yerine getirmekte daha fazla zorlanmaktadır. Hastalık ileri dönemde de daha ağır seyretmektedir. Özellikle romatoid artrit hastalarında eklem dışı alanlarda (kalp, akciğer gibi) da sigara ek olumsuz katkıda bulunmaktadır. Her ne kadar sigaranın bırakılmasının bu kötü gidişatı geri döndürdüğüne dair yeterince kanıt olmasa da, sigara içiciliğinin romatizmal hastalık yüküne olumsuz katkısı su götürmez bir gerçektir. Bu nedenle sigara ile temas içerisinde olan tüm hastaların sigarayı bırakması konusunda yöreklendirilmesi romatizmal açıdan da oldukça değerlidir.

Sigaranın Endokrin ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

Uzm.Dr. Burçin GÖNÜL İREMLİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Sigara ve diğer tütün ürünleri birçok organın ve sistemin işleyişini olumsuz yönde etkiler; vücudumuzda hormonlar aracılığıyla fonksiyonlarını gerçekleştiren endokrinoloji ve metabolizma ile ilişkili sistemler de buna dahildir.

Ülkemizde ve tüm dünyada ölümlerin en sık nedeni kalp ve damar hastalıklarıdır. Bir bireyin diyabetinin olması kalp ve damar hastalıklarına yakalanmasını kolaylaştırır. İşte sigara kullanımı ya da sigara dumanına maruziyet bireylerin diyabet riskini arttırarak kalp ve damar sağlığını dolaylı olarak da kötü etkiler. Sigara içen bireylerin %50'si kalp ve damar hastalıklarına yakalanmaktadır. Ayrıca bu bireylerin önceden herhangi bir belirti olmadan inme, ölümcül kalp krizi ve kalp yetmezliğinden ölme riski de içmeyenlere göre iki kat fazladır. Sigaranın bırakılması bu olumsuz sonuçlarda iyileşmeyi sağlayacaktır.

Sigara kullanımı tiroid hormonlarının yapımından ve salgılanmasından sorumlu olan tiroid bezinde de hasarlar ortaya çıkarır. Sigara kullanan bireylerde tiroid bezinin fazla çalıştığı hastalıklar (tirotoksikoz) daha sık görülür. Ayrıca sigara kullanıyor olmak bu hastalıkların tedavi edilmesini ve kontrol altına alınmasını zorlaştırır. Özellikle tirotoksikozda görülebilen tiroide bağlı göz hastalığı hastalarda kalıcı görme kaybına, kalıcı bakış kısıtlılığına neden olabilmektedir. Sigara kullanmaya devam eden bireylerde bu hastalıkların nüks etme olasılığı artar. Dolayısıyla tiroid bezi hastalıkları gelişmemesi için eğer hastalık geliştirse hastalığın hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi için sigara kullanılmamalıdır; kullanılıyor ise derhal bırakılmalıdır.

Sigaranın üreme sisteminde de kısırlık, erken menopoz, yumurta ve sperm kalitesinde bozulma gibi olumsuz etkileri vardır. Sigara içen erkeklerin ve kadınların cinsel sağlığı kötü etkilenir. Cinsel ilişkiyi başlatmada ve sürdürmede sorunlar yaşarlar. Gebelik ve anne karnındaki bebek üzerine de olumsuz etkileri bilinmektedir. Sigara içen gebelerde erken doğum, erken plasenta ayrılması, yüksek kan basıncı görülürken; bebekte ise gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, doğumsal organ kusurları görülmektedir. Sigara içen annenin çocuğunda da ilerleyen dönemde allerjik hastalıklar, astım, kalp ve damar hastalıklarına yatkınlık, kolesterol yüksekliği, çocukluk çağı şişmanlığı gibi hastalıklar görülebilmektedir.

Sigara içimi kemik kaybı üzerine de bağımsız bir risk faktörüdür. Hem doğrudan kemik hücrelerini öldürerek, hem de dolaylı olarak kadınlarda kadınlık hormonu (östrojen), erkeklerde ise erkeklik hormonu (testosteron) etkinliğini bozar. Kemik sağlığı için elzem bir vitamin olan D vitamini düzeyini ve etkinliğini azaltması kemikteki olumsuz etkilerinden bir diğeridir. Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre belirgin olarak kemik kitlesi daha düşüktür. Toplam kemik kitlesinde düşüklük ileride bireyin hareket kabiliyetini bozacak, başka birinin yardımına bağımlı hale getirecek ciddi kalça ve omurga kırıklarına neden olabilir. Sigaranın bırakılması ise malesef bu sonuçları tam olarak geri döndürmemektedir. Dolayısıyla sigaraya hiç başlanmamalıdır. Başlanmışsa dahi ivedilikle kesilmelidir.



KONUŞMA
METİNLERİ

SİROZLU HASTADA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM NEDENLERİ, SEMPTOM-BULGULAR VE KOMPLİKASYONLAR

Bengi Öztürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Tanım ve etyoloji

Siroz her tür kronik karaciğer hastalığının son evresinde meydana gelen, hepatik yapının distorsiyonu ve rejenerasyon nodülleri ile karakterize, ileri evre progresif hepatik fibrozis gelişmiş olduğu anlamına gelen klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular eşliğinde teşhis edilen bir klinik tanıdır. Karaciğer hastalıkları kronik hepatik inflamasyona veya kolestaza yol açarak siroza ilerleyebilir. En sık siroza yol açan hastalıklar; kronik viral hepatitler (C ve B), alkolik karaciğer hastalığı, ve non-alkolik steatohepatittir. Daha az sıklıkla siroza yol açan nedenler arasında ise; otoimmün hepatit, hemokromatozis, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, sekonder biliyer siroz, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, granülamatöz karaciğer hastalıkları, glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, polikistik karaciğer hastalığı, idiyopatik portal fibrozis, Çölyak hastalığı, ilaçlar (izoniyazid, metotreksat gibi), enfeksiyonlar (bruselloz, sifiliz ve ekinokokkozis gibi), sağ kalp yetmezliği, herediter hemorajik telanjyektazi, veno-oklüzif hastalık sayılabilir (1, 2).

Klinik tipleri, semptom ve bulgular

Siroz, kompanse ve dekompanse olmak üzere iki klinik tipte görülür. Sirozda semptom ve bulgular ise kliniğin kompanse veya dekompanse olup olmadığına göre değişir. Bir başka deyişle sirozda karaciğer yetmezliğinin şiddeti ve portal hipertansiyonun derecesi semptom ve klinik bulgularla yakın ilişkilidir. Kompense sirotik hastalar asemptomatik olabileceği gibi; iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı, çabuk yorulma, güçsüzlük, hazımsızlık ve epigastrik dolgunluk gibi dispeptik yakınmalar ve nedeni belli olmayan subfebril ateş gibi non-spesifik semptomlarla da prezente olabilir. Dekompense sirozun temel bulguları ve klinik prezentasyonu ise assit, sarılık, hepatik ensefalopati ve gastro-intestinal hemorajidir. Bununla birlikte dekompanse sirotik hastalarda spontan burun ve diş eti kanamaları, pretibial ödem ve idrar renginde koyulaşma (kola renkli idrar), kaşıntı, ciddi kas krampları, kadınlarda menstruasyon düzensizlikleri, libido kaybı, infertilite, impotans da görülebilir.

Siroz birden fazla sistemi etkileyen bir klinik olması nedeniyle pek çok fizik muayene bulgusu mevcuttur. Sirotik hastaların kan basıncı ölçümleri normalden daha düşük olma eğilimindedir. Cilt ve ekstremitelerde bulguları arasında; sarılık, spider anjioma, strialar, palmar eritem, çomak parmak, beyaz tırnak, hipertrofik osteoartropati, Dupuytren kontraktürü, tenar/hipotenar atrofi, müküller atrofi, ekstremitelerde kas hacminde azalma (örümcek adam görünümü), pretibial ödem vardır. Hepatosplenomegali, çaput medusa, Cruveilhier-Baumgarten üfürümü, umbilikal ve inguinal herni, assit sirozun abdomen muayene bulgularındandır. Hepatik ensefalopati ve asteriksiz nörolojik bulgulardır. Genitoüriner ve endokrinolojik bulgular arasında testiküler atrofi, hipogonadizm, erkeklerde kıllanmanın azalması, jinekoma, sayılabilir. Baş-boyun sisteminde görülen patolojik bulgular ise başlıca parotis gland hipertrofisi ve fetor hepaticusdur.

Laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkikler

Siroz hastalarında sıklıkla tespit edilen laboratuvar anomaliler; bilirubin, aminotransferazlar, alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) enzimlerinde yükselme, protrombin zamanında uzama, hiponatremi, hipoalbuminemi, trombositopeni, anemi ve poliklonal hipergammaglobulinemidir. ALP genelde normalin üst sınırından 2-3 kattan daha az yüksek bulunur. Daha yüksek ALP değerleri; primer sklerozan kolanjit veya primer biliyer kolanjit gibi altta yatan kolestatik karaciğer hastalıklarını akla getirmelidir. GGT değerleri alkolik karaciğer hastalıklarında diğer nedenlere oranla daha yüksek seviyelerde seyredir. Tüm sirotik olgularda nonspesifik olarak poliklonal gammopati görülebildiği gibi altta yatan primer biliyer kolanjitte tipik olarak IgM ve otoimmün hepatitte ise IgG yüksekliği de saptanabilir. Özellikle Hepatit C, non-alkolik steatohepatit ve hemokromatozise sekonder gelişmiş sirotik hastalarda daha sıklıkla karşılaşılmak üzere sirotik hastalarda yaklaşık olarak %15-30 oranında diyabetes mellitus saptanmaktadır; serum glukoz seviyesi ve HbA1c değerinde yükseklik de diğer laboratuvar anomalilerindedir (3, 4).

Siroz tanımı ve takibinde sıklıkla faydalanılan radyolojik tetkikler arasında ultrasonografik ve doppler ultrasonografik inceleme, transient elastografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans elastografi sayılabilir. Siroz tanısında altın standart karaciğer biyopsisi olmakla birlikte tanıya çoğunlukla klinik, laboratuvar bulgular ve radyolojik tetkiklerden yararlanılarak ulaşılmaktadır. Hastanın tedavi yaklaşımını değiştirmeyecekse veya Wilson hastalığı, herediter hemokromatozis, otoimmün hepatit gibi spesifik etyolojiye yönelik aydınlatma ihtiyacı yoksa çoğu zaman tanı amaçlı karaciğer biyopsisine gerek duyulmamaktadır. Tüm bu

tetkiklere ilave olarak hepatik fibrozisi belirlemek ve belirgin ve ileri fibrozisi (F2-F4) olan hastaları diğerlerinden (F0-F1) ayırt etmek amacıyla günümüzde noninvaziv olarak bazı serolojik testler, oran ve hesaplamalardan sıklıkla yararlanılmakta ve siroz tanısını predikte etmekte faydalı olmaktadır (5). En sık kullanılanları, APRI skoru (AST to platelet ratio index); AST/ALT oranı, Fibrotest, Fibrosure, Hepascore' dur; özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve HCV hastalarında kullanımı tercih edilmektedir. Fibrotest ve Fibrosure; alfa-2-makroglobulin, alfa-2-globulin (haptoglobulin), gammaglobulin, apolipoprotein A1, GGT ve total bilirubin parametreleri ve yaş ile cinsiyet; Hepascore ise total bilirubin, GGT, hyaluronik asit, alfa-2-makroglobulin ve yaş ile cinsiyeti kapsayan bir değerlendirme içerir.

Klinik seyir ve prognoz

Sirozun klinik seyri asemptomatik kompanse faz ile asit, kanama, ensefalopati ve sarılık bulguları ile karakterize semptomatik dekompanse faza progresyon şeklinde olmaktadır. Dekompanse faz geliştiğinde karaciğer nakil ihtiyacı veya ölüm ile sonuçlanma hızlı bir şekilde gelişmektedir (6). Medyan sağkalım oranı asemptomatik kompanse sirozda 12 yıl iken, semptomatik dekompanse sirozda 2 yıldır. Kompense sirozu olan hastaların yılda yaklaşık %5-7'si semptomatik dekompanse faza progrese olmaktadır (7). Dekompanse sirotik hastalık multisistemik bir sağlık sorunudur, dekompanse faza geçildiği anda çoklu organ yetmezlik ve sistemik disfonksiyonlar bir arada görülebilir(8).

Sirozun evrelemesi için Child-Pugh skorlama sistemi ve son dönem karaciğer hastalığı için MELD (Model forend-stage liver disease) ve MELD-Na skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Child-Pugh skorlama sisteminde değerlendirilen parametreler arasında ensefalopati durumu, asit varlığı, serum bilirubin değeri, albümin değeri ve INR değeri vardır. MELD-Na skorlama sisteminde yer alan parametreler; serum bilirubin değeri, serum kreatinin değeri, INR ve serum Na değeridir (9).

Komplikasyonlar

Sirozda prognozu ve mortaliteyi belirleyen en önemli unsur komplikasyon gelişimidir. Sirozun komplikasyonlarının gelişiminde en belirleyici olan iki temel kliniği portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetmezliktir. Sirozun en önemli komplikasyonlarından portal hipertansiyonla ilişkili olanları gastro-özofageal varis kanaması, portal hipertansif gastropati, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, hepatorenal sendrom, hepatik hidrotoraks, sirotik kardiyomiyopati, splenomegali/ hipersplenizm, asit/refrakter asit ve asit ilişkili spontan bakteriyel peritonittir. Hepatik ensefalopati tablosu ise hem portal hipertansiyon hem de hepatosellüler yetmezlik tabloları ile ilişkili bulunmuştur. Malnütrisyon ve siroz ilişkili immün yetmezlikler sirotik hastalarda önemli sağlık sorunlarına yol açan komplikasyonlar olarak karşımıza çıkar. Hepatosellüler karsinoma ise mortaliteyi belirleyen önemli komplikasyonlardandır. Bu komplikasyonlardan herhangi birinin varlığı dekompanse siroz varlığına işaret eder. Birçok faktör sirozlu hastada dekompanzasyon gelişimini predispoze edebilir. Dekompanzasyon için en önemli risk faktörleri; kanama, enfeksiyon, alkol alımı, ilaçlar, dehidratasyon ve konstipasyondur (10, 11). Sirozlu hastalarda dekompanzasyon geliştiğinde karaciğer nakil adayları olarak değerlendirilmelidir.

Varis kanaması

Hastalar hematemez ve/veya melena ile prezente olur. Varis kanaması yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Geçmişte tek bir varisiyel hemorojide mortalite oranı %30 civarındayken modern endoskopik tekniklerin de gelişimi ile birlikte bir aylık mortalite oranı %15-20 civarına düşmüştür (12)

Varis kanaması tedavisinde primer profilaksi ve kanama öyküsü olan hastada tekrar kanamayı önleme yaklaşımları mevcuttur. Primer profilaksiste beta-bloker tedavisi (non-propranolol, karvedilol) ve endoskopik band ligasyonu uygulanır. Akut kanamada endoskopik band ligasyonu, endoskopik skleroterapi, Sengstaken-Blakemore tüpü ve vazokonstriktör ajanlar (somatostatin, oktreotid) tedavi seçenekleridir. Tekrarlayan ve durmayan kanamalarda ise TIPSS (transjugular intrahepatic porto-systemic shunt), BRTO (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) gibi girişimsel radyoloji yöntemlerinden yararlanılabilir.

Hepatosellüler karsinoma (HCC)

Mortaliteyi belirleyen en önemli komplikasyonlarından biridir. Hastalar her 6 ayda bir AFP ve abdomen ultrasonografi ile takip edilmelidir. Evreleme ve Child-Pugh sınıflaması göz önünde bulundurularak tedavi planı yapılır. Uygun hastalarda cerrahi birincil tedavi seçeneğidir. Ekstrahepatik metastazı olmayanlarda karaciğer nakli açısından değerlendirme önerilir. Cerrahi için uygun olmayan fakat karaciğere sınırlı hastalıkta TAKE (trans-arteriyel kemo-embolizasyon), TARE (trans-arteriyel radyo-embolizasyon), RF (radyo-frekans) ablasyon veya microwave ablasyon tedavi seçenekleridir. Metastatik hastalıkta ise hedefe yönelik ajanlar (sorafenib ve lenvatinib) ve immünoterapi tercih edilmektedir.

Spontan bakteriyel peritonit (SBP)

Assitli hastada, ateş, karın ağrısı, mental statusta değişme gibi klinik bulgular varlığında akla mutlaka SBP gelmelidir. Assit sıvısından alınan kültürde üreme gösterilmesi ve daha hızlı olarak da assit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının ≥ 250 hücre/microL olması ile

tanı doğrulanır. SBP gelişim riski asit kontrolü ile azalır. Hastaların optimum düzeyde diürezi sağlanmalıdır. Selülit ve sistit gibi lokalize enfeksiyonların erken tanı ve agresif tedavisi ile bakteriyemi gelişiminin önüne geçilebileceği için SBP gelişimini de önlemek mümkün olabilmektedir. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı artmış SBP gelişim riski ile ilişkili olduğundan kullanımı dikkatle yapılmalıdır. Beta-bloker kullanan hastalarda prognoz olumsuz etkilendiğinden mümkünse kesilmelidir. Tedavide 3. Grup sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim), florokinolonlar (siprofloksasin) ve karbapenemler (imipenem, ertapenem, meropenem) tercih edilmelidir.

Hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopatinin subklinik formdan hepatik komaya kadar değişkenlik gösteren 5 evresi mevcuttur. Erken evre kolaylıkla gözden kaçabileceği için hastalar düzenli olarak hepatik ensefalopati gelişimi açısından değerlendirilmelidir. Hepatik ensefalopatiyi presipite eden faktörlerin başlıcaları arasında ilaçlar (sedatifler), alkol, artmış amonyak üretimi (diyetle alım, gastrointestinal kanama, enfeksiyonlar, hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları, konstipasyon, metabolik alkaloz), dehidratasyon (bulantı-kusma, ishal, kanama, diüretik kullanımı, geniş volümlü parasentez), portosistemik şantlar, portal ven trombozu, hepatik ven trombozu ve HCC sayılabilir.

Hepatorenal sendrom

Karaciğer hastalarında renal patoloji olmadan gelişen fonksiyonel renal yetmezlik tablosudur. İleri derecede karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon kliniğine eşlik eden progresif serum kreatinin yüksekliği, plazma volüm genişleticilere yanıt vermeyen oligüri ve azalmış idrar sodyum ekskresyonu ile birlikte şok, enfeksiyon, sıvı kaybı, nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü, belirgin proteinüri ve bilinen renal patolojinin olmaması ve normal idrar sedimenti olması ile karakterize, hızlı müdahale ve yakın takip gerektiren, mortalitesi yüksek bir klinik durumdur.

Hepatopulmoner sendrom

Portal hipertansiyon ve karaciğer hastalarında pulmoner dilatasyonlarla ilişkili olarak pulmoner gaz değişim anomalisi olarak tanımlanmaktadır. Arteriyel hipoksi PaO₂ < 80 mmHg ve alveolo-arteriyel oksijen farkı > 15 mmHg'dir.

Portopulmoner hipertansiyon

Portal hipertansiyonu olan hastada pulmoner arter hipertansiyonun gelişmesi durumudur. Non-sirotik portal hipertansiyon vakalarında da gelişebilir.

Referanslar:

1. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
2. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756-62.
3. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):119-25.
4. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19(3):616-27.
5. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807-20.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
7. Bernardi M, Caraceni P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(12):753-64.
8. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272-84.
9. Vittal A, Ghany MG. WHO Guidelines for Prevention, Care and Treatment of Individuals Infected with HBV: A US Perspective. *Clin Liver Dis*. 2019;23(3):417-32.
10. Liao WC, Hou MC, Chang CJ, Lee FY, Lin HC, Lee SD. Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):96-103.
11. Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):819-36, vii.
12. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612.

DAHİLİYECİLER İÇİN İNTERSTİSİYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Oğuz Karcıoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Semptom, Bulgular ve Tanı

Giriş

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) benzer klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik bulgularla karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Eskiden bu yana yaklaşık 200 hastalığın dahil edildiği bu hastalık grubunda tanıya ulaşmak, sınıflandırmak ve tedaviyi planlamak zor olmuştur. Özellikle idiyopatik interstisyel pnömonilerin tanısının dışlama yoluyla konulması sınıflandırmayı hem zorlaştırmakta hem de elzem hale getirmektedir. Tanısal testlerin etkin ve doğru sırayla kullanılması ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi amacıyla son dönemde yeni bir sınıflama kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre hastalıklar bilinen bir neden bağlı olanlar, granüloamatöz hastalıklar, idiyopatik interstisyel pnömoniler ve diğer olarak 4 gruba ayrılmıştır. Bu sunumda İAH'nda öykü, semptom, bulgular ve tanısal yöntemler tartışılacaktır.

Öykü

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısında en önemli ve ilk aşama detaylı bir anamnez alınmasıdır. Ayırıcı tanıda çok geniş bir hastalık grubu yer aldığından anamnezdeki her bir bilgi doğru tanı için kritik öneme sahiptir. Anamnezde en önemli bilgilerden birisi hastanın yaşıdır. Kronik maruziyete bağlı pnömokonyozlar, asbestoz ve idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkarken; sarkoidoz gibi granüloamatöz hastalıklar, lenfanjioleiomyomatozis (LAM) ve bağ dokusu hastalığına bağlı akciğer tutulumları orta yaş grubunu ilgilendirir. Bir diğer önemli parametre ise cinsiyettir. Sarkoidoz, skleroderma ve myopatilere bağlı akciğer tutulumları, LAM kadınlarda daha sık görülürken; romatoid artrit (RA) akciğer tutulumu ve IPF'de erkek hakimiyeti söz konusudur.

Meslek ve yaşanılan çevre İAH tanısında kritik öneme sahiptir. Çevresel asbest temasının olduğu bir bölgede yaşayan hastada asbestoz gelişebilecekken, maden işçilerinde pnömokonyoz, kaynakçılarda inorganik toz maruziyetine bağlı fibrozis, kot taşlama işçilerinde silikozis gelişebilir. Yaşanılan çevre ve meslek dışında kişilerin hobileri de önemlidir. Güvercin besleyen ya da yakınında beslenmesi nedeniyle tüylerine maruz kalan kişilerde hipersensitivite pnömonisi gelişebileceği unutulmamalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalıklarının birçoğunda sigara ve diğer tütün ürünlerine maruziyet söz konusudur. İdiyopatik pulmoner fibroziste ise en önemli risk faktörlerinden birisidir. İnterstisyel akciğer hastalığı bulguları nedeniyle araştırılan kişilerde sigaranın yanı sıra intravenöz ya da inhalasyon yoluyla kullanılan diğer maddeler de ayrıca sorgulanmalıdır.

Semptomların süresi İAH tanısında yol gösterici bir diğer parametredir. Fibrozis ile giden İAH'nda sinsi ve giderek kötüleşen nefes darlığı ön planda iken; akut interstisyel pnömoni ve ilaca bağlı İAH'nda akut-subakut bir süreç gözlenir.

Altta yatan kalp yetmezliği, immünsüpresyon gibi durumlar ayırıcı tanıyı zorlaştırabileceği gibi; amiadoron, bleomisin, nivolumab gibi farklı ajanlar da kendileri İAH' a neden olabilir.

Semptomlar

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde semptomlar kadar bu semptomların şiddeti, süresi, ilerleyici vasıfta olup olması da önemlidir. Bu parametreler benzer semptomları paylaşan bu hastalık grubunda ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir.

En sık görülen semptom olan dispne genellikle ilerleyici vasıftadır. İlk zamanlar sadece zorlu eforla ortaya çıkan dispne söz konusu iken, zamanla dinlenir pozisyonda dahi dispne görülebilir. Yavaş ilerleyen dispnesi olan bir hastada gelişen ani artış alevlenme ile ilgili olabileceği gibi, pnömotoraks gibi komplikasyonlara ya da myokard enfarktüsü gibi ekstrapulmoner nedenlere bağlı olabilir.

Sık görülen semptomlardan bir diğeri ise öksürüktür. Tipik olarak kuru vasıfta öksürük söz konusudur. Hastalar konuşmakla (özellikle telefonla konuşurken), soğukla tetiklenen öksürükten şikayetçidir. Reflü özellikle IPF başta olmak üzere birçok hastalıkla eşlik eden öksürük nedeni olabilir.

Göğüs ağrısı, hemoptizi, hırıltılı solunum gibi diğer pulmoner semptomlar İAH'nda sık görülmezler ve görülmeleri pnömotoraks, kanser gibi komplikasyonları akla getirmelidir.

Tanıda pulmoner semptomlardan daha yol gösterici olanlar ise sistemik semptomlardır. Eklemelerde şişlik, kas ağrıları, halsizlik, ateş, parmaklarda yaralar, kuru ağız ve göz semptomları ayırıcı tanıda son derece yönlendiricidir.

Bulgular

İnterstisyel akciğer hastalığında fizik muayenenin en önemli bileşenleri inspeksiyon ve oskültasyondur. İnspeksiyonda hastanın siyanozunun olup olmadığı, ağız ve göz kuruluğunun olup olmadığı, cilt ve dudaklarda skleroz bulguları, eklemlerde hareket kısıtlılığı, clubbing, eritama nodozum, varsa ciltte fibromlar ayırt edilebilir.

Oskültasyonda tipik dinleme bulgusu velcro raller'dir. Hastalıkların büyük bölümünde bulgular bazal ve posterior bölgelerden başlayıp zamanla tüm akciğere yayılır. Farklı olarak parankim utulumunun olduğu ileri evre sarkoidozda yaygın bir tutulum söz konusudur. Traksiyon bronşiektazisinin varlığında inspiyum sonunsa inspiratuar squeak duyulabilir. Ronküs ve wheezing İAH'de sık görülen muayene bulguları değildir ve saptanmaları halinde diğer tanıları akla getirmelidir.

Tanı

Daha önce de belirtildiği gibi İAH tanısı son derece zordur ve anamnez ve fizik muayeneden elde edilen verilerin tetkiklerle birlikte değerlendirilmesi ile tanıya ulaşılabilir. Şüpheli hastada istenmesi gereken testlerin başında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları gelmektedir. Romatolojik hastalık taraması için her hastadan romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrullenmiş peptit (CCP) istenmelidir. Diğer testler ise klinik şüphe halinde istenmelidir. Sanılanın aksine sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) ve angiotensin-converting enzim (ACE) İAH ayırıcı tanısında çok fazla yol gösterici değildir. Bu tetkiklerin tanısı koyulmuş hastanın tedavi takibinde kullanılması daha yerinde olacaktır.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında spirometri genellikle restriktif paterndedir. Eşlik eden havayolu hastalığı hastalığı olan kişilerde mikst patern görülebilir. Karbonmonoksit difüzyonu (DLCO) azalmıştır. Solunum fonksiyon testleri İAH tanı ve özellikle de takibinde önemli olmakla birlikte, ayırıcı tanıda çok fazla yol göstermeyebilir. Spirometri ile uyumsuz DLCO düşüklüğü eşlik eden pulmoner hipertansiyon açısından uyarıcı olmalıdır.

Bronkoskopi İAH tanısında sıklıkla kullanılan bir diğer tanısal araçtır. Havayollarında saptanan patolojilerden alınan biyopsiler akciğer kanseri gibi ayırıcı tanıda bulunan diğer hastalıkların tanısını sağlarken; bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transbronşiyal kriyobiopsi(TBKB) İAH tanısında kullanılmaktadır. BAL sıvısından yapılan hücre sayımı eozinofilik (eozinofilik granülatöz polianjitis, ilaç ilişkili İAH), lenfositik (hipersensitivite pnömonisi), nötrofilik (IPF) olmasına göre tanıyı yönlendirebilir. Aynı zamanda bu sıvıdan çalışılacak kültürler enfeksiyöz nedenlerin ekartasyonu için önemlidir. Bronkoalveolar lavaj sıvısının tanısal olmadığı durumlarda TBKB ya da cerrahi biyopsi (TTB) işlemleri yapılabilir. Cerrahi biyopsi örneklenen dokunun büyük olması avantajına sahip olmakla birlikte, işlem sonrası %10'a varan FVC kaybına neden olması nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir. Son yıllarda daha az komplikasyona neden olması ve tanıya belirgin katkı yapması nedeniyle TBKB daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

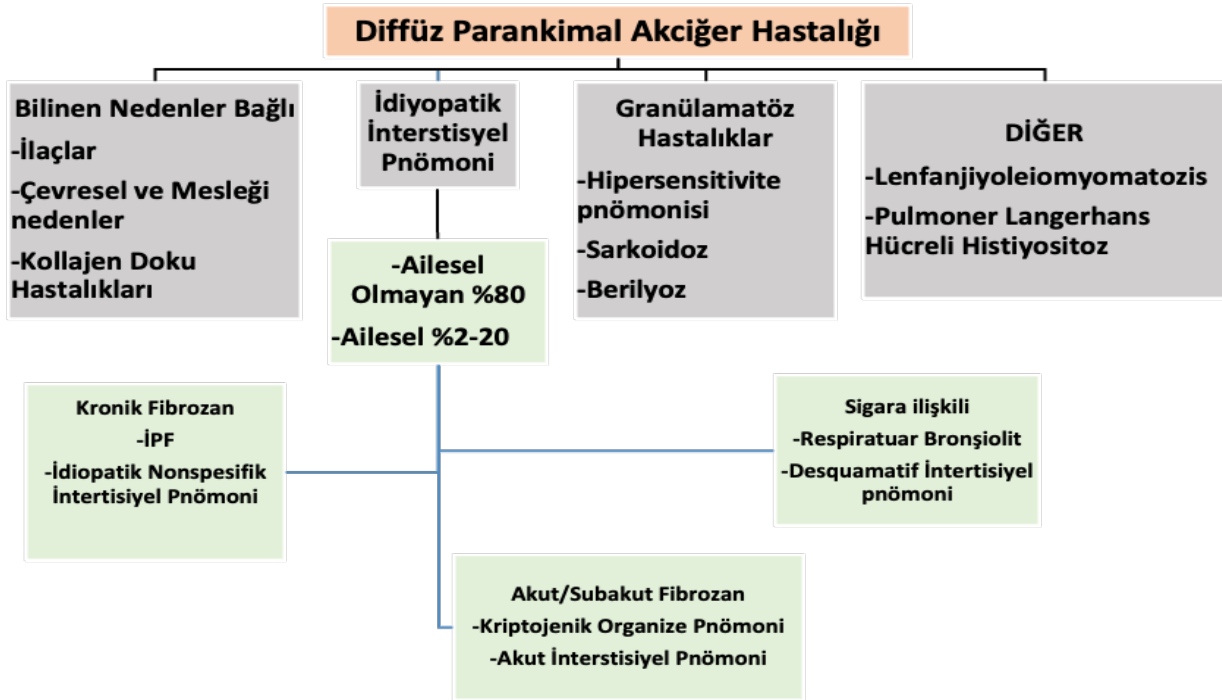
İnce kesitli ve çoklu dedektörlü bilgisayarlı tomografilerin kullanıma girmesiyle akciğer tomografisi çoğu zaman biyopsiye gerek kalmadan tanı koyulmasını sağlamaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında radyolojik görüntüleme ayrıca anlatılacaktır.

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA İNTERSTİSİYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Mustafa Ekici, Levent Kılıç

Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

İnterstisyel akciğer hastalıkları olarak adlandırılan diffüz parankimal akciğer hastalıkları benzer klinik, radyografik, fizyolojik veya patolojik özellikleri nedeniyle birlikte sınıflandırılan heterojen bir hastalık grubudur. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, bilinen nedenlere bağlı olanlar ve idiyopatik olanlar olarak ikiye ayrılabilir. Tedavi seçenekleri ve prognoz İAH'nin tipleri arasında farklılık gösterir. Bu nedenle doğru tanının belirlenmesi önemlidir.[1] İAH'nin ve romatolojik hastalıklara bağlı İAH'nin insidansı sırasıyla farklı coğrafi konum, araştırma yöntemleri, genetik faktörler, mesleki ve çevresel etmenlere bağlı olarak 4,6-70,1/100.000 ve 2,4-13,1/100.000 arasında değişmektedir. İAH'nin prevalansı ise 6,3-98/100.000'dir. [2] Ülkemizde ise İAH insidansı 25,8/100.000 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada olguların %37'si sarkoidoz, %20'si idiyopatik pulmoner fibrozis ve %9,2'si romatizmal hastalığı bağlı İAH'dır (%4,3 romatoid artrit, %3,2 sistemik sklerozis, %0,9 sjögren sendromu, %0,4 sistemik lupus eritematozus, %0,3 dermatomyozit-polimiyozit). [3]



İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) ilerleyici doğası, tedaviye değişken yanıtı ve kötü prognozu nedeniyle romatizmal hastalığı olan hastaların tedavisinde büyük bir zorluk teşkil eder. Skleroderma (sistemik skleroz [SSc]), romatoid artrit (RA), dermatomyozit-polimiyozit, mikst bağ dokusu hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu ile ilişkili olabilir. İAH bu hastalıkların seyrinde ortaya çıkabileceği gibi, İAH saptanan hastalarda etyoloji araştırılırken spesifik bir romatolojik hastalık saptanabilir. SSc'nin %70-80'inde, miyozitlerin %30'unda, RA'luların %5-20'sinde, Sjögrenlilerin %10'unda ve SLE'lilerin %5'inde İAH mevcuttur.[4] Prognozu idiyopatik pulmoner fibrozunkine (İPF) benzeyen olağan interstisyel pnömoni (ÜİP) paterni dışında, romatizmal hastalıkla ilişkili İAH'nin prognozu İPF'lere göre daha iyi olma eğilimindedir.[5]

PATOGENEZ, PATOLOJİK ve RADYOLOJİK BULGULAR

Patogenezdeki en önemli unsur alveolar epitel hasarıdır. Tip 1 pnömositlerde hasarlanma ve apoptoz sonucu alveolar kök hücreler aktive olur. Bunun sonucunda Tip 2 pnömositler reaktif olarak artar. Bu artan tip 2 pnömositlerden yoğun fibrojenik büyüme faktörleri (TGF-beta, PDGF gibi) salgılanır. Bu faktörler miyofibroblastların birikimine ve fazla miktarda ekstraselüler matriks proteini sentezlenmesine neden olur. Fazla sentezlenen matriks alveolar çatıyı yıkar ve gaz alışverişini bozar. Fibrojeniz sürecine yerel fibroblastların

yanında aktive olan perivasküler peirisitler, dolaşımdaki fibroblastlar ve damar endotel hücreleri de mezenkimal transformasyon ile miyofibroblastlara dönüşerek katkıda bulunurlar.[6, 7]

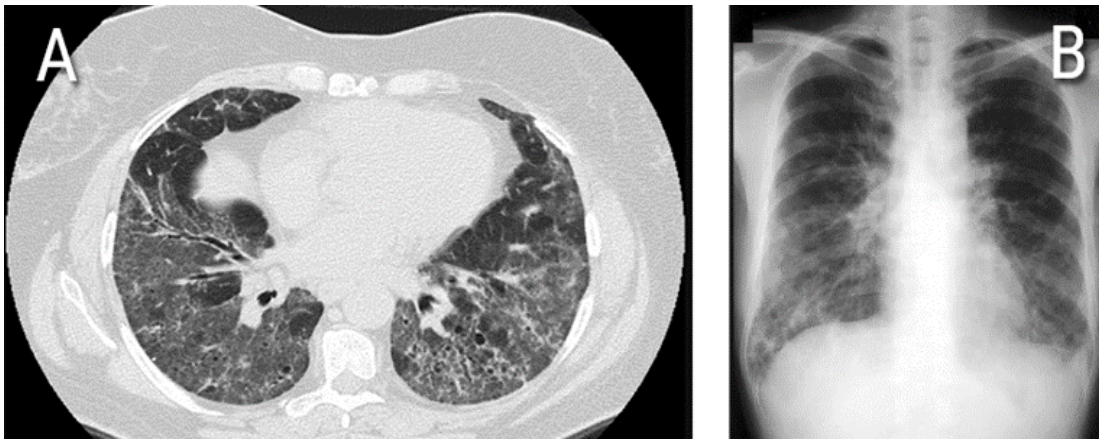
Romatizmal hastalıklarla ilişkili en yaygın İAH tipleri, spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSİP) ve olağan interstisyel pnömoni (UİP) iken daha az sıklıkla lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), kriptojenik organize pnömoni (OP) gelir. Aşağıdaki tabloda romatolojik hastalıklardaki İAH tipleri, İAH ile ilişki sıklıkları ve akciğer parankim dışı tutulum sıklıkları özetlenmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Romatizmal Hastalıklar ve Akciğer Tutulumu

	IAH	IAH paterni	NSIP/UIP	Havayolu	Plevra	Kas
RA	++	UIP>NSIP>OP=DAD	+ /++++	++++	+++	-
SSc	+++++	NSIP>>>UIP	++++/+	-/+	-/+	-
PM/DM	++++	NSIP=OP>DAD>UIP	++++/+	-/+	-	++
SS	++	NSIP>LIP>OP=UIP=DAD	++/+	+++++	-/+	-/+
SLE	+	NSIP>DAD=LIP=OP=UIP	++/+	-/+	++++	+
Vaskulit	+	UIP> NSIP	+++ /+	+++	+	-/+

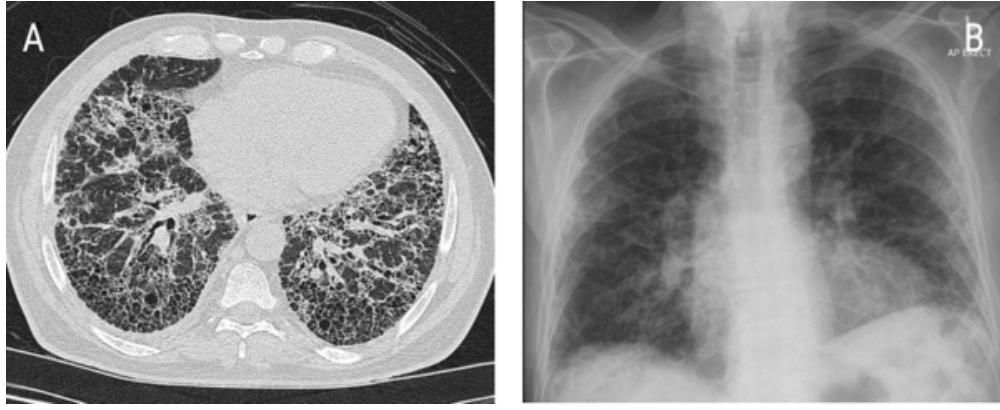
UIP: usual (olağan) interstisyel pnömoni, NSİP: non spesifik interstisyel pnömoni, OP: organize pnömoni, DAD: diffüz alveolar hasar, LİP: lenfositik interstisyel pnömoni RA: romatoid artrit, SSc: Sistemik sklerozis, PM: polimiyozit DM: dermatomiyozit, SS: sjögren sendromu, SLE: sistemik lupus eritematozus

NSİP romatolojik hastalıklarda en sık görülen İAH paternidir. Alveolar septalar inflamasyon ve fibrozis nedenli genişlemiştir. Hücrel ve fibrotik olmak üzere iki ana alt tipi mevcuttur. Hücrel olanda lenfositik ve plazmositik inflamasyon mevcutken fibrotik olan homojen ve lezyonun tüm alanlarında aynı yaşta fibrozis mevcuttur. Tipik radyolojik görüntüsü subplevral alanın korunduğu buzlu cam opasiteleri, retiküler dansiteler, bronkovasküler duvar kalınlaşması ve fibrotik tipte olan traksiyon bronşektazileridir. Bu tipte bal peteği görünümü olmaz.[5]



Şekil 1: NSİP Toraks BT (A) ve postero-anterior akciğer grafi (B) görünümü.

Usual (olağan) interstisyel pnömoni İPF'nin özgül patolojik paterni olması yanında RA'lı hastalarda en sık görülen paternidir. Fibrozis subplevral ve paraseptal yerleşimlidir. Non fibrotik parankim ile keskin sınırları vardır. Farklı yaşlarda fibrozis aynı anda bulunur. Subplevral yerleşimli bal peteği görünümü ve traksiyon bronşektazileri UİP için patognomoniktir. RA'da UİP'nin varlığı diğer histopatolojik modellerden daha kötü bir prognoza işaret eder.[5, 8]



Şekil 2: ÜİP Toraks BT (A) ve postero-anterior akciğer grafi (B) görünümü.

Organize Pnömoni (OP) distal bronşiol, respiratuar bronşiol, alveolar kanal ve alveol duvarının tutulduğu İAH paternidir. Birincil hasar alveol duvarındadır. Tomografideki (BT) klasik bulgusu ters halo işaretidir. Yamasal buzlu cam opasiteleri ve nodüler görünüm de olabilir.[5]

LİP peribronkovasküler lenfoid foliküllere artmış lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. BT’de alt lob baskın buzlu cam opasiteleri, sentrilobüler nodüller ve interstisyel kalınlaşma sıklıkla görülür.[5]

DAD, yeni veya önceden akciğer hastalığı olan hastalarda ortaya çıkabilir. Akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) görülene benzer şekilde, patolojide hiyalin membranların gelişimi ve BT’de konsolidasyon ile bilateral yamalı buzlu cam opasiteleri dikkat çekicidir.[5]

KLİNİK

Kronik kuru öksürük ve nefes darlığı (özellikle efor dispnesi) romatolojik hastalıklara bağlı İAH’ın genellikle ilk başvuru yakınmasıdır. Diffüz alveolar hemorajide, lenfanjiyoleyomiyomatozda, tüberoz sklerozda ve granümatöz vaskülitlerde kanlı balgam (hemoptizi) olabilir. Göğüs ağrısı ise İAH da nadir bir bulgudur. Ayrıca hastalar spesifik bağ doku hastalığı semptomları açısından da sorgulanmalıdır. [1]

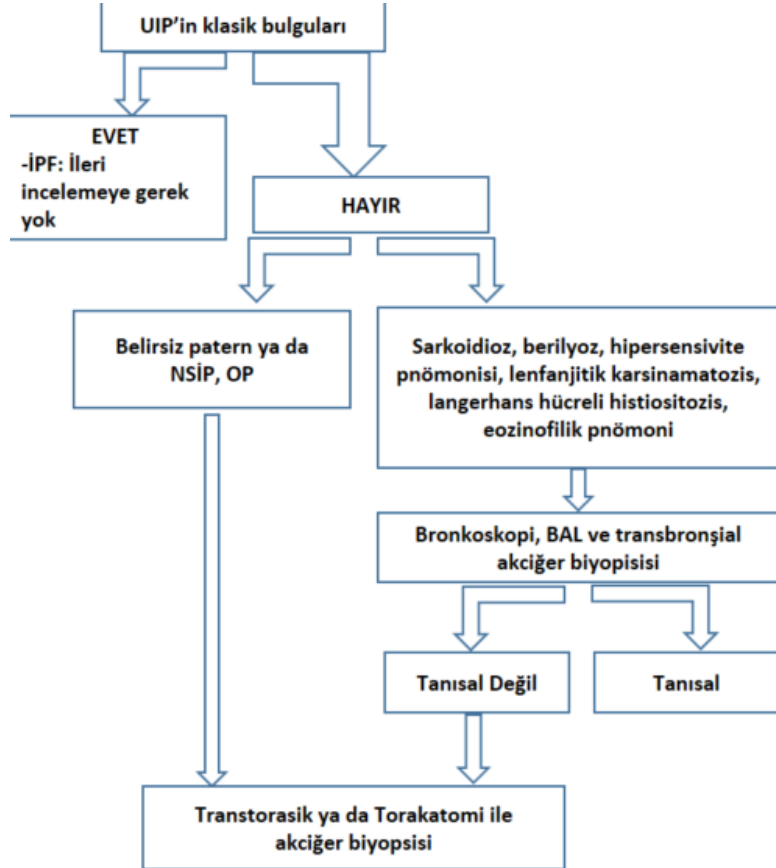
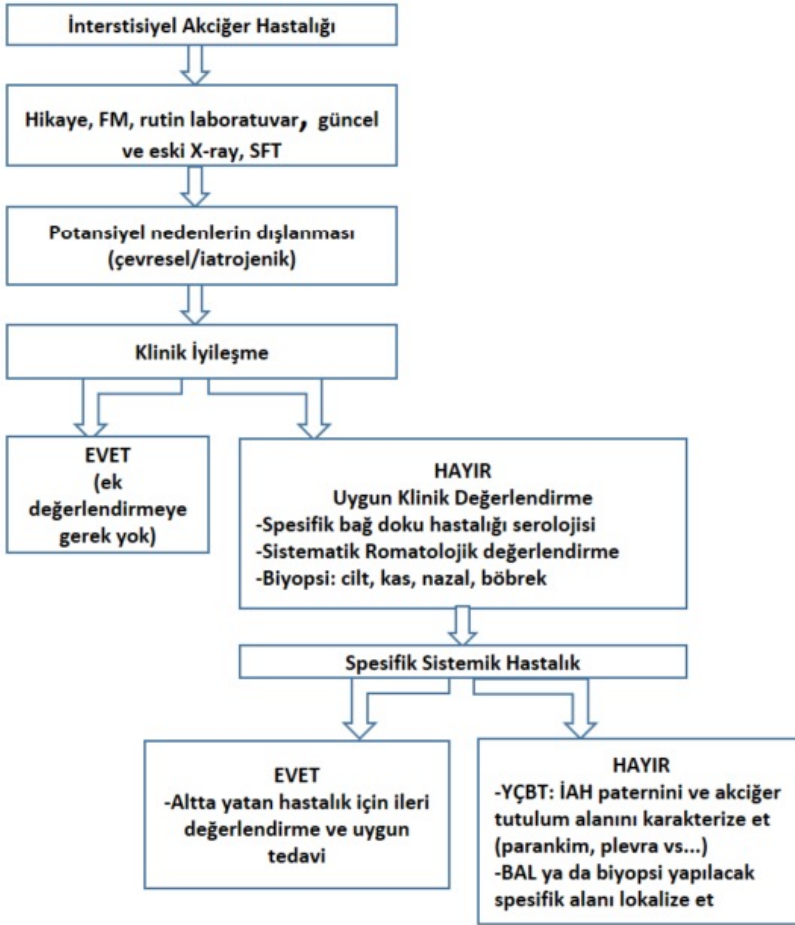
TANISAL YAKLAŞIM

Bağ dokusu hastalıklarında sistemik muayenenin parçası olan akciğer muayenesi hastayı değerlendirmede önemli adımlardan biridir. İAH’ın en karakteristik muayene bulgusu bibaziler velcro rallerdir. Radyografik anormallik yokken bile saptanabilir. İAH da kalp muayenesi normal olmakla birlikte geç evrelerde kor pulmonale gelişimi sonrası 2. Kalp sesinin şiddetlenmesi ve sağ kalp yetmezliği bulguları izlenebilir. Özellikle idiyopatik pulmoner fibrozisin geç evrelerinde çomak parmak (clubbing) bir diğer muayene bulgusudur. Aynı zamanda İAH saptanan hastalar altta yatabilecek romatolojik hastalıkların fizik muayene bulguları açısından da değerlendirilmelidirler.[1]

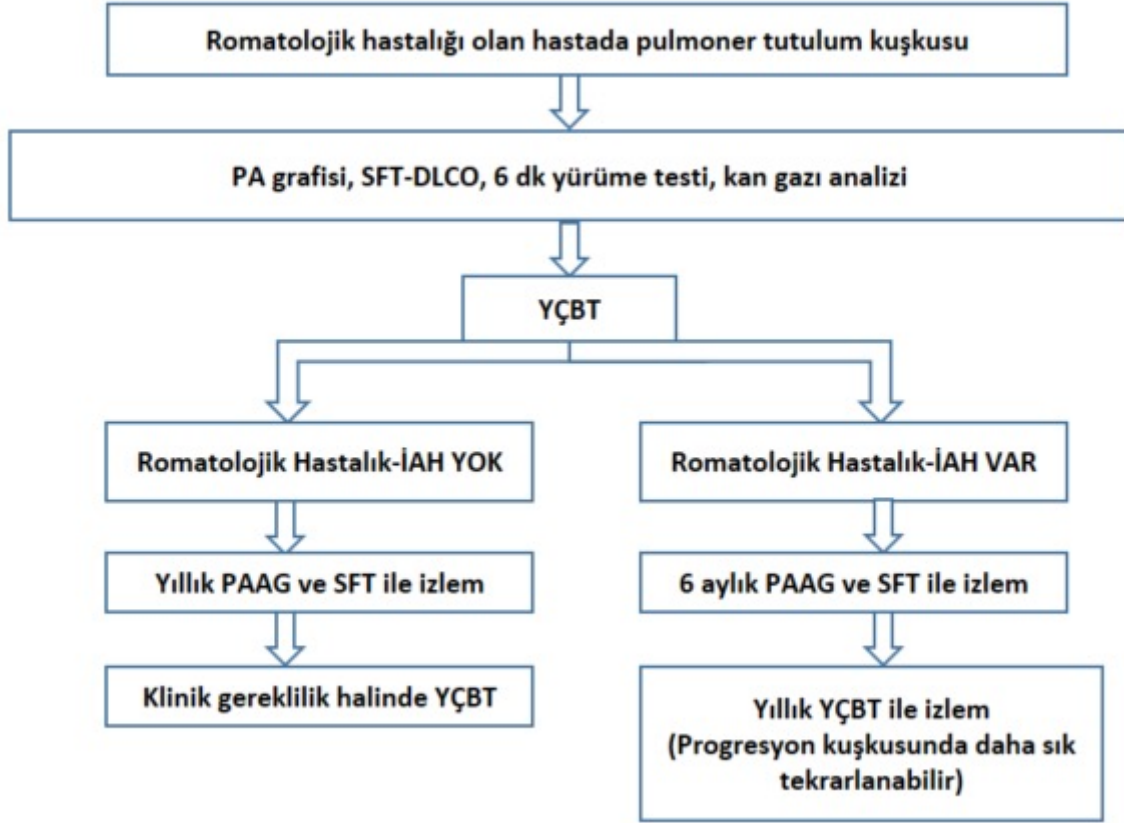
Radyoloji: Direk grafi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) kullanılan radyolojik görüntüleme araçlarıdır. Direk grafının İAH saptama duyarlılığı yaklaşık %40’dır. Direk grafide en sık görülen bulgular retiküler ve daha az sıklıkla nodüler infiltrasyonlardır. YÇBT ise direk grafiye göre oldukça hassas ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir.[9]

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): Tanıda, hastalığın yaygınlığı, prognoz tayini, izlemde ve tedavi yanıtının değerlendirmesinde oldukça yaygın olarak kullanılır. Radyolojik değişiklikler başlamadan önce bile SFT’de değişiklikler saptanabilir. Akciğer hacimlerinden önce difüzyon kapasitesinin azalması tipiktir. (DLCO<%80) SFT de temel saptanan bozukluk restriksiyondur. Zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) azalmıştır fakat bu azalma orantılı olduğundan FEV1/FVC normal ya da artmış bulunur.[10]

Yardımcı Çalışmalar: Bronkoalveolar lavaj enfeksiyon ekartasyonu için yapılabilir. Tek başına tanısal faydası kısıtlıdır. Görüntüleme yöntemlerinde çoğu kez İAH tutulum paterni karakterize edilebildiğinden artık tanı da çok şüpheli durum olmadıkça akciğer biyopsisi de önerilmemektedir. İAH’lı hastalar pulmoner hipertansiyon riskine sahip olduklarından transtorasik ekokardiyogram ile belli periyotlarda değerlendirilmeleri ve gerekirse sağ kalp kataterizasyonu yapılmasında yarar vardır. 6 dakika yürüme testi fonksiyonel değerlendirme ve izlemde faydalıdır. Son zamanlarda artan kanıtlar gastroözefagial reflünün ve buna bağlı sessiz aspirasyonların İAH’ın gelişmesinde ve alevlenmesinde risk faktörü olması nedeniyle İAH’ı olan ya da İAH riski olan bağ doku hastalıklarında araştırılması ve saptanırsa tedavi edilmesi yönündedir.[5]



Şekil 3: İAH tanısı sonrası etiyoloji araştırması için algoritma



Şekil 4: Romatolojik hastalığı bulunan hastada pulmoner tutulum şüphesinde yapılacaklar için algoritma

Sistemik skleroz:

Skleroderma da İAH prevalansı %80-90 arasında değişmektedir. Klinik anlamlı İAH ise hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. Diffüz tutulumda sınırlı tipe göre daha yaygın İAH görülür. İAH genellikle hastalığın ilk 5 yılı içinde gelişir. Afrika kökenli Amerikalılarda, yüksek cilt skoruna sahip hastalarda ve anti topoizomeraz antikoru pozitif olanlarda daha ağır seyredir. Cilt tutulumu olmayan sklerodermalarda da İAH görülebilir. Bu durum sine skleroderma olarak adlandırılır. Yaygın SSC'de İAH'nin morbiditesinin ve progresyonunun çoğu ilk 4 ila 5 yıl içinde olur. Görülen baskın patolojik patern fibrotik NSİP'dir, ardından UIP gelir; nadiren COP ve DAD görülebilir.

SSc'de İAH varlığı ile ilişkili risk faktörleri	SSC'de İAH progresyonu ile ilişkili risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkek cinsiyet ▪ Afrikan/Amerikan ırk ▪ Uzun süreli hastalık ▪ Yaygın cilt tutulumu ▪ Kapillaroskopi bulguları ▪ Pulmoner hipertansiyon ▪ Digital ülser ▪ Anti-Sc170 (+) ▪ Anti-PML-Sc1 ▪ AntiRo52 ▪ Anti th/To ▪ Anti kardiyolipin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkek cinsiyet ▪ İleri yaşta ortaya çıkan hastalık ▪ Sigara kullanımı ▪ Digital ülser, renal hastalık ▪ Artrit ▪ Pulmoner hipertansiyon ▪ Progresif Cilt/ kardiyak ▪ UIP, HRCT yaygınlığı, FVC/DLCO düşüşü ▪ Akut faz yanıtı

İnflamatuvar Miyozitler:

Miyozitlerin %60-80'inde İAH görülür. NSİP, UIP, OP ve akut interstisyel pnömoni en sık görülen paternlerdir. Özellikle anti sentetaz sendromunda daha fazla iken malignite ilişkili miyozitlerde daha azdır. Miyozit tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilir. Mevcut

olan kas güçsüzlüğü dispne semptomunun daha şiddetli hissedilmesine neden olabilir. İAH tanısı konulup muayenesinde proksimal kas güçsüzlüğü, cilt bulguları ve kapilleroskopik bulguları olan hastalarda miyozit tanısı akla getirilmelidir. Anti sentetaz sendromu miyozit, İAH, reynaud fenomeni, eroziv olmayan artrit, ateş ve tamirci elinden (mechanistic hand) komponentlerinden oluşur. Bu sendromda Jo-1 (histidyl-transfer RNA [tRNA] sentetaz), PL-12, PL-7 gibi amino açıl t RNA sentetazlara karşı antikolar gelişir. Anti MDA-5, Anti SRP ve anti Pm Scl pozitifliği de İAH ile ilişkilidir. Özellikle Anti MDA-5 pozitifliğinde hızlı ilerleyen İAH karakteristik bir bulgudur. Bu nedenle Anti MDA-5 dermato-pulmoner sendrom olarak da adlandırılabilir.[11]

Romatoid Artrit:

Klinik olarak anlamlı İAH RA hastalarının %10'unda varken, subklinik olarak %20-50'sinin BT taramasında subklinik tutulum saptanır. Ekici ve ark. yaptığı çalışmada Hacettepe romatoloji kliniğinde 2010-2018 yılları arasında izlenen RA hastalarında BT ile doğrulanmış İAH görülme prevalansı ise %2,5 olarak bulunmuştur. RA da diğer bağ dokusu hastalıklarından farklı olarak en sık görülen İAH paterni UIP'dir ve aynı zaman da en kötü prognozlu İAH paternidir. RA'da İAH gelişimi için risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içme öyküsü, ve daha yüksek titre RF ve anti-CCP pozitifliği yer alır. RA-İAH'de mortalite ileri yaş, erkek cinsiyet, UIP paterni, plevral efüzyon varlığı, RA ile İAH tanıları arasındaki sürenin kısa olması ve düşük başlangıç akciğer fonksiyonu veya takipte akciğer fonksiyonunda önemli düşüş ile ilişkilidir.[5, 8]

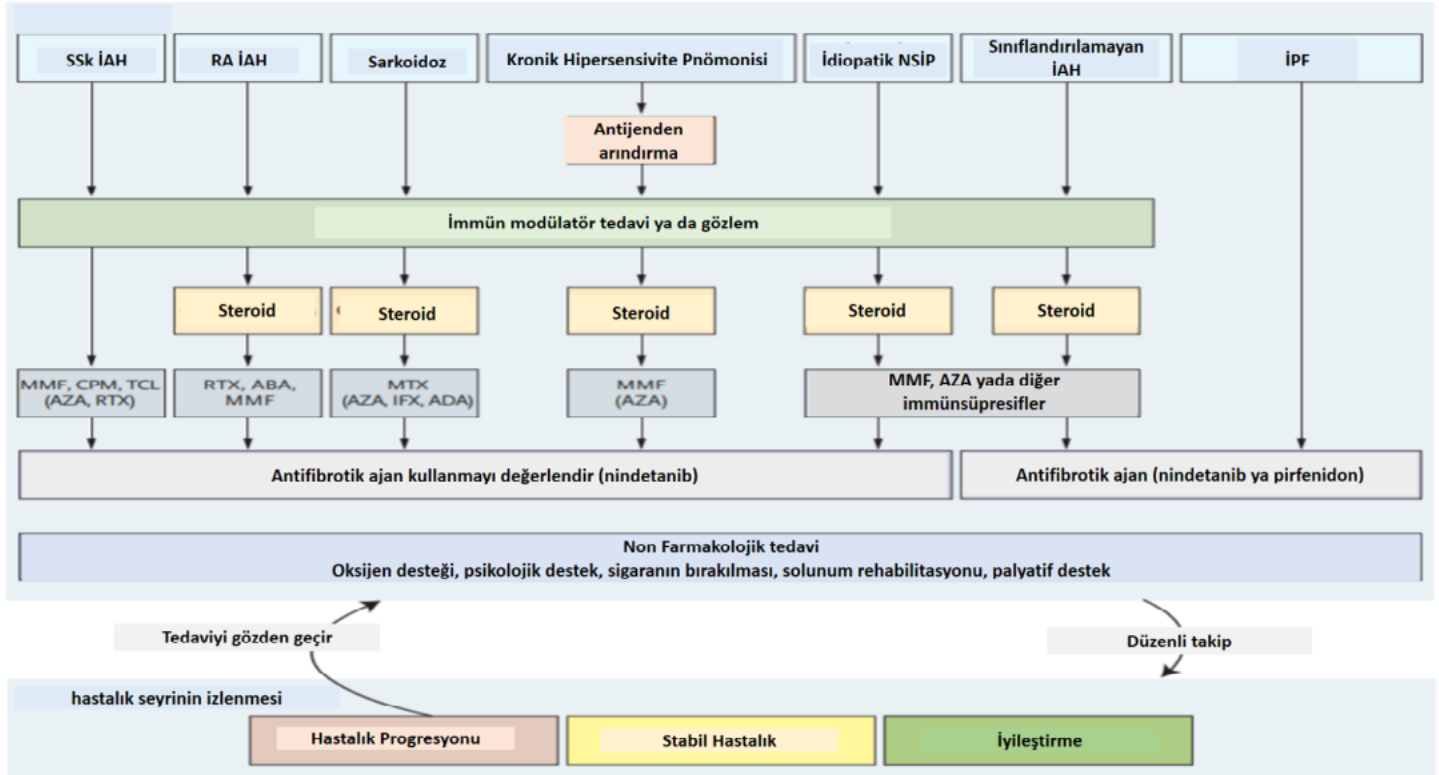
Sjögren Sendromu:

Sjögren sendromu hava yollarında daralma, İAH, kistik değişiklikler ve nadir vakalarda lenfoma olmak üzere çeşitli pulmoner belirtilere sahiptir. Sıklıkla kuru öksürük en belirgin şikayetleridir. İAH alt tipleri arasında NSİP, UIP, COP ve LİP bulunur ve en sık NSİP paterni görülür.[5]

Sistemik Lupus Eritematozus

SLRE de İAH %3-15 oranında görülür. Çoğunlukla hafif seyreder. İAH gelişimi açısından uzun hastalık süresi (>10 yıl), ileri yaş, erkek cinsiyet, reynaud varlığı, sklerodaktili, anormal tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları, anti Ro ve anti-U1 RNP pozitifliği risk faktörü olarak kabul edilmektedir. [12]

TEDAVİ



KAYNAKLAR

1. King, T., K. Flaherty, and H. Hollingsworth, Approach to the adult with interstitial lung disease: clinical evaluation. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate, 2019.
2. Sesé, L., et al., Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *La Presse Médicale*, 2020. 49(2): p. 104023.
3. Musellim, B., et al., Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *The clinical respiratory journal*, 2014. 8(1): p. 55-62.
4. Jawad, H., S.R. McWilliams, and S. Bhalla, Cardiopulmonary manifestations of collagen vascular diseases. *Current rheumatology reports*, 2017. 19: p. 1-10.
5. Doyle, T.J. and P.F. Dellaripa, Lung manifestations in the rheumatic diseases. *Chest*, 2017. 152(6): p. 1283-1295.
6. Parimon, T., et al., Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *International journal of molecular sciences*, 2020. 21(7): p. 2269.
7. Horowitz, J.C. and V.J. Thannickal. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2006. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10014.
8. Ekici, M., et al., Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated lung disease: A retrospective study on ten years. *Joint Bone Spine*, 2021. 88(3): p. 105133.
9. Demoruelle, M.K., S. Mittoo, and J.J. Solomon, Connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 2016. 30(1): p. 39-52.
10. King Jr, T.E., Approach to the adult with interstitial lung disease: Diagnostic testing. UpToDate. Waltham, MA. Accessed on: March, 2017. 25.
11. McHugh, N.J. and S.L. Tansley, Autoantibodies in myositis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2018. 14(5): p. 290-302.
12. Mathai, S.C. and S.K. Danoff, Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Bmj*, 2016. 352.

ROMATOLOJİK HASTALIKTA İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Oğuz Karcıoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Antifibrotik tedaviler

Romatolojik hastalıklarda akciğer tutulumunda tedavinin temelini immünsüpresif tedaviler oluşturmaktadır. Birçok hastalıkta hastalığın sistemik tutulumu ile paralel bir süreç olduğundan interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tedavisi sistemik tedaviden ayrı olarak değerlendirilmez. Ancak ileri dönem hastalıklarda İAH fibrozisle sonuçlandığı için immünsüpresif tedaviler etkisiz kalmaktadır. Fibrozisle karakterize İAH'nın en sık görüldüğü romatolojik hastalıklar sistemik skleroz (SSc), romatoid artrit (RA) ve idiyopatik inflamatuvar myopatiler (IIM) olarak sıralanabilir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) temel olarak akciğerleri etkileyen fibrozisle karakterize bir hastalıktır. Tedavisinde antifibrotik ajanlar kullanılmaktadır. Yaklaşık 10 yıldır IPF tedavisinde kullanılan pirfenidon ve nintedanib son dönemde bağ dokusu ilişkili İAH'nda da denenmeye başlanmıştır. Bu bölümde her iki ilca ayrı başlıklar altında tartışılacaktır.

Pirfenidon

Pirfenidon etki mekanizması tam olarak çözülememiş bir antifibrotik ve antienflamatuvar ilaçtır. Antifibrotik etkisini transforming growth factor beta (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF) ve fibroblast growth factor (FGF) inhibisyonu üzerinden fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca anti tumour necrosis factor- alpha (TNF- α), interleukin-4 (IL-4) ve interleukin (IL-13) özelliğiyle antienflamatuvar etki göstermektedir. Oral kullanılan ilaç karaciğerde metabolize olmaktadır. Son metabolit olan 5-carboxy-pirfenidone %80 idrar, %20 gayta ile atılmaktadır.

Pirfenidon'un bağ dokusu ilişkili İAH'taki etkisi farklı birçok çalışmada araştırılmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı RA, SSc, Sjögren, IIM ve diğer bağ doku hastalıkları ile ilişkili 111 İAH hastası birebir randomize edilerek, bir gruba standart tedavisi diğer gruba ek olarak pirfenidon 24 hafta boyunca verilmiştir. Buna göre SSc ve IIM ilişkili İAH hastalarında pirfenidon grubunda FVC artışı daha belirgin iken, RA-İAH'da difüzyon artışı dikkat çekmiştir. Diğer bağ dokusu ilişkili İAH'nda ise plaseboya göre bir üstünlük gözlenmemiştir. Hastaların HRCT bulguları ile tedaviye yanıt arasında doğrudan bir ilişki kurulamasa da; fibrozisle karakterize hastalıkların daha fazla fayda gördüğü gözlenmiştir.

Pirfenidonun SSc-İAH'taki etkinliğini araştıran bir başka çalışmada ise toplam 34 hasta pirfenidon ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmış standart tedaviye eklenen 6 aylık pirfenidon tedavisinin FVC üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda pirfenidon tedavisinin FVC'de artış ya da stabilizasyonda plaseboya üstünlük sağlamadığı görülmüştür. Ayrıca hastaların 6 dakika yürüme mesafesi ve dispne skorlarında da iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Yakın zamanda yayınlanan RA-IHA olan hastalarda etkinliğinin ve güvenirliliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada standart tedaviye eklenen pirfenidonun pirmer sonlanım noktası olan FVC'de %10'dan fazla azalma veya ölümden plaseboya anlamlı üstün olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde dispne skoru, tüm nedenlere bağlı hastane yatışı ve ölümden pirfenidon ile plasebo arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Her ne kadar pirfenidonun faydalı olabileceğine dair vaka serileri ve küçük çaplı çalışmalar olsa da; henüz bağ dokusu hastalığı ilişkili IHA'da kullanım onayı alamamıştır.

Nintedanib

Nintedanib ilk olarak kanser tedavisinde denenmiş antifibrotik etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Etkisini FGF, PDGF ve vascular-endothelial growth factor (VEGF) salınımını azaltarak fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek göstermektedir. Oral olarak kullanılan ajan tıpkı pirfenidon gibi karaciğerde metabolize olmaktadır ve son ürün olan BIBF 1202 glucuronid gayta ile atılmaktadır.

Temel olarak IPF tedavisinde kullanılan Nintedanib'in SSC-IHA'lı hastalardaki etkinliğine dair yapılan yaklaşık 450 hastayı içeren SENSICIS çalışmasında nintedanib grubunda yıllık FVC düşüşünün plaseboya göre anlamlı olarak daha az olduğu gözlenmiştir. INBUILD çalışmasının alt analizinde ise otoimmün hastalık ilişkili İHA hastalarında nintedanib etkinliği araştırılmış ve SSc, RA ve mikst bağ doku hastalığı olan kişilerde FVC düşüşünde anlamlı fark gözlenirken; diğer otoimmün hastalıklarda anlamlı fark olmamıştır. Aynı çalışmaya göre olağan interstisyel pnömoni (OIP) paterninde fibrozis görülen hastaların diğer fibrozis tiplerine göre daha fazla fayda gördüğü belirtilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan ve progresif akciğer fibrozisi (PPF) gelişen hastalarda nintedanib etkinliğini

arařtıran bir baŐka çalıŐmada da bezner Őekilde nintedanib kullanımının yıllık FVC dűŐűűnde anlamlı iyileŐme ile sonuçlandıđı gűrűlműűtűr. Ancak bu çalıŐmaların hiçbirinde hayat kalitesi ve dispne skorlarında anlamlı deđiŐiklik gűrűlmemiŐtir.

Nintedanib bu çalışmalar sonucunda SSc-İHA ve PPF hastalarında kullanım onayı almıştır. Akciğer tomografisinde fibrozis bulguları olan hastalarda mevcut tedaviye ek olarak baŐlanabileceđi belirtilmektedir.

HASTALARIN NÜTRİSYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Meltem Gülhan Halil

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları ABD / Geriatri BD

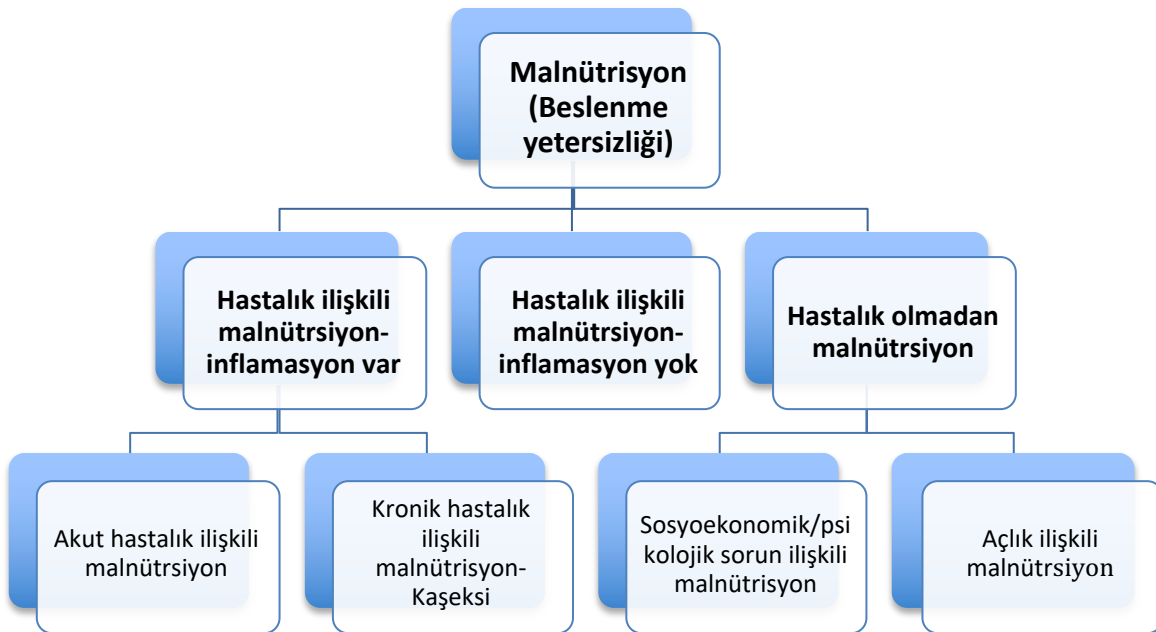
Malnütrisyon iç hastalıkları pratiğinde sık görülen problemlerden olmasına karşın farkındalığı azdır. Malnütrisyon her hasta grubunda görülebilirken özellikle yaşlı hastalar, yoğun bakım hastaları, majör cerrahiye gidecek hastalar ve kanser hastaları malnütrisyon açısından daha büyük risk altındadır. Yaşlı hastalar yaşlanmayla oluşan fizyolojik değişiklikler, yaşlanma anoreksisi, eşlik eden hastalık sayısının ve ilaç kullanımının artması ve psikososyal faktörlerin etkisiyle yetersiz beslenme açısından artmış riske sahiptir. Yaşlı bireylerde malnütrisyon hem daha sık görülür hem de mortalite, morbidite, fiziksel fonksiyon ve sağlık hizmeti kullanımı sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yaşlılarda malnütrisyon prevalansı, hasta popülasyonuna, yaş dağılımına, komorbid durumlara, hastanede yatış durumuna, yaşanılan yere ve malnütrisyon tanımında kullanılan kriterlere bağlı olarak değişmektedir. Malnütrisyon prevalansı toplumda yaşayan yaşlılarda %5-15,, hastanede yatan yaşlılarda %20-65 ve kurumlarda kalan yaşlılarda %25-85'dir. Türkiye'de yapılan çalışmalar polikliniklerde görülen veya toplumda yaşayan yaşlıların %13-28'inin, hastaneye başvuran yaşlıların %25-45'inin, hastanede yatan yaşlıların %20-60'inin ve kurumlarda kalan yaşlıların %30-70'inin malnütrisyon veya malnütrisyon riskinde olduğunu göstermektedir.

Yaşlı bireylerde, kilo kaybı ve yetersiz nutrisyonun istenmeyen sonuçları arasında; hastanede kalış süresinde uzama, hastaneye daha fazla bağımlı olma ya da tekrar başvurularda artış, enfeksiyonlar, yürüyüş bozuklukları, düşmeler, kırıklar, kötü yara iyileşmesi, bağımlı olma riskine artış ve mortalite artışı sayılabilir.

Malnütrisyon tanım ve sınıflaması

ESPEN'in yeni malnütrisyon tanı ve sınıflama rehberinde malnütrisyon beslenme yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Besin öğelerinin alımındaki azalmaya bağlı olarak vücut kompozisyonunda değişme (özellikle yağsız vücut kütlelerinde azalma) ve vücut kütlelerinde azalma sonucu fiziksel ve mental fonksiyonlarda ve klinik sonuçlarda bozulmayı ifade eder. Malnütrisyon açlık ve/veya hastalık ve/veya yaşlanma sonucu olabilir.

ESPEN'in yeni malnütrisyon tanı ve sınıflama rehberinde malnütrisyon etyolojiye göre 3 ana grupta incelenmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Malnütrisyonun yeni sınıflaması

1. Hastalık ilişkili MN-İnflamasyon var

Eşlik eden hastalıklar sonucu oluşur. Patogenezde inflamasyon önemlidir. İnflamasyon başlıca 2 mekanizmayla malnütrisyona sebep olur:

- Artmış katabolizma; doku yıkımı, kas kaybı,
- Anoreksi; gıda alımında azalma, kilo kaybı

İleri yaş inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir. İnaktivite ve yatak istirahati kas katabolizmasını hızlandırabilir.

Fazla kilolu/obez hastalarda da hastalık, travma veya yüksek enerjili düşük kaliteli diyetler sonucu malnütrisyon gelişebileceği unutulmamalıdır. Altta yatan mekanizma; enerji alımı, enerji harcaması ve besin alımı kalitesindeki dengesizliklerdir. Yağ dokusu/adipositler özellikle santral obezitesi olanlarda artmış inflamasyona neden olur ve malnütrisyona katkıda bulunur.

a. Akut hastalık ilişkili malnütrisyon

Bu grupta yoğun bakım hastaları (akut hastalık veya travma; majör infeksiyonlar, yanıklar, kafa travması) ve majör cerrahi prosedürlere gidecek hastalar yer almaktadır. Stres metabolizması (artmış pro-inflamatuvar aktivite, artmış kortikosteroid ve katekolamin salınımı, insülin direnci), immobilite, gıda alımının olmaması veya gıda alımında azalma patogenezde önemlidir. Bu hasta grubunda vücut ağırlığı veya diğer antropometrik ölçümler ne olursa olsun acil nütrisyonel bakım planı yapılmalıdır.

b. Kronik hastalık ilişkili malnütrisyon

Kronik hastalık ilişkili malnütrisyon 'Kaşeksi' olarak da adlandırılmaktadır. Altta yatan hastalığa (kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı vb.) bağlı gelişir. Kas kütlesi kaybı ile karakterize (yağ doku kaybı eşlik edebilir veya etmeyebilir).En belirgin özelliği kilo kaybıdır.

Kaşektik fenotip=Kilo kaybı+düşük Vücut kütle indeksi (VKI)+kas kütlesi ve fonksiyonunda azalma +artmış inflamasyon ile karakterizedir. Sistemik inflamasyon daha hafif derecededir.

2. Hastalık ilişkili malnütrisyon-inflamasyon yok

Bu grup hastada malnütrisyon nedenleri şu şekilde özetlenebilir:

- Disfaji
 - Üst gastrointestinal sistem(GIS) obstrüksiyonu
 - Nörolojik hastalıklar (İnme, Parkinson hastalığı, demans)
- Psikiyatrik hastalıklar
 - Anoreksiya nervosa
 - Depresyon
- Malabzorbsiyon
 - Kısa barsak sendromu
- Yaşlanma anoreksisi

3. Hastalık olmadan malnütrisyon

Açlık ilişkili veya sosyoekonomik/psikolojik sorun ilişkili (yoksulluk, sosyal eşitsizlik, kötü bakım, ihmal, kötü dış hijyeni) malnütrisyon bu grupta yer alır. Hem enerji alımında azalma vardır hem de besin kalitesi kötüdür.

Malnütrisyonun erken dönemde saptanması ve önlenmesi oldukça önemlidir. Nütrisyonel taramada amaç nütrisyonel faktörlere bağlı meydana gelecek olası olumsuz sonuçların öngörülmesi ve nütrisyon tedavisi ile engellenmesidir. Nütrisyonel tarama ve değerlendirme sadece besin alımı ve nütrisyonel gereksinimleri hedef almamalı, ayrıca tıbbi, fonksiyonel, bilişsel ve sosyal alanları da içine almalıdır.

Malnütrisyonun saptanması:

Malnütrisyonu tanımda yardımcı olan parametreler Şekil 2'de özetlenmiştir.

- Medikal Öykü: İştahsızlık, kilo kaybı, eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar, diyet kısıtlaması, sigara ve alkol kullanımı, fonksiyonel kısıtlamalar ve sosyal çevre sorgulanmalıdır.

- Malnütrisyon bulguları: Özellikle kas kaybı, subkütan yağ kaybı, periferal ödem değerlendirilmelidir.
- Oral alım kayıtları: Mümkünse 1-3 günlük diyet kayıtları görülerek, günlük alınan enerji ve protein miktarı hesaplanmalıdır.
- Antropometri: Vücut ağırlığı ve VKI en sık kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Baldır çevresi, üst orta kol çevresi ölçümleri yapılabilir.
- Laboratuvar ölçümleri: En sık kullanılan laboratuvar parametreleri albümin ve prealbumin değerleridir. Albuminin yarı ömrü uzun olduğu için daha çok kronik süreçte gelişen malnütrisyon hakkında bilgi verir. Prealbuminin yarı ömrü daha kısadır, akut nütrisyonel değişiklikler hakkında bilgi verir. Her ikisinin de dezavantajı negatif akut faz reaksiyonu olmalarıdır.
- Tarama ve değerlendirme araçları: Bu araçlar genellikle kilo kaybı, VKI, azalmış gıda alımı ve eşlik eden hastalıkları birleştirir. ESPEN, hospitalize hastalarda Nütrisyonel Risk Taraması (Nutrition Risk Screening)-2002 (NRS-2002)'yi, yaşlı insanlar için Mini Nütrisyonel Değerlendirme (Mini Nutritional Assessment) (MNA)'nın tam veya kısa formunun (MNA-SF) kullanımını önermektedir.

Yaşlı bireyler için geliştirilmiş ve onaylanmış en sık kullanılan tarama testi Mini Nütrisyonel Değerlendirme kısa formu'dur (MNA-SF). MNA-SF' in Türkçe validasyonu Sarıkaya ve ark. tarafından ayakta geriatric hastalarda yapılmış ve 2015 yılında yayınlanmıştır. MNA-SF; son 3 ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çiğneme veya yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma olup olmadığı; son 3 ay içindeki kilo kaybı durumu, hareketlilik, son 3 ayda psikolojik stres veya akut hastalık şiddeti olup olmadığı; nöropsikolojik problemler ve VKI'ni içeren 6 sorudan oluşmaktadır. Vücut kütle indeksi hesaplanması mümkün olmayan hastalar için VKI yerine alternatif olarak baldır çevresi seçeneği bulunmaktadır. MNA-SF 14 puan üzerinden değerlendirilir ve 12-14 puan normal nütrisyonel durumu, 8-11 puan malnütrisyon riskini, 0-7 puan malnütrisyonu gösterir. Birkaç dakika sürmekte olup tüm geriatric merkezlerde uygulanabilmektedir.

Diğer bir tarama testi olan Nütrisyonel risk skoru- 2002'nin (NRS-2002) hospitalize hastalarda kullanımı önerilmektedir. Bolayır ve ark. tarafından 2014 yılında hospitalize hastalarda validasyonu yapılmıştır. NRS-2002'nin uygulanması iki temel aşamadan oluşur. İlk aşamada VKI < 20,5 kg/m², geçen haftadaki gıda alımı, son 3 aydaki kilo kaybı ve ciddi hastalık varlığı sorgulanır. Bu 4 sorudan birine pozitif yanıt alınıyorsa değerlendirmeye devam edilir. Skorumla 'beslenme durumu' ve 'hastalık ciddiyeti' olmak üzere iki bölüme ayrılır. Her 2 bölüm de 0-3 arası skorlanır. En son olarak da hastanın yaşı 70 yaş ve üstü ise 1 puan daha eklenir ve toplam puan bulunur. Skor ≥ 3 ise hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır. Malnütrisyon taramasında kullanılabilen diğer testler ise Malnutrition Screening Tool (MST), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) ve Short Nutritional Assessment Questionnaire'dir (SNAQ).

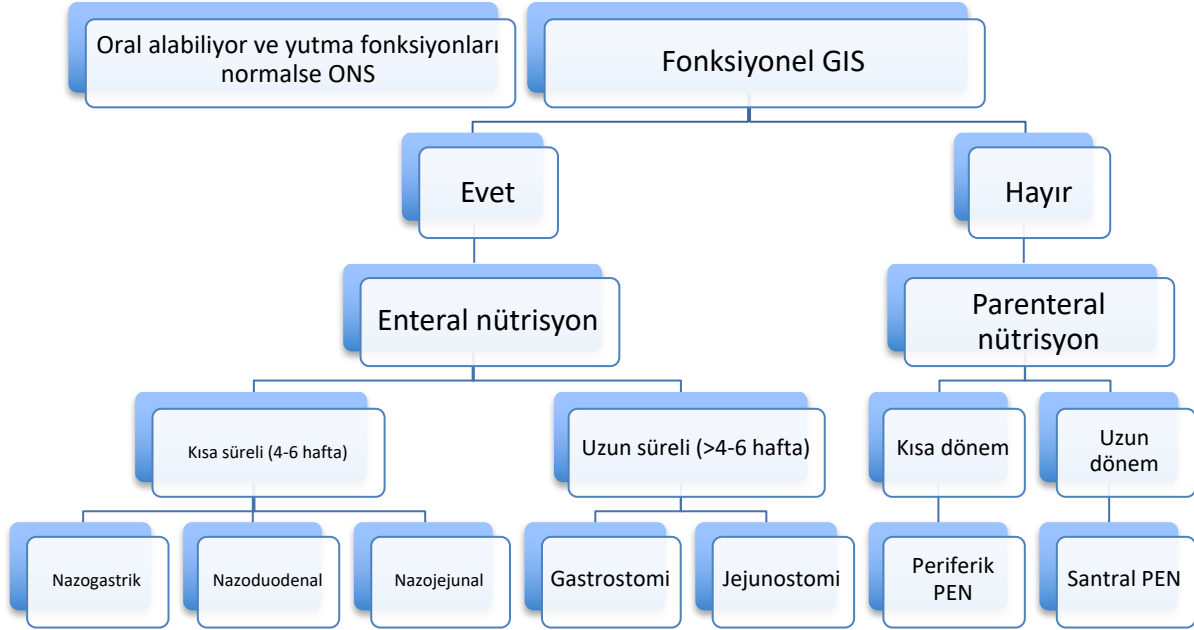


Şekil 2: Malnütrisyonu tanımda kullanılan yöntemler

Nütrisyonel Tedavi

Malnütrisyonu veya malnütrisyon riski olan her hastaya nütrisyon tedavisi planlanmalıdır.

- a. **Erişim yollarının belirlenmesi:** Nutrisyon tedavisi planlanırken hastanın yutma fonksiyonu, beslenme süresi, gastrointestinal sistemin fonksiyonelliği (emilim ve motilite) ve eşlik eden hastalıklar gözönünde bulundurulmalıdır. Oral alımı ve yutma fonksiyonları normal olan hastada öncelikli olarak oral nutrisyon solüsyonları (ONS) düşünülmelidir. Oral alamayan (veya yetersiz alan) hastalarda öncelikli olarak enteral nutrisyon (EN) düşünülmelidir. Enteral nutrisyon, barsak hormon sekresyonlarını ve kanlanmasını düzenleyerek mukoza bütünlüğünü korur, böylece bakteriyel translokasyonu da engeller. EN aynı zamanda parenteral nutrisyona (PEN) göre daha fizyolojik ve daha ekonomiktir. 4-6 haftadan kısa süreli enteral beslenmelerde nazogastrik, nazoduodenal veya nazojejunal beslenme tüpleri kullanılabilir. Daha uzun süreli beslenmelerde gastrostomi veya jejunostomi düşünülmelidir. PEN, EN'un kontrendike olduğu durumlarda veya yetersiz olduğu durumlarda (tamamlayıcı olarak) düşünülmelidir. İki haftadan kısa süreli PEN tedavisinde periferik yol kullanılabilir, 2 haftayı geçen PEN tedavisinde santral yollar kullanılmalıdır. Nutrisyonel tedavi şeklinin planlanması şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3: Nutrisyonel tedavi şeklinin belirlenmesi (GIS: Gastrointestinal sistem, ONS:Oral nutrisyon solüsyonu, PEN: Parenteral nutrisyon)

- b. **Nutrisyonel gereksinimlerin belirlenmesi:** Enerji ihtiyacının belirlenmesinde altın standart indirekt kalorimetri yöntemidir. Fakat her zaman ulaşılması kolay bir yöntem değildir. Pratikte daha çok Harris-Benedict eşitliği veya hastanın vücut ağırlığına göre hesaplama (kcal/kg) kullanılmaktadır. Yaşlı bireylerin nutrisyonel tedavisi planlanırken ve beslenme yolu seçilirken genel nutrisyonel prensipler uygulanır. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sarkopeni açısından dikkatli olunmasıdır. Düşük proteinli diyetten beslenme sarkopeni için önemli bir risk faktörüdür. Birçok yaşlı birey diyetle gerektiği kadar protein almamakta, bu durum da yağsız vücut kütlelerinde azalmaya ve artmış fonksiyonel bozukluğa neden olmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda eskiden önerilen 0.8 gr/kg/gün protein alımının yaşlılarda yetersiz olduğu ve optimal sağlık durumunun sağlanabilmesi için protein alımının 1,2-1,3 gr/kg/gün'e artırılması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle zorunlu inaktivite dönemlerinde 1,5g/kg/gün protein alımı önerilmektedir. Günlük protein alımının gün içinde öğünlere orantılı bir şekilde dağıtılması gerekmektedir. Yeni nutrisyonel önerilerde sarkopeni tanı ve tedavi yönetiminde her hastanın 25 (OH) vitamin D düzeylerinin ölçülmesi ve replasman ile vitamin D düzeylerinin optimum düzeylerde tutulması önerilmektedir. Proksimal kas güçsüzlüğü vitamin D eksikliğinin klinik olarak en sık semptomudur ve yaşlılarda vitamin D eksikliği prevelansı yüksektir. Nutrisyonel tedavi yanında fiziksel aktivitenin artırılması (özellikle direnç egzersizleri) da sarkopeniden korunmada ve tedavide önemlidir.
- c. **Nutrisyon tedavisi alan hastanın izlemi:** Nutrisyon tedavisi alan hastalar tedavinin yeterliliği ve olası komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. Nutriyon tedavisinin yeterliliğini değerlendirmede kilo artışı, iştahın düzelmesi, prealbümin ve albümin değerlerinde artma, fonksiyonellikte artış gözönünde bulundurulmalıdır. Nutrisyon tedavisi alan hastalar erişim yollarına ait komplikasyonlar (beslenme tüpünün tıkanması, tüpün çıkması, PEN için kateter takılmasına bağlı komplikasyonlar, enfeksiyon), gastrointestinal (ONS ve EN tedavisi alan hastalarda bulantı, kusma, diare) ve metabolik komplikasyonlar (hiperglisemi, elektrolit bozukluğu, hipervolemi) açısından takip edilmelidir.

Malnütrisyon tedavisi ile yara iyileşmesi düzelmekte, infeksiyöz komplikasyonlar, kas kaybı ve düşmeler, hastanede yatış süresi ve mortalite azalmaktadır. Bu nedenle nütrisyonel değerlendirme medikal değerlendirmenin bir parçası olmalı, her hasta malnütrisyon açısından değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Kaynaklar:

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017 Feb;36(1):49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004. Epub 2016 Sep 14.
2. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. Clin Nutr. 2015 Jun;34(3):335-40. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001. Epub 2015 Mar 9.
3. [Gomes F](#), [Schuetz P](#), [Bounoure L](#), et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internalmedicine patients. [Clin Nutr](#). 2018 Feb;37(1):336-353.
4. Volkert D, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):10-47.

ONKOLOJİK TEDAVİLERDE YAN ETKİ YÖNETİMİ; VAKA SUNUMLARI

Neyran Kertmen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

1. KEMOTERAPİ TEDAVİSİ YAN ETKİLERİ

Kemoterapi alan kanser hastalarının en sıklıkla hastaneye yatış sebebi ya da acil servislere başvuru sebepleri:

- Ateş ya da enfeksiyonlar
- Nötropeni ya da trombositopeni
- Dehidratasyon ya da elektrolit imbalansı
- Bulantı , kusma ya da ishal
- Anemi
- Konstitüsyonel semptomlar
- Derin venöz tromboz ya da pulmoner emboli
- Malnutrisyon

***VAKA-1:** E.E. 41 yaşında erkek hasta ,

05.06.2022 tarihinde intrakraniyal kitle tespit edilen hastaya cerrahi sonrasında glioblastoma multiforme tanısı konularak temozolamid ile eş zamanlı kemoradyoterapi tedavisi başlandı. Temozolamid tedavisi aldıktan 1 hafta sonra bilateral omuzlardan başlayan ve bacaklara kadar uzanan ,göğüs ve sırtta yaygın kırmızı renkli basmakla solan ciltten kabarık döküntüler gelişmiştir.Hastanın daha önce alerji öyküsü yoktur. Ateşi 38 derece olan hastanın acil polikliniğinde dermatoloji bölümü tarafından değerlendirilmesiyle döküntülerinin DRESS Sendromu ile uyumlu olabileceği düşünülüp kullandığı ilaçlarının kesilmesi önerildi. Takibinde Steven Johnson sendromu tanısı alan hastanın tedavisinin yoğun bakım şartlarında yapılması önerildi. Hastaya intravenöz immungloblün (IVIG) tedavisi başlanması planlandı. Göz hastalıkları tarafından değerlendirilen hastanın fundus muayenesinde grade 4 papilödem görülmüş ve primer hastalığından kaynaklı KİBAS ile ilişkilendirilmiştir. Yoğun bakımda izlenen hastaya siklosporin tedavisi başlandı.Döküntü ve klinik bulgularında belirgin gerileme olan hastanın tedavisi kesildi. Hastanın takibinde temodal tedavisi alması önerilmedi.

Steven Johnson Sendromu Tedavisi : Oral siklosporin 3- 5 mg/kg/gün kullanılabilir ve semptomlar başladıktan 24- 48 saat içinde başlanmalıdır. Siklosporin kullanımı kontradike ise tek doz tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü etanercept önerilebilir.Sıklıkla kullanılmasına rağmen , sistemik steroidlerin rolü net olarak bilinmemektedir.İntravenöz immunogloblün kullanımı tek başına önerilmekte , sistemik steroid ile kullanımı için daha çok araştırma gereklidir.

***VAKA-2:** N. A. 54 yaşında bayan hasta,

Opere sağ kolon adenoca, T4N2, mikrosatellit instabilite (MSI)pozitif (PCR da istendi-->POZİTİF) ve batın yıkama sıvısı pozitif olarak saptandı.Hastanın hikayesinde remisyonda Hodgkin Lenfoma (4 yaş) olduğu ve tiroidektomi cerrahisi (nodül nedeniyle?) geçirdiği bilinmektedir.PTH düşük olan hasta kalsiyum ve devit replasmanları almaktadır ve endokrinoloji bölümü tarafından da izlenmektedir. Adjuvan tedavi olarak capox 8 kür tedavisi planlandı.11.1.2023 ilk kür sonrası uzamış ishali gelişen hasta nötropenik değildi, Dihidroprimidin dehidrogenaz (DPD) patojenik gen mutasyonu saptandı.

Lopermid başlanan hastada KT ertelendi, hidrasyon ve elektrolit replasmanı yapıldı.

Dihidroprimidin dehidrogenaz (DPD) eksikliği: Fluoroprimidin metabolik yolağındaki ilk enzimlerdendir. Hastalarda parsiyel ya da total DPD defekti varsa fluoropirimidinler yeterli olarak yıkılamaz ve fatal toksisite gelişebilir. DPD eksikliği olan hastalara fluoropirimidin verilirse diyare , mukozit , pansitopeni gibi yaşamı tehdit eden yan etkiler gelişebilir. Bulantı , kusma , rektal kanama , sıvı – elektrolit dengesizliği , cilt değişiklikleri , nörolojik anormallikler (serebellar ataxi , kognitif disfonksiyon , konfüzyon ...) ve kardiyotoksisite de görülebilen bulgular arasındadır. Tedavisinde agresif hemodinamik destek , parenteral beslenme , antibiyotik , GCSF , üridin triasetat kullanılabilir.

2. TROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİLERİNDE YAN ETKİLER

***VAKA-3:** 62 yaşında kadın hasta

Haziran 2015 tarihinde metastatik renal hücreli karsinom tanısı konuldu. Pazopanib tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcında ECO tamamen normal , ejeksiyon fraksiyonu 60% idi. Üç siklus pazopanib tedavisi sonrasında akut koroner sendrom saptanarak anjiyografi yapıldı , stent takılan hastada pazopanib tedavisi kesildi. Daha sonrasında kalp yetmezliği semptomları ile hospitalize edilmiştir. ECO görüntülemeye EF % 45 ve posterior – inferior ve lateral duvarlar hipokinetik , pulmoner hipertansiyon ve 3. derecede mitral ve triküspit kapak yetersizliği saptandı. Akut kalp yetmezliği tedavisi başlandı ancak hastanın şikayetleri giderek kötüleşti ve 15 gün sonra hasta kaybedildi.

***VAKA-4:** E. A. 4472890, 34 yaşında bayan hasta ,

Ocak 2019 yılında hematüri şikayetiyle başvurusunda yapılan tetkiklerde Renal hücreli karsinom (RCC) tanısı almıştır. 2019 Mart ayında sol nefrektomi + adrenalectomi + LND yapılmıştır. 11/7/2020 Abdomen MRG: Sol adrenal lojda nüks-metastaz ile uyumlu lezyon saptanmış ve cerrahi sonrasında pazopanib tedavisi başlanılmıştır ancak proteinüri nedeniyle 2 ay sonra tedavisi kesilmiştir. Prognoz hastalığı olduğundan çok sıralı tedaviler alan hasta en son sunitinib tedavisi almıştır. Sunitinib tedavisi aldığı dönemde proteinürisi artan ve plevral efüzyonu gelişen hastanın ilaç almadığı boşluk dönemlerinde bu bulguları gerilemektedir.

3. İMMUNOTERAPİ TEDAVİLERİNDE YAN ETKİLER

***VAKA-5:** R. T. 71 yaşında erkek hasta ,

Kasım 2021’ de beyin metastatik akciğer adenokanseri tanısı aldı. Kraniyal RT ve lokal akciğer RT sonrasında karboplatin- paklitaxel tedavisi başlandı. 3 kürük tedavi sonrasında progresyon olması üzerine Nisan 2022 ‘de immunoterapi tedavisine geçildi. Eylül 2022 tarihinde nefes darlığı ile hospitalize edildi. Çekilen Torax CT de : ‘‘Ara dönemde gelişen bilateral plevral efüzyon ve her iki akciğer alt lobunda daha belirgin yer yer hava bronkogramlarının eşlik ettiği konsolidasyonlar üst lob ağırlıklı konsolidasyon-buzlu cam alanları ve eşlik eden interlobüler septal kalınlaşmalar ön planda enfeksiyon lehine değerlendirildi. İmmünsüpresyon öyküsü var ise PCP ve CMV pnömonisi de ayırıcı tanılar arasında yer almaktadır. Düşük olasılıkla ilaç reaksiyonu da yer almaktadır’’ olarak yorumlandı. Hastaya iv steroid tedavisi > 4 hafta kadar ve PCP yönelik antibiyotik tedavisi başlandı, taburculuğunda oksijen bağımlı olan hastanın 3 ay sonraki kontrolünde akciğerdeki tüm bulguları gerilemişti. Şubat 2023 tarihli Torax CT de : ‘‘Sağ akciğer üst lob anterior segment bronşu, orta lob medyal segment bronşu periferde oklüde izlenmiş olup bu düzeyde subsegmental ateletazi izlenmektedir. Ateletazi içerisinde kitle ile uyumlu bulgu izlenmedi. Bilateral akciğerde tama yakın gerilemiş buzlu cam dansiteli opasite izlendi’’ olarak yorumlandı.

İmmunoterapi ilişkili pnemonit tedavisi: Yüksek doz steroidler 1-2 mg/kg/gün , 45-60 günler boyunca verilmelidir. Semptomlar geri dönerse steroid tekrar başlanabilir. Yan etki şiddeti yüksek olan hastalarda immunoterapi tedavisi kesilmelidir. 72-96 saatte rahatlama olmazsa : infliximab 5 mg/kg başlanmalıdır. Enfeksiyon kontrolü çok önemlidir.

***VAKA-6:** L.A. 3214765, 76 yaşında bayan hasta

Ocak 2021 tarihli Pet CT de : Troit bezinde sağ lobta nodülde tutulum , ön mediastende 40x51 mm kostal plevrada sınırları net olarak ayırt edilemeyen lezyon , sol supradiafragmatik 41 mm yumuşak doku yapılanması saptandı. Biyopsi sonucunda timik karsinom tanısı konulan hastaya yaşı ve genel durumu nedeniyle haftalık karbo - paklitaxel tedavisi planlandı. Yaklaşık 11 kür tedavi devam edebildi. Ön mediastendeki kitleye ve supradiafragmatik lezyona ayrı ayrı gün aşırı olacak şekilde 5 x 600c Gy toplam 3000 cGy RT (SBRT) uygulandı. Yaklaşık 1 sene ilaçsız izlendi (Ekim 2022 ‘ye kadar). Ekim 2022 de progresyon olması üzerine pembrolizumab tedavisi verildi. 1 ay sonra hasta ciddi kas güçsüzlüğü , çarpıntı ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Myastenia Graves tanısı EMG ile doğrulandı. Hastaya iv steroid tedavisi , pridostigmin (mestinon) tedavisi ve ivig tedavisi başlandı ve yoğun bakım şartlarında entübe edilerek izleme devam edildi. Tedavi devamında ivig tedavisinden fayda görmeyen hastaya plazmaferez uygulandı. Tedavi yanıtına göre Rituximab tedavisi açısından değerlendirilecektir.

Myastenia Graves tedavisi: Ağır düzeyde hastalık halinde immunoterapiyi kesmek ve yoğun bakım düzeyinde- entübe izlemeye ihtiyaç duyulabilir. Steroid tedavisi başlanılır (günlük olarak prednizon 0.5 mg/kg) , steroid tedavisine başladıktan 3 ila 4 hafta sonra azaltma yapılmalı ve semptomların iyileşmesine göre kesilmelidir. 5 gün boyunca IVIG 2 g/kg IV (0.4 g/kg/gün) veya 5 gün plazmaferez verilebilir. Dirençli hastalık durumunda ise rituximab kullanılabilir.

ONKOLOJİK ACİLLER

Serkan Akın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Kansere, dolaylı etkilerine, tedavi sürecine veya komplikasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ve erken m¼dahale edilmemesi durumunda mortalite veya morbiditeye yol açabilecek durumlardır. Onkolojik aciller; bazen tanı konulmadan kanserin ilk belirtisi olarak, bazen kanser tedavisi sırasında tedavinin yan etkisi olarak, bazen de hastalığın ilerlemesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kanser ve tedavilerinin oluşturduğu acil durumlara hemen m¼dahale edilmediği takdirde, geri d¼nüşümsüz hasarlar bırakarak hastanın ölümüne yol açabilir. Bu durumda hasta, kanserden değil, zamanında ve doğru bir şekilde m¼dahale edilmeyen onkolojik aciller nedeniyle kaybedilebilir. Bu yüzden onkolojik acillerin tanınması ve doğru yaklaşım çok önem taşımaktadır.

Kardiyak, solunumsal, renal, intestinal, hematolojik gibi sistemlere göre sınıflandırılabilir. Daha sık kullanılan sınıflama ise yapısal, metabolik ve tedavi ilişkili onkolojik aciller şeklindedir. Başlıca onkolojik aciller;

- Nötropenik ateş
- Tümör lizis sendromu
- Hiperkalsemi
- Spinal kord kompresyonu
- Süperior vena kava sendromu
- Uygunsuz ADH salınımı sendromudur.

OLGULARLA KRİTİK HASTANIN ERKEN TANINMASI

Esat Kıvanç Kaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Kritik Hasta Tanımı

Hastanede yatmakta olan hastalarda, yatış süreleri boyunca istenmeyen klinik olaylarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Akut gelişen ve sıklıkla kardiyovasküler, solunumsal ve nörolojik sebeplerden kaynaklanan bu olaylar; morbidite ve mortaliteye yol açmakta ve ekonomik olarak da ciddi bir yük oluşturmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı, akut komplikasyon gelişme riski olan hastaları erken tanımak oldukça önemlidir.

Kritik hasta; fizyolojik olarak stabil olmayan, kliniğinin yakın takip edilmesi gereken, tedavisinin hızla ve dikkatle uygulanması gereken ve her an kardiyopulmoner arrest gelişme riski olan hastadır. Kritik hastalarda gelişen plansız yoğun bakım yatışı, kardiyopulmoner arrest ve ölüm gibi istenmeyen olayların gelişmesinden saatler önce genellikle fizyolojik değişiklikler olmaktadır.

Çoğu hastada hipoksi, kan basıncı, kalp ve solunum hızı, bilinç durumu gibi vital bulgulardaki değişikliklerin saptanmasının istenmeyen durumların gerçekleşmeden fark edilmesini sağladığı bilinmektedir. Ancak, doktor ve hemşireler bazen bu değişiklikleri erken tanıyamamakta ve artmış morbidite ve mortalite ile karşılaşmaktadır.

İstenmeyen olay öncesi ortaya çıkabilecek fizyolojik bulguların zamanlaması; hasta, bakım veren ekip ve sistemsel faktörlerden etkilenebilir. Hasta kaynaklı faktörler; hastalık şiddetini ve komorbiditeleri, semptomların kötüleşme hızını ve subjektif kötüleşmenin pratiğe somut olarak yansiyabilmesini (vital bulgular vb.) içermektedir. Bakım verenler için; fizyolojik kötüleşme bulgusunu tanımada bilgi ve tecrübe eksikliği olması veya bulguların tanınmasına rağmen klinik durumunun aciliyetinin belirlenememesi sayılabilir. Bakım veren personel sayısının yeterliliği ve personel arası iletişim sistemsel faktörler arasında sayılabilir.

Kritik hastaların erken fark edilerek hızlı müdahale edilmesi ve yakın izlenmesi amacı ile hızlı yanıt sistemleri geliştirilmiştir.

Hızlı Yanıt Sistemleri

Hızlı yanıt sistemleri, hospitalize hastalarda kritik hastanın erken tanınması, hızlı yanıt takımının uyarılması ve hastaya uygun tedavi ve müdahalenin yapılmasına dayanmaktadır. Hızlı yanıt sistemlerinin, kusursuz olarak işleyebilmesi için en önemli basamak kritik hastanın erken tanınmasıdır. Bu aşamada, hasta bakımını üstlenen personele önemli bir rol düşmektedir. Diğer bir önemli basamak ise, kritik hastaya doğru tedavinin yapılması ve hastanın uygun yoğun bakım ünitesi/akut bakım ünitesine naklinin sağlanmasıdır.

Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEUS), birden fazla vital bulgunun kombinasyonunu içeren ve ilk olarak 1997 yılında *Morgan ve ark.* tarafından geliştirilmiş olan **Erken Uyarı Skoru'nun** 1999 yılında *Stenhouse ve ark.* tarafından modifiye edilerek son halini almış şeklidir. Sistolik kan basıncı, nabız, solunum hızı, vücut sıcaklığı ve bilinç durumu değerlendirilerek hesaplanan **MEUS**, 0 – 14 arasında değişmektedir (Tablo-1). Skorun artması, klinik durumun ağırlık derecesiyle ilişkilidir. **MEUS'un** ilk geliştirilme amacı kritik hastaların erken tanınması olmakla birlikte, yapılmış çalışmalarda istenmeyen olay gelişen hastaların % 80'den fazlasında **MEUS** ile olay gelişiminden önce kritik hastaların belirlenebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle prognostik değer de taşımaktadır.

Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA), 1994 yılında *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* tarafından organ disfonksiyonu ve yetmezliğini objektif bir şekilde tanımlamak ve derecelendirmek için oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. **SOFA**; respiratuvar, koagülasyon, hepatolojik, nörolojik, kardiyovasküler ve renal organ sistemlerine ait temel ve ölçülmesi kolay parametrelerle hesaplanmaktadır (Tablo-2). Bu skorla 0 – 24 arasında değer elde edilmektedir. **SOFA** skorunun hastanın bazal değerinden ≥ 2 puan fazla olması hastada risk artışının göstergesidir. **SOFA'nın** organ disfonksiyon derecesi ile korelasyonu sebebiyle morbidite ve mortalite göstergesi olarak da kullanılmaktadır. **SOFA** skorunun ≥ 3 olması ve tekrarlayan ölçümlerde **SOFA** skorunda artış olması yatan hastalarda olası klinik kötüleşmeyi önceden gösterebilmektedir.

Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (qSOFA), enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, kötü prognozlu seyredilecek hastaların ayırt edilmesi için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. **SOFA'nın** hızlı ve pratik yönlendirme sağlayamadığı hasta gruplarında kullanılmak üzere geliştirilmiş olup kan basıncı, solunum hızı ve bilinç durumunun değerlendirilmesi esasına dayanır (Tablo-3). Skor 0 – 3 arasında değişmektedir. **qSOFA** ≥ 2 olan hastaların plansız yoğun bakım yatışı, yoğun bakımda yatış süresi ve ölüm riski **qSOFA** < 2 olan hastalara göre daha fazla bulunmuştur. *LeGuen ve ark.* tarafından yapılan prospektif çalışmada, hızlı yanıt sistemi aktive edilmiş hastaların yaklaşık %50'sinde **qSOFA** ≥ 2 olduğu gösterilmiştir.

Kritik hastaların erken tanınması, istenmeyen olayların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. En sık kullanılan hızlı yanıt ve skorlama sistemleri **MEUS**, **SOFA** ve **qSOFA** skorlarıdır. Hastaların fizyolojik bulgularındaki küçük değişikliklerin dahi dikkate alınması ve bu hastalarda yakın izlem, erken ve uygun tedavinin başlanmasının morbidite ve mortaliteyi azaltacağı unutulmamalıdır.

Tablo-1 Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEUS)

MEUS Skoru	3	2	1	0	1	2	3
SKB (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		>199	
Kalp Hızı (atım/dk)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>129
Solunum hızı (soluk/dk)		<9		9-14	15-20	21-29	>29
Vücut Sıcaklığı (°)		<35		35-38.4		>38.4	
Nörolojik Durum				U	S	A	Y

SKB: Sistolik kan basıncı, U: Uyanık, S: Sese yanıt veriyor, A: Ağrıya yanıt veriyor, Y: Yanıtsız

Tablo-2 Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)

SOFA Skoru	0	1	2	3	4
Kardiyovasküler	Hipotansiyon yok (MAP>70 mm Hg)	MAP<70 mm Hg	Dopamin ≤5 mcg/kg/dk veya Dobutamin* her hangi bir doz	Dopamin >5 mcg/kg/dk veya Noradrenalin veya Adrenalin*. ≤0.1 mcg/kg/dk	Dopamin >5 mcg/kg/dk veya Noradrenalin veya Adrenalin* ≤0.1 mcg/kg/dk
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)	≥400	<400	<300	<200 ve Mekanik Ventilasyon	<100 ve Mekanik Ventilasyon
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Trombositler (10 ³ /mm ³)	≥150	100-150	50-99	20-49	<20
Kreatinin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 veya idrar çıkışı <500 ml/gün	≥5 veya idrar çıkışı <200 ml/gün
Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	≥12

PaO₂ : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO₂ : Fraksiyone inspiratuvar oksijen, GKS: Glasgow Koma Skalası

*Adrenerjik ajanlar en az 1 saat kullanılmış olmalıdır.

Tablo-3 Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (qSOFA)

qSOFA Skoru	1 Puan
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg	
Solunum hızı ≥ 22 soluk/dk	
GKS ≤ 14	

GKS; Glasgow Koma Skalası

Kaynaklar

- Ludikhuijze J, Smorenburg SM, de Rooij SE, de Jonge E. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the Modified Early Warning Score. Journal of critical care. 2012;27(4):424.e7-13.
- TANRIÖVER MD, Halacli B, Sait B, ÖCAL S, Topeli A. Daily surveillance with early warning scores help predict hospital mortality in medical wards. Turkish journal of medical sciences. 2016;46(6):1786-91.
- Stenhouse, C., Coates, S., Tivey, M., Allsop, P., & Parker, T. Prospective evaluation of a modified Early Warning Score to aid earlier detection of patients developing critical illness on a general surgical ward. British Journal of Anaesthesia. 2000;84(5):663-P.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive care medicine. 1996;22(7):707-10.

5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.
6. LeGuen M, Ballueer Y, McKay R, Eastwood G, Bellomo R, Jones DJR. Frequency and significance of qSOFA criteria during adult rapid response team reviews: A prospective cohort study. 2018;122:13-8.

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA ATRİYAL FİBRİLASYONDA RİTİM KONTROLÜ

Cem Çöteli

Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Atriyal fibrilasyonda tromboembolik profilaksi dışı tedavinin temelini hız kontrolü ve ritim kontrolü oluşturur. Geride bıraktığımız yıllarda atriyal fibrilasyonda ritim kontrolünün hız kontrolüne ek bir fayda sağlamadığını düşünülmekteydi. Buna karşın yakın tarihteki çalışmalarda ritim kontrolünün hastalara sağladığı faydaların daha net bir şekilde ortaya koyulması kılavuzları etkilemiş ve ritim kontrolünün önemi artmıştır. Bu iki tedavi stratejisi geçtiğimiz yıllarda birbirine rakip olarak düşünülmekteyse de güncel veriler ışığında birbirlerini tamamlayan tedavi stratejileri olarak düşünülmeleri daha uygundur.

Atriyal fibrilasyonda ritim kontrolü olarak isimlendirilen tedavi stratejisi ritimin atriyal fibrilasyondan sinüs ritmine çevrildiği kardiyoversiyonu, ritimin sinüste tutulması için hastalara verilen antiaritmik ilaç tedavisini ve ablasyon tedavilerini kapsamaktadır.

Bu konuşmada

- Hangi hastalara, neden ritim kontrolü tedavisi stratejisi tercih etmek gerektiği,
- Kılavuzlarda önerilen kardiyoversiyon yaklaşımı,
- Kullanılabilecek antiaritmik ilaçlar ve olası yan etkileri,
- Ablasyon tedavisi etki mekanizması, ablasyon yöntemleri, ablasyonun öncesi ve sonrası,
- Özetlenmeye çalışılacaktır.

Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi

Atriyal fibrilasyonun patofizyolojik mekanizması paroksizmal atriyal fibrilasyondan persistan atriyal fibrilasyona değişiklik göstermektedir. Paroksizmal atriyal fibrilasyonda daha çok lokal tetikleyiciler aktifken, persistan atriyal fibrilasyonda lokal tetikleyicilerin etkileri azalırken yapısal substratların önemi artmaktadır.

Tetikleyiciler, embriyolojik kökeni nedeniyle atriyal firing ismini verdiğimiz hızlı elektriksel depolarizasyonlar üreten otomatisite özelliğine sahip anatomik bölgelerdir. Haïssaguerre ve arkadaşlarının 1998 yılında yapmış oldukları çalışma atriyal fibrilasyonda bu tetikleyici bölgelerin pulmoner venler olduğunu ortaya koymuştur. Pulmoner venler her ne kadar birçok hastada tetikleyici olarak rol oynasa da daha güncel çalışmalar sol atriyal appendiks, superior vena cava, koroner sinüs, marshall ligamenti, inferior vena cava gibi anatomik yapıların da tetikleyici olarak rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Yapısal Substratlar

Yapısal Substratlar temelde atriyal skar dokusunun oluşturduğu koridorlar ve bu koridorlarda oluşan mikro ve makroentry halkalarını ifade eder.

Atriyal fibrilasyon patofizyolojik olarak tetikleyicilerin başlattığı, fonksiyonel ve yapısal reentryler sayesinde sürekli hale gelen, kaotik bir anormal ritime verilen isimdir. Bu tanımlı destekler bir şekilde, atriyal skarı fazla olan hasta grupta ve pulmoner venlerin çok aktif olduğu hastalarda atriyal fibrilasyon daha sıklıkla izlenmektedir. Ancak atriyal substrat tanımının net olmaması, atriyal fibrilasyonun benzer özellikteki hastaların bir kısmında izlenirken diğer kısımda izlenmemesi halen patofizyolojik tanımla ilgili gelişmelere ihtiyaç duyulduğunu da göstermektedir.

Neden ritim kontrolü?

“AF begets AF” yani AF AF’ye neden olur.

Atriyal fibrilasyon atriyal skar dokusunun oluşmasına neden olan risk faktörleri ile direkt olarak ilişkilidir. Bu risk faktörlerinin başında da hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı gibi toplumda çok sık izlenen hastalıklar yer almaktadır. Bu risk faktörlerinin atriyal skar oluşumuna, atriyal skarın da atriyal fibrilasyona neden olduğu varsayılmaktadır. Atriyal fibrilasyon oluşuktan sonra ise ritimin atriyal fibrilasyonda olması, sinüs ritminin korunamaması atriyal skarı diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırmaktadır. Artan atriyal skar miktarı da atriyal fibrilasyonun daha kalıcı bir forma dönmesine neden olmaktadır.

Peki ritim kontrolü kısır döngünün kırılmasını sağlıyor ise neden her hastaya ritim kontrolü yapmıyoruz? Çünkü ritim kontrolü kardiyoversiyondan antiaritmik tedavisine, antiaritmik tedaviden ablasyon tedavisine çok meşakkatli ve başarı şansı hastadan hastaya değişen zorlu bir yoldur. Bu nedenle atriyal fibrilasyon risk faktörlerinin mevcudiyetine göre hastalarda ritim kontrolünün başarılı olup olunamayacağı karar aşamasının başlangıç basamağıdır.

Kardiyoversiyon

Farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon atriyal fibrilasyon ritminin sinüs ritmine anlık çevrilmesi için etkili bir yöntemdir. Buna karşın anlık ritim kontrolü nedeniyle gelişebilecek tromboembolik olayların önlenmesi kardiyoversiyon öncesi hazırlık aşamasını oluşturur.

Kardiyoversiyon Öncesi Hazırlık

Kardiyoversiyon öncesi transözefajial ekokardiyografi ile sol atriyal appendiks veya intrakardiyak bir trombüsün olmadığı gösterilmesi gereklidir.

Hali hazırda, en az son 3 aydır, kesintisiz olarak terapötik dozda oral antikoagülan ilaç kullanan hastalarda transözefajial ekokardiyografi yapılmadan kardiyoversiyon yapılabilir.

Oral antikoagülan kullanmayan hastalarda ise; genel pratik bir bilgi olarak atriyal fibrilasyon tanısı koyulmasından 48 saat önceye kadar dökümanite edilmiş sinüs ritmi mevcut olan hastada transözefajial ekokardiyografi yapılmasının şart olmadığı düşünülmektedirken bu klinik önerinin güncel ESC kılavuzunda değişmiştir. Güncel ESC kılavuzu bu süreyi 12 saate kadar düşürmüştür. 12 ila 48 saat arasında sinüs ritmi mevcut olan bir hastada ise CHADS-VASc skoru erkekte 1 ve altı, kadında 2 ve altı olduğu durumlarda transözefajial ekokardiyografi yapılmadan kardiyoversiyon yapılabileceği belirtilmiştir.

Bu durumlar dışındaki tüm hastalarda kardiyoversiyon yapılmadan önce transözefajial ekokardiyografi ile intrakardiyak trombüsün olmadığı gösterilmesi gereklidir.

Elektriksel Kardiyoversiyon

Sedatize edilmiş olan hastada hızlı etkili ve güvenli bir kardiyoversiyon yöntemidir. Bipolar kardiyoverterler ile kalbe yüksek enerji akımları uygulanarak anormal ritim sonlandırılır ve sinüs ritmi yeniden başlatılır. Günümüzde monofazik cihazlar nadiren kullanılır. Standart olarak pedallar apekse ve sağ sternal kenara yerleştirilir. Buna karşın anteroposterior yerleşim ile uygulanan elektriksel kardiyoversiyonun daha etkin olduğu da bildirilmiştir.

Farmakolojik Kardiyoversiyon

Flekainid, propafenon, vernakalant, amiodarone ve ibutilid farmakolojik kardiyoversiyon için kullanılacak ajanlardır. Etkinlikleri %40 ila 80 arasında değişebilmektedir. Ülkemizde bulunan preparatlardan propafenon tablet ve intravenöz amiodarone farmakolojik kardiyoversiyon için kullanılabilir. Propafenon 150 mg'lık tabletlerinden aynı anda 3 veya 4 tane alınması ile yaklaşık %50 başarı ile sinüs ritmi sağlanabilir. Bu yaklaşıma "pill in the pocket" ismi de verilmektedir.

Antiaritmik İlaçlar

Ülkemizde atriyal fibrilasyonda ritim kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılabilen antiaritmik ilaçlar kısıtlıdır. Sınıf 1c – propafenon, sınıf 3 – amiodarone ve sotalol reçete edilerek kullanılabilir. Bu ilaçlar dışında sınıf 1c antiaritmik ilaçlardan flekainid de yurtdışından temin edilerek kullanılabilir.

Sınıf 1c antiaritmik ilaçlar yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kullanılırken, kalp yetersizliği başta olmak üzere yapısal kalp hastalığı olan hastalarda kullanılabilir. Amiodarone bu ilaçlar içerisinde atriyal fibrilasyonun önlenmesinde en etkili ajan olsa da çok sayıda ekstrakardiyak yan etki riski nedeniyle uzun yıllar kullanılması mümkün olmamaktadır.

Ablasyon Tedavisi

Atriyal fibrilasyonda ritim kontrolü amacıyla yapılan ablasyon tedavisinin temelinde patofizyolojik mekanizmada anlatılan tetikleyiciler ve atriyal dokunun arasındaki ilişkinin sonlandırılması vardır. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda en sık izlenen tetikleyici hedef pulmoner venler olduğu için atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun da olmazsa olmaz basamağı pulmoner ven izolasyonudur. Günümüzde pulmoner ven izolasyonu dışı olası tetikleyicilerin hedeflenmesi, sol atriyumda substratları kapsayacak şekilde lineer lezyonların oluşturulması gibi ablasyon stratejileri mevcutsa da yapılan kontrollü çalışmalar henüz bu stratejilerin etkinliğini ortaya koyamamıştır.

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunda pulmoner ven izolasyonu kriyoenerji ile yapılabileceği gibi radyofrekans enerjisi ile de yapılabilir.

Kriyoenerji ile Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu

Ampirik bir tedavi seçeneği olarak pulmoner ven ostiumlarının hedeflenmesini ve pulmoner venlerin sol atriyum ile bağlantısını elektriksel olarak osteal bölgeden kesmeyi sağlar. Etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle kriyoenerji ile daha kontrollü bir iyatrojenik skar oluşumu sağlaması sayesinde yan etkileri daha kısıtlı ve benignidir. Bu sebeple birçok merkezde birinci basamak ablasyon tedavisinde tercih edilirler.

Her ne kadar henüz FDA onayı olmasa da kriyobalon ile sol atriyal appendiks izolasyonu, sol atriyal roof ve sol atriyal posterior duvar izolasyonları da yapılabilmektedir.

RF Enerjisi ile Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu

Elektroanatomik 3 boyutlu haritalama sistemleri yardımı ile nokta nokta ablasyon uygulanmasıdır. Öncelikle elektromanyetik sistemler aracılığı kardiyak anatomi ile çıkarılır ve takiben ablasyon işlemi yapılır. Haritalama sistemleri yalnızca anatomi ile ilgili değil, anatomik yapıların skar miktarı ve elektrofizyolojik fonksiyonları ile ilgili de bilgi sağlar. Bu nedenle pulmoner ven dışı hedeflerin olduğu hasta grubunda daha çok tercih edilir.

Radyofrekans enerjisi ile oluşturulan iyatrojenik skar, kriyoenerjisi ile oluşturulana göre daha kontrolsüzdür. Öte yandan işlem ablasyonun nokta nokta uygulanması sebebiyle operatör tecrübesine daha bağımlıdır. Bu faktörler ablasyon işlemiyle ilgili ciddi komplikasyonların daha sık yaşanmasına neden olmaktadır.

Avrupa Kalp Cemiyeti Atriyal Fibrilasyon Kılavuzunda Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu

Avrupa kalp cemiyeti 2020 yılında yayınlamış olduğu AF yönetimi kılavuzunda kateter ablasyon önerilerini önceki kılavuzlara göre güçlendirmiştir. Kılavuz kateter ablasyonu için en uygun olan hasta grubu olarak “en az bir antiaritmik ilaca rağmen semptomatik olan paroksizmal atriyal fibrilasyon hastaları”nı işaret etmiştir. Hatta paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarında rekürrens riski düşük ise hasta tercihi de göz önünde bulundurularak antiaritmik ilaçlar denenmeden atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun kullanılabilceği belirtilmiştir.

Kalp Yetersizliğinde Ablasyon Tedavisi

Atriyal fibrilasyon kalp yetersizliği hastalarında sıklıkla izlenen bir ritim bozukluğudur. Kalp yetersizliği ile atriyal fibrilasyonun ortak risk faktörleri barındırmasının yanında kalp yetersizliğinin kendisi de atriyal remodellingi artırarak atriyal fibrilasyon riskini arttırmaktadır.

Bu birlikteliğin oluşturduğu en önemli sorunların başında, halihazırda sol ventrikül fonksiyonları azalmış bir bireyin atriyal fibrilasyon ile atriyal fonksiyonlardan da mahrum kalması gelmektedir. Bu sebeple kalp yetersizliği hastalarında şayet atriyal ritim kontrolü başarılı bir şekilde sağlanabilecek ise ritim kontrolünde ısrar edilmesi mantıklı olarak izlenmektedir. 2018 yılında yayınlanmış olan CASTLE-AF çalışmasında kalp yetersizliği hastalarında kateter ablasyonun mortaliteyi azaltıcı etkisinin gösterilmesi de bu düşünceyi desteklemektedir.

Kalp yetersizliği saptanan hastaların özel bir grubu olan taşikardiyomiyopati hastalarında ise kateter ablasyonunu içeren ritim kontrolünün birinci basamak tedavi olarak düşünülmesi gerektiği unutulmamaktadır.

Erken Dönem Ablasyon Tedavisi

Son yıllarda yayınlanan EAST-AF-NET erken dönemde ritim kontrolü yapılışının, EARLY-AF kriyoablasyon ile yapılan atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun atriyal fibrilasyon gelişimibi azalttığını göstermiştir. Özellikle kriyoablasyon gibi komplikasyon riski düşük bir işlem ile hastalarda belirgin fonksiyonel fayda sağlanması günümüzde ritim kontrolünün önemini arttırmış ve hem hekimleri hem de hastaları ritim kontrolü için cesaretlendirmiştir.

Kaynakça

1. Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. BMH Medical Journal-ISSN 2348-392X. 2018 Mar 2;5(2):63-.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2020;42(5):373-498.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-962.

4. Iwasaki Y-k, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.
5. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-66
6. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):374-82.
7. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):417-27.
8. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1305-16.
9. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(4):305-15.

POLİSİTEMİ/TROMBOSİTOZA YAKLAŞIM

Elifcan Aladağ Karakulak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji BD

Polisitemili Hastaya Yaklaşım

Polisitemi her üç seri kan elemanının artışı anlamına gelirken, eritrositöz periferik kanda hemoglobin/hematokrit artışını ifade etmektedir. Klinik kullanımda her iki tanım birbiri yerine kullanılabilir. Hemokonsanrasyona bağlı olarak hematokrit artışı relatif eritrositöz olarak tanımlanmaktadır [1]. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Ancak bazı durumlarda baş ağrısı, kulak çınlaması, sıcak basması, görme bulanıklığı, mukozal kanama gibi hipervizkosite semptomları ile de başvurabilirler. Hastanın eritrositöz nedenlerini dışlamak için yapılacak laboratuvar testleri öncelikle anamneze dayalıdır. Aile öyküsü olan ve uzun süredir eritrositözu olduğunu bilen hastalarda konjenital nedenler düşünülebilir. Geçmişte tromboz veya kanama öyküsü olan hastalarda primer nedenleri düşünmek daha önceliklidir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, obez, solunum yetmezliği olan hastalarda sekonder nedenler düşünülür. Yine hastaların hipoksik veya yüksek rakımlı ortamlarda çalışıp çalışmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, eritropoetin düzeyi ilk istenilecek laboratuvar testleridir. Akciğer grafisi ve batin ultrasonografisi yine ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemleridir. Serum eritropoetin düzeyi düşük bulunan hastalarda JAK2 V617F mutasyonu istenmelidir. Ancak primer eritrositözlerde %10-40 oranında negatif değerler bildirilmiştir. JAK V617F negatif ise JAK ekzon 12 mutasyonu gönderilmelidir[2]. Hastaların ayırıcı tanısında temel olarak 4 farklı tablo vardır. Rölatif eritrositöz, konjenital eritrositöz, polisitemia vera ve sekonder eritrositöz nedenleridir. Konjenital eritrositöz nedenleri nadirdir. Hemoglobinoopatiler (yüksek oksijen affiniteli hemoglobin), Konjenital eritrosit 2,3-bi-fosfogliserat (2,3-BPG) eksikliği, methemoglobinemiler, disregüle oksijen duyarlılığı mekanizması (Chuvash polisitemisi) olarak özetlenebilir. Klinikte önemli olan primer ve sekonder nedenlerin ayırımıdır [3]. Sekonder eritrositözlerde altta yatan hastalığı tedavi etmek gereklidir. Primer eritrositözlerde yüksek riskli hastaların belirlenerek uygun sitoreduktif tedavi ile antiagregan tedavinin başlanması önerilmektedir [4, 5].

Trombositözlu Hastaya Yaklaşım

Trombosit sayısının 450.000/ μ L olması trombositöz olarak adlandırılır. Nedenlerine göre primer (klonal) veya sekonder (reaktif) olarak sınıflandırılabilir. En sık trombositöz sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Sekonder trombositöz özellikle inflamatuvar süreçlerde, artmış sitokin salınımı nedeni ile artan megakaryosit proliferasyonu ve artmış trombosit salınımına bağlı olarak gelişir. Trombosit sayısına göre primer sekonder ayırımı mümkün değildir. Genellikle reaktif trombositözlerde trombosit sayısı <1.000.000/ μ L olmakla beraber trombosit >1.000.000/ μ L olan hastaların %75'inde reaktif bir neden olduğu gösterilmiştir. Reaktif trombositözlerin >%75'inde enfeksiyon, doku hasarı, kronik inflamatuvar hastalıklar ve malignite gibi altta yatan ikincil bir sebep tespit edilir. Reaktif trombositözu tedavi etmek için yeterli bir klinik veri yoktur. Viral enfeksiyona sekonder ise genellikle 2 hafta, diğer enfeksiyon/inflamasyon durumlarında 1 ay, cerrahi stres sonrası 1 ay ve kronik inflamatuvar hastalıklarda daha uzun sürede düzelmeye olabilir. Primer trombositözlerde hematopoezin otonomi kazanmasına neden olan akkiz bir mutasyon söz konusudur. Sekonder trombositözün aksine primer trombositözlerde, splenomegali %40-50 oranında görülür, arteriyel ve venöz tromboz riski artmıştır, kanama riski artmıştır, periferik yaymada dev trombositler gözlenebilir, kemik iliğinde megakaryositler artmıştır ve morfolojik değişiklikler sıktır [6, 7]. Primer trombositözlerin klinik en sık görülen alt tiplerinden birisi esansiyel trombositözdür. Vakalar genellikle asemptomatiktir. Median görülme yaşı 60 yaşdır. Vakaların %20'si 40 yaş altında tanı alır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. >60 yaş üstü ve tromboz öyküsü olan hastalar yüksek riskli kabul edilir. Bu hastalara asetilsalisilat ve sitoreduktif tedavi verilmesi önerilir. Düşük riskli hastalar sadece düşük doz asetilsalisilat ile takip edilebilir.

Kaynakça

1. Keohane C, McMullin MF, Harrison C: The diagnosis and management of erythrocytosis. BMJ 2013, 347:f6667.
2. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM: Investigation and management of erythrocytosis. Can Med Assoc J 2020, 192(32):E913-E918.
3. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M, Godfrey A, Knapper S, McLornan DP et al: A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis A British Society for Haematology Guideline. Brit J Haematol 2019, 184(2):161-175.

4. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R et al: Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013, 368(1):22-33.
5. Spivak JL: How I treat polycythemia vera. *Blood* 2019, 134(4):341-352.
6. Elliott MA, Tefferi A: Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005, 128(3):275-290.
7. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Vannucchi AM, Antonioli E et al: Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011, 117(22):5857-5859.

OLGULARLA YAŞLIDA DELİRYUM YÖNETİMİ

Serdar Ceylan, Cafer Balcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Geriatri Bilim Dalı

Deliryum, Hipokrat döneminden beri çeşitli şekillerde tanımlanmaya çalışılan bir kavramdır. Hipokrat tarafından ateş, kafa travması ya da zehirlenme sonrası olan mental anomali olarak tanımlanmıştır. Akut başlangıçlı davranış değişiklikleri, uyku bozuklukları ve bilişsel değişiklikler olabileceğini belirtmiştir. Deliryum kelimesi ise ilk kez Celsus tarafından kullanılmıştır. Ateşlenme ya da kafa travması sonrası meydana gelen mental hastalığa deliryum adı verilmiştir (1). Akut beyin yetmezliği olarak da tariflenmektedir. Saatler, günde içinde gelişir. Hastanın bazal bilişsel fonksiyonlarda bozulma meydana gelir. DSM-5 kriterlerinde dikkat ve uyanıklıkta azalma, kısa sürede gelişme ve dalgalanmalar ile seyretme, bilişsel fonksiyonlarda kayıp, başka bir nörokognitif hastalıkla açıklanamama, altta yatan medikal/organik bir neden kanıtının varlığı maddeleri yer almaktadır (2).

Deliryum yaşlı yetişkin bireylerle ilgilenen sağlık çalışanlarının en sık karşılaştığı nöropsikiyatrik sendromdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2.6 milyon kişiyi etkilemektedir. Özellikle hastane yatışı sırasında deliryum gelişen hastalar uzun süreli bilişsel ve fonksiyonel kayıp için yüksek risk altındadır. Bası yarası, düşme, pnömoni, mortalite riski deliryum gelişen hastalarda artar. Taburculuk sonrası ise bakımevine yatış, rehabilitasyon ve evde sağlık hizmetlerine talep ihtimali daha yüksektir. Deliryum ve komplikasyonları ile ilgili toplam sağlık masrafının yıllık 164 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir (3).

Sık karşılaşılan bir problem olmasına rağmen %60 kadarı tanı almaz. %30-40'ı önlenbilir sebeplere bağlıdır (4). Önlenmesi birçok komplikasyonu ve sağlık harcamalarını azaltacak önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülebilir (5). Özellikle yaşlı yetişkin hastaların bakım sürecinde sağlık hizmeti kalitesinin belirteçlerindedir (6). Yaşlı yetişkin hastane yatışlarının en sık komplikasyonlarındandır. %30 ile %87 arasında değişen insidansa sahiptir. Demans hastalarında, bakımevinde, acile başvuran hastalarda da önde gelen sağlık sorunlarındandır (7).

Patogenezini tam olarak anlayamamıştır ve birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları nöronal yaşlanma, nöroinflamasyon, glukokortikoidler/nörendokrin, uyku/sirkadyan ritim/melatonin sentezi disregulasyonu, oksidatif stres, nörotransmitter ve dis-konneksiyon sendromu hipotezleridir. Temel olarak nörotransmitterlerde disregulasyon ve nöronal ağlarda diskonnektivite deliryum gelişmesindeki patofizyolojisinde baş rolleri oynamaktadır (8).

Deliryumun beş adet temel alanı vardır. Bunlar bilinç ve dikkatte bozulma, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, sirkadyan ritimde bozulma, psikomotor bozukluklar ve emosyonel bozukluklardır. Çoğunlukla prodromal bir dönem görülür. Yorgunluk, uyku problemler, depresyon, anksiyete, huzursuzluk, iritabilite, ışık ve sese aşırı duyarlılık görülebilir. Prodromal dönemin arkından akut veya subakut olarak başlar, günler/aylar sürebilir. Dalgalanmalar görülür, normal aralıklar karakteristiktir. Dikkat ile ilgili bozulma çok belirgindir. Hasta yakını ya da bakım vereninden; bazal mental ve kognitif durumun öğrenilmesi anahtar noktadır (8).

Üç temel deliryum tipi bulunmaktadır: Hipoaktif, hiperaktif ve mikst. Hipoaktif deliryum şiddetlenirse "katatonik" tip, hiperaktif tip şiddetlenirse "excited" tip olarak adlandırılır. Ayrıca subsendromal tip olarak adlandırılan tanı için bulguların yetersiz/eksik olduğu ancak yoğun bakım kalış süresinde uzama, taburculuk sonrası mortalite, kognitif ve fonksiyonel düşüş gibi olumsuz sağlık sonuçlarının deliryum ile benzer olduğu deliryum öncesi bir tablo da bulunmaktadır (8).

Deliryum saptandığında nedenini araştırmak önemlidir. Tam kan sayımı, elektrolitler, glukoz, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafisi, elektrokardiyografi, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ilk istenecek tetkiklerdir. Bunlarda bir anormallik saptanmazsa tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, kortizol, ilaç düzeyleri, sifiliz serolojisi, arteriyel kan gazı, lomber ponksiyon, elektroensefalogram ve kranyal görüntüleme ileri tetkikler olarak yapılabilir (9).

Deliryum nedenlerini zemin hazırlayan, yatkın hale getiren predispozan faktörler ve gelişimi tetikleyen, hızlandıran presipitan faktörler oluşturmaktadır. Predispozan faktörler ileri yaş, kırılgenlikle yaşama, erkek cinsiyet, polifarmasi, demans, birden fazla kontrol altında olmayan medikal problem, kardiyopulmoner hastalıklar, organ yetmezlikleri, santral sinir sistemi hastalıkları, depresyon, görme-işitme problemleri, malnütriyon, hipoalbuminemi, dehidratasyon, sosyal izolasyon, inaktivite ve deliryum öyküsü olarak sayılabilir. Presipitan faktörler ise son 24 saat içinde üçten fazla ilaç eklenmesi, immobilizasyon, fiziksel kısıtlamalar, kateterler, enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları, ateş, hipotermi, hipoksi, hiperkarbi, metabolik dengesizlikler, endokrinolojik bozukluklar, iyatrojenik

komplikasyonlar, cerrahi girişimler, üriner kateterizasyon, uzun süren hospitalizasyon, hipotansiyon, konstipasyon, fekal impakt, ağrı, uykusuzluk ve çevresel faktörlerdir (7). Deliryum etiyojisi multifaktöriyeldir ve altta yatan bir sebep bulunulduğunda bununla yetinilmemelidir, bütün presipitan/predispozan faktörler gözden geçirilmelidir.

İlaçlar deliryum etiyojisinde önemli bir yer tutar. Analjezikler, antibiyotikler, antiviraller, antifungaller, antikolinergikler, antikonvulzanlar, antidepresanlar, antihistaminikler, beta blokerler, amiodoron, antipsikotikler, kortikosteroidler, prokinetikler, dopaminerjikler ve sedatifler başlıca deliryuma neden olabilecek ilaç gruplarıdır. Enfeksiyonlar atipik prezentasyon göstererek karşımıza deliryum tablosu ile gelebilirler. Deliryum ile başvuran bir hastada; etiyoji bulunmuş olsa da olmasa da eşlik edebilecek enfeksiyonlar açısından da değerlendirilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit/ensefalit araştırılmalıdır. Ayrıca enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı tedavi ilişkili deliryum da akılda tutulmalıdır (10).

Hayatı tehdit edici olayın tek bulgusu olabilir. Bu nedenle deliryum tanısı koymak için öncelikle deliryumu akılda tutmak ve şüphelenmek gerekmektedir. Hastayı iyi tanıyan bir bakım vereninden bazal kognitif fonksiyonları ve değişimleri öğrenilmelidir. Kognitif değerlendirme; özellikle 'dikkat' ilişkili değişiklikler sorgulanmalıdır. Tekrarlama görevlerini yerine getirmede, sayı menzili testinde, ayları geriye doğru saymada, "DÜNYA" kelimesini harflerini tersten saymada, çoklu basamaklı emirleri yerine getirmede bozukluklar meydana gelir. Demans, depresyon, mani, akut psikoz dışlanmalıdır. Potansiyel sebepler araştırılmalıdır. Hastayı bilen bir kişiden hikaye alınmalıdır. Fizik muayene ve vital bulgular önem arz etmektedir. Nörolojik muayene mutlaka yapılmalıdır. Hipoaktif deliryum depresyondan ayırt edilmelidir. Metabolik/toksik deliryumda nonspesifik bulgular (multifokal myoklonus, asteriksiz, postural aksiyon tremoru) karşımıza çıkabilir. Enfeksiyon bulguları aşık ya da gizli olabilir. İlaçlar gözden geçirilmelidir. Uygun ve ayrıntılı laboratuvar testleri istenmelidir. Tüm bu bilgiler ışığında görüldüğü gibi deliryum tanısı klinik bir tanıdır (7).

Deliryuma tanı koymak için çok sayıda tarama ölçeği geliştirilmiştir. Bunlardan başlıcaları Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM), Konfüzyon Değerlendirme Metodu-Yoğun Bakım Versiyonu (CAM-ICU), 4AT ve Deliryum Gözlem Tarama Ölçeği (DOS)'tur. Konfüzyon Değerlendirme Metodu en yaygın kullanılan araçtır. Kullanışı ve pratiktir. Dört maddelik kısa formu 4000'den fazla çalışmada kullanılmıştır. On dokuz dile çevrilmiştir. Dahili ve cerrahi servis hastalarında sensitivite %94-100, spesifisite ise %90-95 aralığındadır. Dört maddelik kısa formunda deliryum tanısı koymak için akut başlangıç ve dalgalanmalar ile dikkat kaybının mutlaka olması gerekirken düşünme sürecinde disorganizasyon ve bilinç düzeyindeki değişiklik maddelerinden birinin olması yeterlidir (11). 4AT iki dakikadan kısa sürede gerçekleştirilebilen, pratik, kolay, eğitime ihtiyaç duyulmayan, ajite/uykuya meyilli hastalarda da kullanılabilen, dört maddeden oluşan bir testtir. 234 hospitalize hasta validasyon çalışmasında sensitivite %89.7 spesifisite %84.1 olarak saptanmıştır. Uyanıklık, dikkat, akut değişiklik ya da dalgalı seyir ve oryantasyon sorgulanmaktadır (12). Deliryum Gözlem Tarama Ölçeği hemşireler tarafından yapılan, özel eğitime ihtiyaç duyulmayan, kullanımı kolay, kısa, beş dakikadan kısa süren, sekiz saatlik shiftlerde deliryum semptomlarının değerlendirildiği araçtır. On üç maddeden oluşmaktadır. Üç veya daha fazla puan olması durumunda deliryum varlığı şeklinde yorumlanır (13).

Ayrırcı tanıyı yapmak deliryum tanısında önemlidir. Demans, depresyon ve psikotik hastalıklardan ayırımı yapılmalıdır. Deliryumun uygun tedavi/müdahele olmadan prognozu daha kötüdür. Şüphe duyulduğunda da aksi ispat edilene kadar, deliryum olduğunu varsaymak ve altta yatabilecek etiyojileri dışlamak gerekir. Bilinen demans/nöropsikiyatrik hastalığı olanlar deliryum gelişimi için daha duyarlılardır. Bu hastalarda deliryumu ayırt etmek hasta yönetimini etkiler. Demansta deliryum riski beş kata kadar artar. Deliryumu olanların %50'sinde altta yatan demans mevcuttur. Deliryum sonrası hastaların bir kısmı bazal kognitif fonksiyonuna dönemez. Sundrowning kavramı özellikle bakımevinde kalan demanslı hastalarda gözlenen, akşam saatlerinde olan davranışsal bozukluktur. Deliryumla karıştırılmamalıdır. Ancak; yeni ortaya çıktığı durumda deliryum olarak değerlendirilebilir. Fokal ya da lobar nörolojik sendromlar; inme, nonkonvulziv status epileptikus da deliryum ayrırcı tanısında yer alırlar. Deliryum dışlanmadan depresyon/affektif bozukluk için verilecek ilaçlar da deliryum semptomlarını arttırabilmektedir (14).

Tedavinin üç önemli basamağı vardır. Altta yatan sebebin tespit ve tedavi edilmesi, davranışsal semptomlara yönelik tedavi ve destek tedavidir. Daha ileri fiziksel, fonksiyonel ve kognitif bozulmayı önlemek için hem destek tedavi hem de altta yatan patolojiye yönelik iyileştirici tedavi gerekir. Deliryumdaki hastalar immobilité ve konfüzyona bağlı komplikasyon için risk altındadır. Bu nedenle destek tedavisi gerekmektedir. Deliryumun erken tespiti, altta yatan sebeplere yönelik kapsamlı müdahele ve komplikasyonların (immobilité, aspirasyon, bası yarası) önlenmesi destek tedavinin parçalarıdır. İnterdisipliner yaklaşım gereklidir. Yeterli hidrasyon ve beslenmenin sürdürülmesi, hareketliliğin ve hareket açıklığının artırılması, ağrının giderilmesi, cilt bütünlüğünün sağlanması, inkontinansın iyileştirilmesi, aspirasyon riskinin en aza indirilmeye çalışılmasına odaklanmalıdır. Yaklaşım aile ve bakımverenler de dahil edilmelidir. Demanslı hastaların yakınları/bakımverenleri için deliryumun sıklıkla bardağı taşıran son damla olduğunu, tükenmişlikle karşı karşıya olabileceklerini unutmamak gerekir (7).

Deliryum tedavisinde en önemli adım gelişmesinin önlenmesidir. Oryantasyonun sağlanması, bilişsel stimülasyon, fizyolojik uy-kunun kolaylaştırılması, Erken mobilizasyon ve minimal fiziksel kısıtlama, işitme ve görme için yardımcı araç kullanımı, ilaçların yönetimi/monitorizasyonu ve ağrı yönetimi deliryum gelişmesini önlemek için başlıca yapılması gerekenlerdir. Deliryum önlenmesinde ilaçların yeri yoktur. Çeşitli çalışmalarda bu durum incelenmiş ancak yeterli kanıt ortaya konamamıştır (7).

“Hospital Elder Life Program” adı verilen uygulama deliryumun önlenmesi için Amerika Birleşik Devletleri’nde geliştirilmiştir. Risk faktörlerini belirler, çok bileşenli eylem stratejisi ortaya koyar, etkili ve maliyet etkin bir süreç oluşturur. Dünyada 200’den fazla hastanede başlıca hemşireler ve eğitilmiş gönüllüler tarafından hayata geçirilmektedir (15).

Ajitasyonun yönetiminde non-farmakolojik tedavi temeli oluşturur. Deliryumun önlenmesinde de yer alan hastaya sessiz-sakin bir ortam sağlamak, oryantasyonu için iletişimde olmak, görme ve duyma ile ilgili eksiklerini gidermek, mobilite ve bağımsızlığının sürdürmesini sağlamak, uykusunun bölünmesini engellemek ajitasyonu azaltmaktadır. Farmakolojik tedavi mecbur kalmadıkça kullanılmamalıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu tarafından onaylanmış bir ilaç yoktur. Off-label kullanım olarak tipik ve atipik antipsikotikler, kolinerjik ajanlar, benzodiazepinler, serotonin resetör antagonistleri, alfa-2 agonist ve sedatif etkili ilaçlar (dexmedetomidin) kullanılmaktadır. Farmakolojik tedavide amaç hastayı uyutmak, sedatize etmek değil; sakin ve iletişim kurulabilir hale gelmesini sağlamaktır. Mümkün olan en düşük dozda ve kısa süre kullanımları önerilir. Sürekli ya da profilaktik kullanım önerilmez. İlaçların yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Ağrı deliryuma sebep olabilirken aynı zamanda deliryumu olan hastalarda ajitasyonu arttırabilir. Ağrıyı kesmek için kullanılan ilaçlar da ağrı yönetiminde gerekli iken bu ilaçlar deliryuma sebep olabilir (16).

Hipoaktif deliryum genellikle semptomatik tedavi gerekmeyen grubu oluşturur. Haloperidol, aripiprazol ve metilfenidat/modafenil denenmiş ancak yeterli kanıt sağlanamamıştır. Non-farmakolojik tedavi yöntemleri hipoaktif deliryum yönetimi için büyük önem arz etmektedir (17).

Sonuç olarak deliryum gelişimini önlemek en önemli basamaktır. Risk faktörlerinin belirlenmesi, presipitan faktörlerden kaçınılması ve kontrolü, sık oryantasyon, bilişsel stimülasyon, görme ve işitmenin cihazlar yardımıyla da olsa optimizasyonu ve medikal problemlerin tespit ve tedavisi ile çoğu deliryum vakası önlenebilir. Deliryum geliştikten sonra da non-farmakolojik tedavi seçeneklerinin uygulanması gerekmektedir. Farmakolojik tedaviler hasta ile iletişim kurulabilmesi için ajite hastalarda kullanılabilir ancak uzun süreli kullanımdan kaçınılmalı, yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır.

Referanslar

1. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of psychiatry*. 2007;18(72 Pt 4):459-69.
2. Sarmiento C, Lau C. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. The Wiley Encyclopedia of Personality and Individual Differences: Personality Processes and Individual Differences*. 2020:125-9.
3. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-22.
4. de la Cruz M, Fan J, Yennu S, Tanco K, Shin S, Wu J, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(8):2427-33.
5. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine*. 1999;340(9):669-76.
6. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Assessing care of vulnerable elders: methods for developing quality indicators. *Ann Intern Med*. 2001;135(8 Pt 2):647-52.
7. Halter J, Ouslander J, Tinetti M, Studenski S, High K, Asthana S. *Hazzard’s geriatric medicine and gerontology: McGraw-Hill Prof Med/Tech*; 2009.
8. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(11):1428-57.
9. Todd OM, Teale EA. *Delirium: a guide for the general physician. Clinical medicine (London, England)*. 2016;16(Suppl 6):s98-s103.
10. Karlsson I. Drugs that induce delirium. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1999;10(5):412-5.
11. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *Jama*. 2010;304(7):779-86.
12. MacLulich AM, Hall RJ. Who understands delirium? *Age and ageing*. 2011;40(4):412-4.

13. Park J, Jeong E, Lee J. The Delirium Observation Screening Scale: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Clinical nursing research*. 2021;30(4):464-73.
14. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *Am J Psychiatry*. 2019;176(10):785-93.
15. Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2018;26(10):1015-33.
16. Lauretani F, Bellelli G, Pelà G, Morganti S, Tagliaferri S, Maggio M. Treatment of Delirium in Older Persons: What We Should Not Do! *International journal of molecular sciences*. 2020;21(7).
17. Hosker C, Ward D. Hypoactive delirium. *Bmj*. 2017;357:j2047.

TRANSFÜZYON ÇEŞİTLERİ VE REAKSİYONLARI

Tülay Karaağaç Akyol

HÜTF Kan Merkezi ve Terapötik Aferez ünitesi

Kan ürünleri, kan merkezlerinde hazırlanan kan bileşenleri (eritrosit konsantresi, trombosit konsantresi, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat) ile plazma fraksiyonasyon merkezlerinde havuzlanmış plazma bağışlarından üretilen plazma türevleri (albümin, pıhtılaşma faktörleri ve immünoglobulinler gibi) olarak sınıflandırılır. Plazma türevleri, 11 Aralık 2021 tarihli, 31686 sayılı Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamındadır ve diğer tüm ilaçlar gibi lisanslı bir hekim tarafından reçete edilmelidirler (1). Aferez yöntemi ile hazırlanan kan ürünlerine örnek olarak granülosit konsantresi, hematopoetik kök hücreler ve yine trombosit konsantresi verilebilir.

Karl Landsteiner'in 1900'de A, B, O kan gruplarını keşfi ve bu keşfin 1930'da Nobel Tıp Ödülü'nü alması, antikoagülanların kullanımının kabul görmesi on yılı bulsa da 1915'te New York Mt. Sinai Hastanesinde Richard Lewisohn'un pıhtılaşma önleyici olarak sodyum sitrat kullanması, 1939/40 yıllarında Rh kan grubu sisteminin Karl Landsteiner, Alex Wiener ve Philip Levine tarafından keşfi, 1940'ta Edwin Cohn'un soğuk etanol fraksiyonasyonunu geliştirip plazmayı bileşenlere ve ürünlere ayırması ve albümin, gama globulin ve fibrinojenin izole edilip, klinik kullanıma uygun hale getirilmesi, 1945'te Coombs, Mourant ve Race'in anti-insan globulin (Coombs Testi) testini tanımlaması ve 1950'de kan bankacılığındaki en etkili teknik gelişmelerden biri olarak Carl Walter ve W.P. Murphy, Jr.'in kırılabilir cam şişelerin yerine dayanıklı plastik torbaları tanımlaması ve 1953'te soğutmalı santrifüjün geliştirilmesi, modern kan bankacılığının gelişimindeki önemli basamaklardır. Plazmaferez, fraksiyonasyon için plazma toplama yöntemi olarak 1964'te tanıtılmıştır. Hemofili tedavisi için 1965'te dondurularak çöktürülmüş Anti-hemofilik faktör (AHF)'nin üretilmesine yönelik bir yöntem bildirilmiştir. Rh negatif kadınların yenidoğanlarında Rh immünizasyonunu önlemek için Rh immün globulini 1967'de ticari olarak tanıtılmıştır. 1972'de kanın sadece bir komponentinin alınıp, kalanının donöre geri verildiği aferez yöntemi kullanımı başlamıştır. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyon etkenlerinin keşfini, bunların tarama testlerinin donör kanlarında rutin kullanılmaya başlanması ve trombositler ve plazma için patojen inaktivasyon sistemlerinin onaylanması izlemiştir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nin Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi, 2005'te, insan hücrelerinin, dokularının ve hücre ve doku bazlı ürünlerin (HCT/Ps) incelenmesi için kılavuz yayınlamıştır. FDA, 2017'de kanser tedavisinde kullanılmak üzere ilk iki kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisini onaylamış, 2018'de ABD ordusuna muharebe ortamlarında kanamayı tedavi etmek için dondurularak kurutulmuş plazma kullanmasını sağlayan acil kullanım yetkisi (EUA) vermiştir (2).

Gün geçtikçe gelişen transfüzyon çeşitleri için en belli başlı endikasyonlar; kan volümünü yerine koymak, eksik kan komponentlerinin yerine konması (eritrosit, trombosit, lökosit, pıhtılaşma faktörleri, plazma proteinleri), terapötik aferez ve vücut dışı dolaşım uygulamaları, dokulara oksijen transportunu sağlamak, kanama ve koagülasyon bozukluklarını ve immunolojik yetersizlikleri düzeltmektir. Transfüzyon kararı alınırken hastanın gerçekten transfüzyon ihtiyacı olup olmadığı, hangi kan komponentine ihtiyacı olduğu, hastaya yaklaşık kaç ünite transfüzyon yapılması gerektiği ve verilecek kan veya kan ürününün hastaya yararı/zararının ne olduğu mutlaka belirlenmelidir (3).

Kan Komponentleri:

Kan komponentlerini hazırlamanın teknik detayları için çeşitli kılavuzlar vardır. Avrupa için Guide of the Council of Europe (4), Amerika Birleşik Devletleri'nde AABB, Technical Manual (5), ülkemizde ise Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi (6) kullanılmaktadır. Sık kullanılan kan komponentleri; Eritrosit konsantresi, Trombosit konsantresi, Taze donmuş plazma ve Kriyopresipitattır.

Eritrosit Konsantresi:

Plazmasının 3/4'ü alınmış kandır, plazma içeriği yaklaşık 60-90 mL'dir. Hacmi yaklaşık olarak 280 ± 50 mL'dir, hematokriti %70-80 arasındadır. Raf ömrü SAG-M kullanılmışsa 42 gündür. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin artırılması amacıyla kullanılır. Ek sorunu olmayan ve kemoterapi alan akut lösemi, lenfoma ve kök hücre nakil hastalarında eritrosit transfüzyon sınırı 7-8 gr/dL olarak kabul edilir. Hemoglobin değeri tek başına oksijenizasyonun göstergesi değildir. Hipovolemik durumlarda hematokrit değeri aneminin derecesini doğru yansıtmayabilir (7). Eritrosit transfüzyon endikasyonları bireysel faktörlere göre değişkenlik gösterir.

AABB'ye göre hastanede yatan hemodinamik olarak stabil hastalarda 7-8 gr/dL hemoglobin düzeylerinde ve bilinen kardiyovaskü-

ler hastalığı olan kişilerde 8 gr/dL hemogloblin düzeyinin altına düşmedikçe restriktif transfüzyon stratejisi uygulanması önerilmektedir. Hemodinamik olarak stabil akut koroner sendromu olan hastalarda restriktif veya liberal transfüzyon eşikleri hakkında bir öneride bulunulmamaktadır. Transfüzyon kararlarını verirken hemogloblin konsantrasyonu yanısıra hastanın semptomlarının da dikkate alınması önerilmektedir (8). Hastanın yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, aneminin süresi, peroperatif kan kaybı olasılığı, operasyonun türü ve süresi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Lökositi Azaltılmış Eritrosit Konsantresi (Lökodeplesyon): Günümüzde en sık kullanılan lökodeplesyon yöntemi filtrasyondur. HLA alloimmünizasyonu gelişmemesi için verilen eritrosit veya trombosit süspansiyonunun içindeki lökosit miktarının 1×10^6 dan daha az olması gerekmektedir. Lökositlerden arındırma işlemi lökosit filtreleri ile yapılmaktadır (9-11).

Endikasyonları: Hemolitik olmayan febril transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi gereken durumlarda (özellikle çok transfüzyon yapılan hastalarda ve multiparalarda), CMV(-) alıcılara CMV(-) ürün bulunamadığında, bütün kemik iliği/periferik kök hücre transplantasyonlarında, malignensi için adoptif immünoterapi alan hastalarda, kalp ve akciğer transplantasyonları ve HIV pozitif hastalarda kullanılır (9-11).

Yıkanmış eritrosit konsantresi: Birincil amacı plazma proteinlerinin ortamdaki uzaklaştırılmasıdır (9,10).

Endikasyonları: Allerjik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek için kullanılır. Steroid ve antihistaminik uygulamasına rağmen ağır ve tekrarlayan reaksiyonlarda kullanımı önerilir. IgA eksikliği olan kişilerde anafilaktik reaksiyonların önlenmesi için de kullanılır.

Işınlanmış Eritrosit Konsantresi: Sellüler kan komponentlerinin gamma irradiasyonu transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GVHD) gelişmesini engeller. Önerilen doz kanın ortasından geçen düzlemde minimum 2500 cGy'dir. Işınlama T lenfositlerin çoğalmasını engeller, buna karşın eritrosit, trombosit ve granülositlerin fonksiyonlarını etkilemez (9,10,12).

Endikasyonları: Birinci derecede akrapadan alınan kan ürünü ve HLA uygun trombosit süspansiyonu naklinde, intrauterin transfüzyonda kullanılacak kan ürünleri, immün yetmezliği olan alıcıda kullanılacak kan ürünleri, Hodgkin/non-Hodgkin hastalarında kullanılacak kan ürünleri, allojeneik kemik iliği veya periferik kök hücre nakli yapılan alıcıda kullanılacak kan ürünleri, neonatal exchange transfüzyonda kullanılacak kan ürünleri, malignensi için adoptif immünoterapi alacak olan hastalarda kullanılacak kan ürünleri, böbrek hariç solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılacak kan ürünleri ışınlanmalıdır.

Trombosit Konsantresi:

Trombosit süspansiyonu tam kandan santrifüjleme ile veya donörlerden aferez cihazları aracılığıyla elde edilir. Random trombosit süspansiyonu 40–70 mL plazma içinde konsantre halindedir. Her bir konsantre içinde en az $5,5 \times 10^{10}$ trombosit bulunmalıdır. Tek ünite trombositler 4-6'lı gruplar halinde bir araya getirilerek havuzlanmış trombosit süspansiyonları elde edilir. Aferez trombosit konsantresi yaklaşık 250 mL'dir. Her bir aferez ünitesinde en az 3×10^{11} trombosit bulunması gerekir (9,13-14). Trombosit konsantreleri 20–24 °C'de, hafif sallanma hareketi ile ajitatörde 5 gün süreyle saklanabilir.

Endikasyonları:

Trombositopeni:

- Kanama veya pıhtılaşma bozukluğu yoksa trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$
- Kanaması olmayan fakat pıhtılaşma bozukluğu olanlarda trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$
- Kanaması olan, DIK gelişen, cerrahi bir işlem uygulanacak hastalarda trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$
- Göz veya beyin ameliyatı yapılacak hastalarda trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$
- Masif kan transfüzyonu

Trombosit fonksiyon bozuklukları:

- Konjenital trombosit fonksiyon bozukluğu (Glanzmann hastalığında trombosit süspansiyonu verilmesi anti-trombositler anti-kor olasılığı nedeniyle her zaman etkin olmayabilir)
- İlaçlar (aspirin, tiklodipin, klopidogrel vs)
- Kardiyak by-pass
- Metabolik bozukluk; böbrek ve karaciğer yetmezliği (9,13,14)

Profilaktik trombosit süspansiyonu transfüzyonu öneri derecelemeleri:

Trombositopenisi olan hastalarda kanama için risk faktörleri: Enfeksiyon, graft versus host hastalığı, kanama bulgusu, >38 °C ateş, lökositoz, koagülasyon bozuklukları, trombosit sayısında hızlı düşüş olmasıdır (9,13,15). Hematolojik/onkolojik hastalıklarda, bu risk

faktörlerinden en az birinin varlığı durumunda, trombosit sayısı $>20,000/\mu\text{L}$ olacak şekilde profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: zayıf öneri, düşük derece kanıt).

Tedaviye ikincil hipoproliferatif trombositopenisi olan ve trombosit değeri $10 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altında olan hospitalize edilmiş erişkin hastalara profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: kuvvetli öneri, orta derecede kanıt).

Elektif santral venöz katater takılacak platelet değeri $20 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altında olan hastalara profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: zayıf öneri, düşük derecede kanıt).

Tanısal lomber ponksiyon yapılacak platelet değeri $50 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altında olan hastalara profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: zayıf öneri, çok düşük derecede kanıt).

Majör elektif nöroaksiyal olmayan cerrahilerde platelet değeri $50 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altında olan hastalara profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: zayıf öneri, çok düşük derecede kanıt).

Transjuguler karaciğer biyopsisi öncesinde trombosit sayısı $<10,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt). Perkütan karaciğer biyopsisinde trombosit sayısının $>50,000/\mu\text{L}$ olması önerilir (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).

Eklem aspirasyonu öncesinde trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: zayıf öneri, çok düşük derecede kanıt).

Diş tedavisi öncesinde kanamaya eğilim yaratan bir durum varsa ve trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: zayıf öneri, çok düşük derecede kanıt).

Endoskopi ve endoskopik biyopsi öncesi trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).

Bronkoskopi öncesi trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ve transbronşial biyopsi öncesi trombosit sayısı $<50,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).

Santral venöz kateter takılmadan önce trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit verilmesi önerilir (derece: zayıf öneri, çok düşük derecede kanıt).

Girişimsel cerrahi işlemlerden önce eşlik eden ek risk faktörü yoksa trombosit sayısı $\geq 50,000/\mu\text{L}$ olacak şekilde trombosit replasmanı yapılmalıdır (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).

Spinal anestezide trombosit sayısı $<50,000/\mu\text{L}$ ise (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt), epidural anestezide $<80,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılır (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).

Kemik iliği biyopsisi öncesi profilaktik trombosit replasmanı önerilmez (derece: kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt) (13-16).

Taze Donmuş Plazma:

Tam kandan elde edilen taze plazmanın altı saat içinde dondurulmasıyla taze donmuş plazma (TDP) elde edilir. Taze plazma içinde koagülasyon faktörleri, globulin ve albümin bulunur ve TDP'de labil koagülasyon faktörlerinin aktiviteleri korunmuştur. Toplam 250 mL'dir. Eritildikten sonra 24 saat süreyle $2-6^\circ\text{C}$ 'de saklanabilir. Tedavi dozu 10- 20 mL/kg'dır. ABO uyumlu olmalıdır, ancak Rh uyumu aranmaz (6,9,17,18).

Endikasyonları:

- Kazanılmış çoklu pıhtılaşma faktör eksiklikleri
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kumadin aşırı dozu
- Masif transfüzyon
- Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DİK)
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
- Faktör konsantresi bulunmayan izole kalıtsal faktör eksiklikleri
- Varfarin etkisinin antagonizasyonu (acil durumlarda ve kanama varlığında)

Taze donmuş plazma; immün yetmezlik tedavisinde, yanık ve yaraların iyileşmesinde, volüm genişletici ve protein kaybını yerine

koymak amacıyla beslenme solüsyonu olarak ve spesifik faktör konsantreleri ile düzeltilebilecek faktör eksikliklerinde (fibrinojen, FVII, FVIII, FIX ve antitrombin) *kullanılmamalıdır* (9,17,18).

Kriyopresipitat:

Taze donmuş plazmanın 2–6°C’de yavaşça eritildikten sonra yeniden santrifüj edilmesinin ardından üste kalan kısmın uzaklaştırılması sonucu torbada kalan 10–15 ml’lik çökeltidir. İçerisinde FVIII, fibrinojen, von Willebrand faktör ve FXIII bulunur. Taze donmuş plazmaya benzer şekilde saklanır (6,18).

Endikasyonları:

- Fibrinojen eksikliği (<1 g/L),
- Masif transfüzyon,
- Trombolitik tedavinin antagonizasyonu,
- Konjenital afibrinojenemi/Hipofibrinojenemi/Disfibrinojenemi,
- Faktör XIII eksikliği,
- Üremik kanamalar, amniyotik sıvı embolisi ve yılan zehirlenmesi de olası endikasyonlardır (18).

Granülosit Konsantresi:

Granülositler genellikle belirli bir hasta için hazırlanır, hazırlandıktan sonra en kısa sürede irradiye edilir ve hemen transfüze edilirler. Depolama için uygun değildir ve aferez işlemi ile elde edildikten sonra en kısa sürede transfüze edilmelidirler. Saklama zorunlu ise kısa süreli olmalıdır. Granülositler, trombosit çalkalayıcısında çalkalanmamalıdır. Taşınması gerektiğinde + 20°C ile + 24°C aralığındaki sıcaklığı sağlayan uygun kaplarda, çalkalamadan taşınmalıdır (6). Yüksek eritrosit kontaminasyon riski nedeniyle transfüzyonu öncesinde uygunluk testleri yapılmalıdır. Mikroagregat veya lökosit azaltıcı filtrelerle infüzyonu kontrendikedir (9,19).

Endikasyonları:

- Granülosit transfüzyonlarının klinik etkinliği kanıtlanmamıştır, bu nedenle klinik çalışma dışında rutin kullanımı önerilmemektedir,
- Kök hücre nakli öncesi ağır fungal veya nadir olarak bakteriyel enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ikincil profilaksi şeklinde uygulanabilir,
- Kök hücre nakli sonrasında tedaviye yanıtız ağır fungal veya nadiren bakteriyel enfeksiyon geçiren hastaların tedavisinde kullanılabilir.
- Uygun antibakteriyel ve antimikotik tedaviye rağmen en az 48 saattir devam eden dirençli ateş ve ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500/µl) durumunda granülosit transfüzyonu yapılabilir (derece: zayıf öneri, orta derecede kanıt).
- Kronik granüloamatöz hastalık gibi kalıtsal granülosit disfonksiyonu olan kişilerde nötrofil sayısı normal olsa dahi hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında granülosit transfüzyonu yapılabilir (derece: zayıf öneri, zayıf derecede kanıt) (9,19).

Transfüzyon Komplikasyonları

Akut Transfüzyon Reaksiyonları: Transfüzyon sırasında veya izleyen 24 saat içinde oluşan reaksiyonlardır. Genellikle transfüzyon sırasında veya transfüzyonu izleyen ilk saatlerde ortaya çıkar. Bu nedenle, infüzyonun ilk 15 dakikası daha yoğun olacak şekilde, transfüzyonun tamamlanmasından 1 saat sonrasına kadar hasta yakından gözlenmelidir. Akut transfüzyon reaksiyonu, transfüzyonu uygulayan tüm sağlık personeli tarafından tanınmalı ve şüphe edildiği anda transfüzyon hemen durdurulmalı, gerekli uygulamalar başlatılmalıdır.

Transfüzyon reaksiyonu ile ilişkili olabilecek belirti ve bulgular; üşüme-titreminin eşlik edebildiği, vücut sıcaklığının başlangıç değerine göre 1°C’nin üzerinde artması olarak gözlenen ateş, infüzyon alanında, göğüste, karında, sırtta, boşluklarda tanımlanabilen ağrı, genellikle akut gelişen hipotansiyon veya hipertansiyon, genellikle dispne, takipne ve hipoksinin eşlik ettiği solunum sıkıntısı, ciltte kızarıklık veya ürtiker, bulantı, kusmadır.

Akut transfüzyon reaksiyonu ile ilişkili olabilecek bulgularla karşılaşıldığında ya da transfüzyon reaksiyonundan şüphe edildiğinde:

- Transfüzyon hemen durdurulur.
- İntravenöz yol, % 0,9 NaCl solüsyonu ile açık tutulur.
- Doğru kan bileşeninin doğru hastaya verildiğinden emin olunur.

- Hastanın kan grubu kayıtları ile kan bileşeni ve transfüzyon öncesi uygunluk etiketindeki kan grubu kayıtları karşılaştırılır.
- Kan bileşeni uygunluk etiketi üzerindeki kan bileşen numarası ile kan bileşeni üzerindeki numara karşılaştırılır.
- Kan bileşeni üzerindeki transfüzyon öncesi uygunluk etiketinde “çapraz karşılaştırma uygundur” ifadesi görülmelidir.
- Hasta değerlendirilerek bunun bir transfüzyon reaksiyonu olup olmadığına, eğer bir transfüzyon reaksiyonu ise ne tür bir reaksiyon olduğuna ve ne tür önlemler alınması gerektiğine karar verilir.
- Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, anafaksi, transfüzyon ile ilişkili sepsis ve transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) hızlı tıbbi yardım gerektiren reaksiyonlardır. Ayrıca reaksiyon tanımlanarak, reaksiyon sonrası kan ve idrar numuneleriyle beraber, transfüze edilen kan bileşeni, iğnesi çıkarılmış olarak kan seti, aynı damar yoluyla verilen diğer solüsyonlar, bu transfüzyonla ilişkili tüm form ve etiketler ilgili birimlere ve kan merkezine gönderilmelidir (6).

Karşılaşılan istenmeyen olay, istenmeyen reaksiyon ve gerçekleşmesi son anda önlenmiş olaylara yönelik düzeltici/önleyici faaliyet ilgili birim tarafından oluşturulur, ilgili Hemovijilans raporlamaları ve bildirimleri yapılmalıdır (20).

Transfüzyonun komplikasyonlarının sınıflaması: Reaksiyonların oluş zamanına göre akut (ilk 24 saat içinde gözlenen) ve kronik (günler, yıllar içinde gözlenen), fizyopatolojisine göre immün ve immün olmayan olarak sınıflanabilir.

Akut, immün reaksiyonlar; akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR), febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR), allerjik reaksiyon, anafaksi ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI),

Akut, immün olmayan reaksiyonlar; bakteriyel kontaminasyon, transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi (TACO), sitrat toksisitesi ve metabolik yan etkiler, hipotermi, trombosit ve labil koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu, hipotansif reaksiyonlar, pulmoner mikroembolizasyon, hava embolisi sayılabilir.

Kronik, immün reaksiyonlar; gecikmiş hemolitik reaksiyon, eritrosit ve trombosit alloimmunizasyonu, immunmodulasyon, graft versus host disease (GVHD)

Kronik, immün olmayan reaksiyonlar; Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar ve demir yüklenmesi sayılabilir (21).

Hemolitik transfüzyon reaksiyonu eritrositlerin parçalanması ve içeriklerinin açığa çıkması ile oluşur ve immün ve nonimmün kökenli olabilir. İmmün hemolitik transfüzyon reaksiyonları transfüzyondan sonra 24 saat içinde görülüyorsa akut, daha sonra görülüyorsa gecikmiş tip olarak ayrılabilir. Gecikmiş tip genellikle transfüzyondan iki hafta sonra görülse de, oluş zamanı 30 güne dek uzayabilir. Hemolitik reaksiyonun derecesi antijenlerin tipine ve miktarına, alloantikörlere ve komplemanlara bağlanma oranına bağlıdır. **Nonimmün hemolitik transfüzyon reaksiyonu** ise kan ürünlerinin termal, ozmotik veya mekanik hasarına bağlı oluşabilir.

Kan transfüzyonu komplikasyonu diyebileceğimiz en sıkıntılı durumlardan biri, hastalara donör ile uygunluk testleri **uyumlu kan ürünü bulamamak** olabilir. Bu durum **alloimmünizasyona** bağlı olabildiği gibi, acil durumlarda uygunluk testi bakılmaksızın yapılan ABO uyumsuz transfüzyonlar nedeniyle de görülebilir. İnsan kaynaklı hatalar; kayıt hataları ve yanlış etiketlemeden, nonimmün hemolitik reaksiyona dek birçok farklı şekilde görülebilir ve önlenmesi her zaman kolay olmayabilir.

Hemolitik transfüzyon reaksiyonu; intravasküler hemoliz eritrosit antijenlerine karşı üretilen antikörların bağlanıp kompleman aktivasyonu yapması ile meydana gelir. Ekstravasküler hemoliz ise, antijenlerine karşı üretilen antikoru opsonize etmiş eritrositlerin makrofajlar tarafından sekestre ve fagosite edilmeleriyle ve diğer retikuloendotelyal sistem elemanları (karaciğer, dalak) tarafından fagosite edilmeleriyle meydana gelir. Makrofaj aktivasyonu proinflatuar sitokinlerin üretimi artar ve bu da ateş, döküntü, abdominal bölge ve sırt ağrılarının oluşumuna neden olur (22).

En ciddi akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları ABO uygunsuz kan transfüzyonları ile olur. Ayrıca Duffy ve Kell antijenleri, plazma ürünlerinin transfüzyonu da reaksiyona neden olabilir. Gebelik, transfüzyon gibi hastaların daha önce maruz kaldığı diğer antijenler de gecikmiş tip reaksiyonlara neden olabilir.

Klasik olarak akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunun bulguları ateş, böğür ağrısı ve kırmızı-kahverengi idrar triadıdır ancak sıklıkla birarada görülmezler. Diğer bulgular titreme, hipotansiyon, böbrek yetmezliği, sırt ağrısı ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC)'dir.

Hemolitik transfüzyon reaksiyonu meydana geldiğinde hemen transfüzyona son verilmelidir. Hasta, kan ürünleri ve transfüzyon takip formları üzerindeki etiketler kontrol edilip, kan bankası bilgilendirilmelidir. Gerekli kan ve idrar örnekleri ilgili laboratuvara gönderilmelidir. Kan torbası, kan verme seti ve tutulmuş olan kayıtlar Kan Bankasına gönderilmelidir.

Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu:

En sık görülen transfüzyon reaksiyonlarından biridir. Transfüzyonun başlangıcının ilk 30 dakika ile birinci saatinde, 1 °C'den fazla vücut ısısı artışıdır. Trombosit, lökosit antijenleri ve plazma proteinlerine karşı gelişen immün reaksiyondur. Antipiretiklerle ateş düşürüldükten sonra aynı kan ürünü verilmeye devam edilebilir. Oluşumunu önlemek için kanın depolanması öncesi lökosit depleasyonu yapılabilir. Tekrarlayan febril reaksiyonlarda premedikasyon yapılmalıdır.

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI):

Kan transfüzyonunu izleyen ilk 6 saatte görülür. Takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateş görülür. Hastalarda bilateral pulmoner ödem tablosu mevcuttur. Donörlerdeki lökosit antikorlarının neden olduğu mikroagregatlar pulmoner sirkülasyonda tıkaçlara neden olur. Ayırıcı tanı yapıp hastalara solunum desteği sunulmalıdır (23).

Allerjik transfüzyon reaksiyonu:

Kaşıntı, ürtikerden anafilaktik reaksiyona uzanan bir spektrumda görülebilir. Donör plazmasında bulunan proteinlere karşı oluşan antikorlar neden olur. Tam kan, plazma ve trombosit süspansiyonu ile daha sık görülür. Antihistaminik ile kontrol altına alınabilir. Sık allerjik reaksiyon geliştiği bilinen hastalarda transfüzyondan 30 dakika önce antihistaminik uygulanmalıdır.

Volüm yüklenmesi:

Akut pulmoner ödeme neden olabilir. Kan hacmini hızla artırmak kardiyak ve pulmoner fonksiyonu bozuk hastalarda ve plazma hacmi artmış kronik anemili hastalarda tolere edilemeyebilir. Transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında nefes darlığı, siyanoz, ortopne, baş ağrısı, hipertansiyon meydana gelir. Transfüzyona başlarken diüretik vermeli ve yavaş (1-3 mL/kg/saat) transfüzyon yapılmalıdır.

Septik şok:

Bakteri içeren kan ürününün küçük miktarlarda transfüzyonunu takiben ateş, bulantı, kusma, hipotansiyon şeklinde görülür. Bunu DIC, renal yetmezlik ve şok izler. Transfüzyon hemen durdurulup, antibiyotik başlanmalıdır.

Sitrat toksisitesi:

Saklanmakta olan kanda potasyum düzeyi bekleme süresine bağlı olarak artar. Fazla miktarda kanı hızlı transfüze etmek özellikle renal yetmezliği olan hastalarda hiperpotasemiye yol açabilir.

Kan ürünlerinde antikoagülan olarak kullanılan sitrat karaciğer yetmezliği ve şokta hipokalsemiye neden olabilir. Bu durumda intravenöz kalsiyum verilmelidir.

Hipotansif reaksiyonlar:

Sistolik veya diastolik kan basıncının transfüzyon esnasında 10 mmHg'dan fazla düşmesidir. ACE inhibitörü kullanan hastalara lökosit filtreleri kullanılarak eritrosit ve trombosit süspansiyonları verilirken, açığa çıkan bradikininin yıkılmaması sonucu ortaya çıkar. ACE inhibitörü kullanan hastalara lökosit filtresi kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Hava embolisi:

Kan açık bir sistemde basınç altında veriliyorsa veya setler değişirken hava alırsa hava embolisi olabilir. Öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve şok başlıca semptomlarıdır. Hava embolisinden şüphelenildiğinde hasta başı aşağıya gelecek şekilde sol tarafına yatırılır. Böylece hava kabarcığının pulmoner kapağa gitmesi engellenir. Bazen hava aspire edilmeye çalışılır.

Pulmoner Mikroembolizasyon:

Bekleyen banka kanında granulosit, trombosit ve fibrin liflerinin oluşturduğu mikroagregatlar pulmoner embolilere neden olabilmektedir. Rutinde kullanılan transfüzyon filtrelerindeki por çapı 170 µm olup bu genişlik mikroagregatların geçişini engelleyememektedir. Pulmoner disfonksiyonu olan, kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda mikroagregatların geçişini engelleyen filtreler kullanılması tablonun gelişimini engellemektedir. Buffy-coat azaltılmış eritrositlerin kullanımı bu komplikasyonun görülme olasılığını azaltacaktır.

Transfüzyon ilişkili Graft-Versus-Host Hastalığı (Ta-GVHH):

Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GvHH) kan transfüzyonunun nadir (1:750.000) görülen ancak %90'dan fazla ölümlü sonuçlanabilen bir komplikasyondur (4). TA-GvHH canlı immünkompetan verici lenfositlerinin alıcının antijen sunan dokularıyla etkileşimi sonucu oluşan ve esas olarak cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem (GİS) ve kemik iliğini etkileyen immünolojik bir transfüzyon reaksiyonudur. TA-GvHH'de kemik iliği en çok etkilenen lenfoid dokudur. TA-GvHH de kemik iliği aplazisi ve bununla ilişkili durumlar ölümün asıl sebebidir (24) Kortikosteroidler, ATG, siklofosamid, metotreksat ve siklosporin gibi immünsupresif ajanlar verilmelidir. Ancak asıl tedavi, gelişiminin önlenmesidir. Ta-GVHH ışınlanmış kan bileşeni kullanımı ile önlenir. Kan ürünlerinin 25 Gy dozunda cesium veya cobalt ışınlanması önerilmektedir.

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların genel özellikleri:

Asemptomatik enfeksiyon şeklinde görülürler; bağışçı seçimi uygun bir şekilde uygulandığında, klinik semptom veren enfeksiyonlar, bağışçı sorgulama sırasında reddedileceği için, transfüzyonla bulaşması pek mümkün değildir. Donörlerde asemptomatik enfeksiyona ya da hafif klinik belirtilere yol açan enfeksiyon ajanlarının kan yolu ile bulaşması daha olasıdır. Parenteral yol ile bulaşır ve kanda uzun süreli bulunurlar. Bazı virüs, bakteri ve protozoalar plazmada serbest olarak bulunur (25). Latent ya da taşıyıcı enfeksiyona sebep olurlar (26). Bazı virüsler lökositlerde, bazı protozoalar da eritrositlerde, taşıyıcıda herhangi bir enfeksiyon belirtisine sebep olmaksızın bulunurlar. Klinik belirtiyeye sebep olmadan önce uzun bir inkübasyon periyodları vardır (25).

Transfüzyon yolu ile enfeksiyon bulaş riskini en aza indirmek için klinik veya ticari kullanım öncesi tüm tam kan ve aferez bağışları olası enfeksiyonlar açısından araştırılmalıdır. yayınladığı genel öneriler aşağıda özetlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Kan bağışlarında taranması zorunlu testler ve kullanımını tavsiye edilen tarama testleri (27);

- HIV 1 ve HIV 2: HIV antijen-antikor veya HIV antikorları
- Hepatit B: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)
- Hepatit C: Hepatit C antijen-antikor veya HCV antikorları
- Sifiliz (Treponema pallidum): Özgül treponemal antikorlar.

Ülkemizde de kan bağışçılarında bu enfeksiyonların taranması zorunludur (6).

Sonuç olarak,

Transfüzyon, bir süreçtir ve kan transfüzyonu özel bir doku transplantasyonu olarak tanımlanabilir. Transfüzyon zinciri, donörün bağış yapmalarının kendileri için ve bağışın herhangi bir hasta için kullanımının güvenli olup olmadığı düşünceleriyle başlar. Kan alındıktan sonra, kan ürününün güvenliği için bulaşıcı hastalık testleri, uyumluluk testleri, ışınlama veya lökosit azaltma gibi gerekli modifikasyonları içeren faaliyetler başlar. Transfüzyon sürecinin son noktası, alıcıyla ilgili hususları içerir. Herhangi bir tedavide olduğu gibi, kan veya kan bileşenlerinin transfüzyonu order edilmeli ve güvenli ve uygun şekilde uygulanmalıdır. Oluşan istenmeyen reaksiyonların takibi ve bildirimini, komplikasyon süreci yönetimini kolaylaştıracağı gibi, tekrarını da önleyecektir.

Referanslar:

1. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/12/20211211-5.htm>
2. <https://www.aabb.org/news-resources/resources/transfusion-medicine/highlights-of-transfusion-medicine-history>
3. Transfusion--whence and why. Freedman J. Transfus Apher Sci. 2014 Feb;50(1):5-9. doi: 10.1016/j.transci.2013.12.003.
4. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components Recommendation No. R (95) 15 19th Edition. 2017:326-7.
5. Technical Manual. AABB. 2008:223-5.
6. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi2016.
7. Kanın Uygun Klinik Kullanımı Rehberi, 2020.
8. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB, Ann Intern Med. 2012;157:49-58.
9. Cross Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivates. German Medical Association 4th Revised Edition, January 2011.
10. Cushing MM, Ness PM. Principles of Red Cell Transfusion in 'Hematology Basic Principles and Practice' by Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 112, 1642-52.
11. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, Gernsheimer T, Holcomb JB, Kaplan LJ, Katz LM, Peterson N, Ramsey G, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA. Clinical Practice Guidelines from the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA 2016; 316(19):2025-35.
12. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the Use of Irradiated Blood Components Prepared by the British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Br J Haematol 2011; 152:35-51.
13. Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF. Platelet Transfusion Prophylaxis for Patients with Haematological Malignancies: Where to Now? Br J Haematol 2005; 131:588-95.
14. The Irish Health Repository (Lenus). Platelet Transfusion in Clinical Practice: Professional Guidance Document, Version 1.0 (Review Date: January 2014).
15. Kaufman RM. Principles of Platelet Transfusion Therapy in 'Hematology Basic Principles and Practice' by Hoffmann R, Benz

- EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 113, 1653-58.
16. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162(3):205-13.
 17. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Work Group. Recommendations for the Transfusion of Plasma and Platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132-50.
 18. Karafin MS, Hillyer CD, Shaz BH. Principles of Plasma Transfusion: Plasma, Cryoprecipitate, Albumin and Immunoglobulins in 'Hematology Basic Principles and Practice' by Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 116, 1683-94.
 19. Strauss RG. Principles of Neutrophil (Granulocyte) Transfusions in 'Hematology Basic Principles and Practice' by Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 115, 1676-82.
 20. Ulusal Hemovijilans Rehberi, Sürüm 2, 2020.
 21. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017 Sep;29(3):271-290.
 22. Hemolytic Transfusion Reaction. Janine Harewood, Adam Ramsey 1, Samip R. Master 2 In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
 23. Garraud O, Tariket S, Sut C, Haddad A, Aloui C, Chakroun T, Laradi S, Cognasse F. Transfusion as an Inflammation Hit: Knowns and Unknowns. *Front Immunol.* 2016 Nov 29;7:534.
 24. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Rühl H, Bein G, Sachs UJ. *Transfus Med Rev.* 2009 Jan;23(1):62-71.
 25. Transfusion transmitted infections. In: Murphy M.F, Pamphilon D.H, eds. *Practical Transfusion Medicine* 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005:208-228.
 26. Contreras M, Barbara JA. Infections related to red cell transfusions including variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Transfusion alternatives in transfusion medicine* 2000;2(3):5- 12.
 27. Screening for transfusion-transmissible infections. In: Screening donated blood for transfusion-transmissible infections, Recommendations. World Health Organization, 2009:23- 43.

YAŞLILARDA NÖROPSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMI

Merve Güner Oytun, Burcu Balam Doğu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Geriatri Bilim Dalı

DEMANS

Demans, genellikle kronik ve ilerleyici seyirli, bilişsel fonksiyonlarda yaşa bağlı ön görülebilecek değişikliklerin ötesinde bozukluğa neden olan bir sendromdur. Hastalık seyrinde başta hafıza olmak üzere, düşünce, yargılama, hesap yapma, dil, öğrenme kapasitesi ve oryantasyon gibi pek çok alan etkilenir. Bu yüksek bilişsel işlevlerdeki bozulmalara belirli seviyelerde duygu durum ve davranışsal değişiklikler de eşlik edebilir¹. Bütün bu değişiklikler kişinin günlük yaşamındaki bağımsızlığını etkilediği için, demans hastayı olduğu kadar hastaya bakım veren yakınlarını da etkiler¹. Demans, birçok farklı hastalığı bir araya toplayan şemsiye tanıdır. Demansların en sık görülen tipini Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır, tahmini sıklığı %50- 80 arasındadır. Bunu %10-15 ile vasküler demans, %10-15 ile Lewy cisimcikli demans ve diğer demans sebepleri takip eder².

Kognitif bozukluk ile başvuran vakalarda demans tanısı koymadan önce geri döndürülebilir sebepleri taramak, saptanması durumunda gerekli müdahalelerde bulunmak gereklidir. İlaçlar (antikolinergikler, antipsikotikler, santral sinir sistemi depresanları, bazı antihipertansifler, kortikosteroidler, digoksin, narkotikler, fenitoin ve polifarmasi) geri döndürülebilir kognitif bozukluğa yol açabilir. Metabolik sebeplerden hipotiroidizm, elektrolit bozuklukları, hipoglisemi, Cushing sendromu, adrenal yetmezlik ve organ yetmezlikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı psikiyatrik durumlar (Deliryum, depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk, psikoz), vitamin B12 eksikliği, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, görme ve işitmedeki kayıplar ve fekal impakt geri döndürülebilir kognitif bozukluğa sebep olabilir³.

Alzheimer hastalığı, ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Hafıza ve kognitif bozukluk en sık görülen semptomdur. Günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici bir gerileme görülür. Zamanla kazanılmış entelektüel ve sosyal becerilerde kayıp gelişir. Orta evre Alzheimer hastalığından itibaren çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar görülmeye başlar. Orta evre Alzheimer hastalığı davranış bozuklukları ile karakterizedir. Diğer demans türlerinden sinsi başlangıçlı olması ve yavaş ve progresif bir seyir göstermesi ile ayrılmaktadır. Kognitif bozukluk dalgalanma göstermez. Psikiyatrik bulgular orta ve ileri evrelerde ortaya çıkar. Yürüyüş bozuklukları ileri evrelerde görülür. Bunun yanında vasküler demans basamaklı seyir gösterir ve kognitif bozuklukta dalgalanmalar görülebilir. Lewy cisimcikli demansta ise psikiyatrik bozukluklar özellikle görsel halüsinasyonlar ve motor- yürüyüş bozuklukları tanı anında bulunmaktadır. Kognitif bozuklukta dalgalanma görülebilir. Normal basınçlı hidrosefali kognitif bozukluk, üriner inkontinans ve tekrarlayan düşmeler ile karakterizedir. Frontal lob demansında davranış bozuklukları (disinhibisyon, apati, empati kaybı, hiperoralite, kompulsif davranışlar) ön plandadır. Afazi ve motor bozukluklar tabloya eşlik edebilir. Bazı vakalarda Alzheimer hastalığı atipik semptomlarla prezente olabilir. Bu vakalarda bellek bozukluğu ön planda olmayabilir. Dil, görsel- uzaysal beceriler, yürütücü işlev bozukluğu başlangıç semptomu olabilir. Atipik prezentasyonlu Alzheimer hastalığının ayırıcı tanısında Posterior Kortikal Atrofi, Primer Progresif Afazi, Alzheimer hastalığı frontal varyantını akla getirmek gereklidir⁴.

Alzheimer hastalığının erken evrelerde unutkanlık ön plandadır. Hasta veya bakım verenleri, kelime bulmada zorluk, soru veya cümlelerin tekrarı, eşyaları kaybetme veya yerini karıştırmadan şikayetçidirler. Hafif oryantasyon bozukluğu, kişilik değişikliği tabloya eklenebilir. Hesaplama zorlukları nedeni ile mali işlerde bozulma görülür. Hastaların seyahat becerileri bozulur. Orta evrelerden itibaren kognitif bozukluk artar, uygunsuz kelimeler kullanılmaya başlanır. Basit bakım yetenekleri kaybolur ve hastalar bağımlı hale gelir. Psikiyatrik semptomlar, 'sundowning fenomeni' orta evre Alzheimer hastalığı için karakteristiktir. Akraba ve arkadaşları hatırlamakta zorluk ve iletişim kurmakta zorluk görülür. İleri evrelerde beslenme bozuklukları, üriner ve fekal inkontinans, motor anormallikler, duruş ve yürüyüş bozuklukları gelişir. Hastalarda yatağa bağımlılık ve mutizm gelişir⁴.

Tedavi

Alzheimer hastalığında tedavi ne kadar erken evrede başlanırsa olumlu etkiler o kadar çok görülür. Demansta tedavide hedef hastalığın geri çevrilmesi veya kür sağlamak değildir. Tedavideki amaç, hastalığın progresyonunu yavaşlatma, hastalık evresinde bir süre stabilizasyon sağlama, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık süresini uzatma, davranışsal semptomları kontrol altına alma, psikiyatrik sorunları azaltma, bakıcı yükünü azaltma ve huzurevine yerleştirilmeyi geciktirmedi. Tedavide asetilkolinesteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin ve Galantamine) ve NMDA- reseptör antagonistleri (Memantin) kullanılmaktadır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri erken, orta ve ileri evrelerde kullanılmaktayken, NMDA- reseptör antagonistleri orta ve ileri evre demansta endikedir.

Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Donepezil, rivastigmin ve galantamin olmak üzere 3 tip asetilkolinesteraz inhibitörü kullanılmaktadır⁵.

Donepezil: 5 mg ve 10 mg'lık tablet formları vardır. Tedaviye 5 mg ile başlanır, yan etki olmaz ve hasta tedaviyi tolere edebilirse 1 ay sonra doz 10 mg'a yükseltilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda veya karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerektirmez.

Rivastigmin: 4,6 / 9,5/13,3 mg (5/10/15 cm²) transdermal (patch) formu ve 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kapsül formu vardır. Kapsül formu yan etkiler nedeni ile çoğunlukla tolere edilemez. Transdermal formu 5 cm² ile başlanır. 1 ay sonra 10 cm² idame doza çıkarılır. İleri evre demans tedavisinde 15 cm² transdermal formunun endikasyonu bulunmaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerektirmez, ancak karaciğer fonksiyon bozukluğunda rivastigmin transdermal formunun 5 cm² dozunda kullanılması önerilmektedir. Oral kapsül formunda doz ayarlaması önerilmemekle birlikte, doz titrasyonunun yavaş ve dikkatli yapılması önerilmektedir. Child-Pugh Sınıf C karaciğer bozukluğunda ise rivastigmine önerilmemektedir.

Galantamin: Demans tedavisinde kullanılan bir diğer asetilkolinesteraz inhibitörüdür. 8 mg dozunda başlanır, tolere edilmesi halinde 1 ay sonra 16 mg dozuna çıkarılır. Glomerüler filtrasyon hızının 10 ml/dk olduğu vakalarda kullanılması önerilmemektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda 12 mg üzerindeki dozlara çıkılmamalıdır, ileri evre karaciğer yetmezliklerinde kullanılması güvenli değildir.

Asetilkolinesteraz inhibitörlerine bağlı sıklıkla gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Bulantı, kusma, ishal ve buna bağlı kilo kaybı gelişebilir. Gastrointestinal yan etkiler en az donepezilde ve rivastigminin transdermal formunda görülmektedir. Düşük doz, yavaş doz artımı, ilacı yemeklerle alma ile gastrointestinal yan etkiler azaltılır. Bir diğer yan etki uykusuzluk ve kabustur. Daha sıklıkla donepezile bağlı karşılaşmaktadır, önlemek için donepezilin sabah toz karnına kullanımı tavsiye edilmektedir. Kas krampları donepezile bağlı ortaya çıkabilmektedir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri yüksek dozlarda nadir olarak senkop ve bradikardiye neden olabilir. Galantamine bağlı cilt reaksiyonları, donepezile bağlı rabdomiyozis ve nöroleptik malign sendrom vaka bildirimleri yapılmıştır. Yan etkiler çoğunlukla tedavi başlangıcında görülür, idame tedavisinde nadir olarak ortaya çıkar. Doz titrasyonunun yavaş yapılması durumunda yan etki sıklığı azalmaktadır. Yan etki nedeni ile tedavinin bırakılması nadirdir.

İlaç seçimi hasta uyumu, yan etkiler, kullanım şekline göre yapılmaktadır. Üç asetilkolinesteraz inhibitörünün de etkinliği benzerdir. Hızlı progresyonun görüldüğü hastalarda rivastigmin tercih edilebilir. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin uzun süreli kullanımları güvenlidir, ciddi yan etkilerde kesilmesi ya da başka bir asetilkolinesteraz inhibitörü ile değiştirilmesi önerilebilir⁵.

NMDA-Reseptör Antagonistleri- Memantin

Bu grupta yer alan tek ajan memantindir. Glutamat aracılı eksitotoksisiteyi inhibe eder. Nöroprotektif etkileri vardır Orta ve ileri evrede tek başına veya asetilkolinesteraz inhibitörleri ile kombine kullanılabilir. 5 mg ile tedaviye başlanması ve idame tedavisi olan 20 mg'a kademeli olarak çıkılması önerilmektedir. 10 mg- 20 mg'lık tablet formu ve oral solüsyon formu bulunmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızının 50 ml/dk ve üzerinde olduğu vakalarda doz ayarlamasına gerek yoktur, GFR<50 ml/dk olduğu hastalarda yarı doza düşülmesi önerilmektedir. GFR10 ml/dk altında kullanımı önerilmez. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerektirmez ancak dikkatli kullanılmalıdır. Tedaviye, demans orta evreye ilerlediğinde başlanmalıdır, ileri evrede kesilmesi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans ve konfüzyon doz ilişkili yan etkilerdir ve nadiren görülür. Ajitasyon, halüsinasyon, üriner inkontinans ise plaseboya benzer oranlarda görülen diğer yan etkilerdir⁶.

Anti-Amiloid Tedaviler

Amiloid β sentezi inhibisyonu yapan, amiloid β katabolizmasını veya klirensini arttıran yeni ajanlarla ilişkili faz 2 ve 3 klinik çalışmaları devam etmektedir. Bunlardan aducanumab ve lecanemab Food and Drug Administration tarafından onay almıştır. Amiloid birikiminin görüntüleme veya biyobelirteçler ile gösterildiği hafif kognitif bozukluk ve erken evre Alzheimer hastalığında endikasyon almıştır. İntravenöz olarak uygulanır^{7,8}. Klinik çalışmalarda maksimum anti-amiloid tedavi alan hastaların yaklaşık %40'ında Amiloid ilişkili görüntüleme anormallikleri (*Amyloid-related imaging abnormalities-ARIA*) bildirilmiştir. APOE ϵ 4 aleli olan hastalarda ARIA riski daha fazladır. ARIA, ödem (ARIA-E) ve/veya mikrohemoraji (ARIA-H) şeklinde olabilir. ARIA-E'li hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak geri kalanında yorgunluk, baş ağrısı, konfüzyon, baş dönmesi, düşme, görme bozukluğu veya mide bulantısı görülebilir. Hastaların çoğunda Çoğu hastada ARIA-E uzun vadeli yan etkiler olmaksızın düzeler; ancak bazı hastalarda tekrarlayabilir. ARIA-H genellikle mikrohemoraji ve/veya yüzeysel sideroz şeklinde görülmektedir.

DEPRESYON

Yaşlı popülasyonda depresyon, komorbidite, işlevsellikte bozulma, sağlık kaynaklarının aşırı kullanımı ve artan mortalite (intihar dahil) ile ilişkili yaygın ve ciddi bir sağlık sorunudur⁹. Yaşlı depresyonu sıklığı yapılan çalışmalarda %2 ila %13,3 arasında bildirilmiştir. 75 yaş üstü bireylerde major depresyon prevalansı %4,6-9,3 arasındadır¹⁰. Hacettepe Üniversitesinde yapılmış bir çalışmada ise

geriatrik değerlendirme sonrası depresyon bulguları prevalansı %21,8'dir¹¹.

Yaşlı popülasyonda tedavi kararı verilirken anamnez oldukça önemlidir. Suisidal düşünce varlığında acil tedavi başlanmalı ve Psikiyatri ile birlikte izlenmelidir. Hastalarda tedavi planı yapılırken psikoz, insomni varlığı sorgulanmalıdır; beslenme durumu değerlendirilmelidir. Tedavi kararı verilirken depresyonun başlangıç yaşı, daha önce atak olup olmadığı, daha önceki verilen tedaviler ve bunlara alınan yanıtlar, remisyon süresi göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğunlukla yaşlı bireyler ilaç bağımlılığı korkusu, depresyonun medikal bir hastalık olarak görülmemesi ve ilaçların normal duygulanımı bastıracağı inancıyla tedaviye karşı dirençlidir. Tedaviye başlanırken mutlaka hasta ile karşılıklı görüş alışverişinde bulunulmalıdır¹²⁻¹⁵.

Yaşlı hastalarda tedaviye yanıt alınması 8-16 haftaya kadar uzayabilir. Ancak 4. haftada yanıt yoksa 8. haftada yanıt alınma ihtimali azalır. Tedaviye yaşa uygun olarak daha düşük dozlarda başlanmalıdır. Düşük dozlarda tedaviye başlanması yan etkileri azaltır, ilaç uyumu ve devamlılığını sağlar. Ancak düşük dozlarda kalınmamalı mutlaka terapötik doza çıkılmalıdır. Yaşlı bireylerde yan etki profili ve ilaç etkileşimi riski nedeni ile sıklıkla monoterapi tercih edilmektedir¹⁶.

Yaşlı bireylerde sıklıkla kullanılan antidepresanlar; selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), serotonin-norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SnRI), atipik antidepresanlar ve serotonin modülatörleridir¹⁷.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

İleri yaş depresyonunun tedavisinde ilk seçenektir. İyi tolere edilir ve yüksek dozlarda bile güvenlidir. Olası potansiyel yan etkileri parkinsonizm, akatizi, anksiyete, anoreksi, hiponatremi ve sinus bradikardisidir. Sitaloprama bağlı doz ilişkili QT uzaması görülebilir.

Tedavi yanıtı diğer antidepresanlar ile benzerdir. Tedavinin erken döneminde (ilk 1 ay) intihar riski açısından hastalar yakın takip edilmelidir. SSRI'lar içerisinde sertralin, sitalopram ve essitalopram yaşlı bireylerde sıklıkla tercih edilirken, antikolinerjik etkileri nedeni ile paroksetin ve ilaç etkileşimi nedeni ile fluoksetin tercih edilmez.¹⁸

Sitalopram: 10 ve 20 mg dozlarda tablet formu mevcuttur, 1 ml (10 mg) dozunda solüsyon formu bulunmaktadır. Ağız kuruluğu, gastrointestinal yan etkiler, postüral hipotansiyon, hiponatremi, huzursuzluk ve insomni görülebilecek yan etkilerdir. Diüretik tedavi ile birlikte kullanıldığında uygunsuz ADH sendromuna bağlı hiponatremi riski artar. İleri evre kronik böbrek hastalığında kullanımı önerilmez.

Essitalopram: 5-10 ve 20 mg dozlarda mevcuttur. Yan etki profili sitaloprama benzerdir. İleri evre kronik böbrek hastalığında 10 mg/gün dozunda kullanılabilir.

Sertralin: 50- 100 mg dozlarda tablet formu mevcuttur. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez. Yan etki profili sitalopram ve essitalopram ile benzerdir. Yaşlı bireylerde uygunsuz ADH sendromu gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Serotonin- Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

SSRI ile tedavi başarısızlığı durumunda yaşlı bireylerde depresyon tedavisinde tercih edilecek 2. sıra ajanlardır. Depresyona eşlik eden ağrı varlığında iyi seçenek olabilir. Yaşlı bireylerde genel olarak güvenli bir yan etki profiline sahiptir; ancak doz ilişkili diyastolik hipertansiyon açısından dikkatli olunması gereklidir. Uzun salınımlı formlarında gastrointestinal yan etkiler ve ajitasyon hızlı etkili formlarına göre daha görülür.

Duloksetin: Depresyon tedavisinde 30 mg- 120 mg arasında kullanılabilir. Anksiyete bozukluğu, obsesyon ve nöropatik ağrı tedavisinde de endikedir. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk olanlarda kullanılması önerilmez. Karaciğer hasarı durumunda da kullanılması güvenli değildir. Diyastolik hipertansiyon, hafif sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve üriner retansiyon gibi yan etkiler görülebilir¹⁹.

Venlafaksin: Depresyon tedavisinde 25 mg ila 375 mg arasında kullanılabilir. Anksiyete bozukluğu tedavisinde de endikasyonu bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği durumunda %25 ila %50 doz azaltımı yapılması gereklidir. Çekilme bulguları nedeni ile yavaş yavaş doz azaltılarak uzun sürede kesilmelidir. Baş ağrısı, bulantı, iştah kaybı, somnolans, hipertansiyon gibi yan etkileri bulunmaktadır²⁰.

Atipik Antidepresanlar

Bu grupta buprapion ve mirtazapin yer almaktadır. Yaşlı bireylerde çalışması sayısı azdır.

Mirtazapin: Yaşlı bireylerde tercih edilecek 2. sıra ilaçlardan biridir. İnsomnia, anoreksi ve kilo kaybı, ajitasyon, parkinsonizm, esansiyel tremor ve kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma durumlarında da tercih edilir, dolayısı ile yaşlı bireylerde iyi bir tedavi seçeneğidir. Yan etkileri; kilo alımı, sedasyon, ağız kuruluğu olarak bildirilmiştir. Sedasyon etkisi zamanla ve doz arttıkça azalır. Noradrenerjik ilaçlarla kombine kullanıldığında huzursuzluk ve anksiyetede artış yapabilir²¹.

Serotonin Modölatörleri- Trazadon

Tek başına depresyon için kullanımı nadirdir. Genellikle kombine tedavide ya da depresyonun eşlik etmediği insomnia tedavisinde tercih edilir. Antidepresan etkinliği plasebodan üstün, diğer antidepresanlara eş olarak bulunmuştur. Düşük dozlarda uyku verici ve sedatif etkinliği ile tercih edilir. Antidepresan etki yüksek dozda başlar²².

Trisiklik Antidepresanlar

Depresyon tedavisinde hiçbir yaş grubunda 1. ya da 2. basamak tedavi değildir. Diğer tedavi seçeneklerine yanıtız durumlarda denebilir. Yan etki profili nedeni ile (aritmik, dar açılı blok, üriner retansiyon, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, ilaç etkileşimi, kognitif disfonksiyon, düşme riskinde artış, deliryum riskinde artış) nedeni ile yaşlı bireylerde kullanımı güvenli değildir²².

INSOMNIA

Yaşlı bireylerde sık görülen ve hayat kalitesini etkileyen geriatrik sendromlardan biridir. Tedavisinde birinci seçenek non-farmakolojik yaklaşımdır. Uyku hijyeni ve bilişsel davranışçı terapiden fayda görülmemesi durumunda farmakolojik ajanlar tedaviye eklenebilir²³. Atipik antidepresanlardan mirtazapin, serotonin modölatörlerinden trazadon, melatonin, melatonin reseptör agonisti olan ramelteon, passiflora, lorezepam ve opipramol insomni tedavisinde kullanılan ajanlardır.

Melatonin, uyku bozukluğu durumunda 3-5 mg/ gün dozunda tercih edilir. Karın ağrısı, sirkadyen ritimde bozulma, gün içi yorgunluk, geçici depresyon, depresyonu olan hastada disfori, baş ağrısı, irritabilite gibi yan etkileri vardır.

Ramelteon uyku bozukluğu tedavisinde 8 mg/gün önerilmektedir. Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma, depresyonda kötüleşme, insomniada kötüleşme, manik duyu durumu, anjiyoödem gibi yan etkiler görülmekle birlikte sıklığı bilinmemektedir.

Passiflora, bitkisel içerikli bir üründür. Kapsül ve şurup formu bulunmaktadır. Bilinç değişikliği, konfüzyon, karaciğer toksisitesi, bulantı ve kusma, QT aralığında uzama, ventriküler taşikardi gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Opipramol, insomni tedavisinde 50 mg/gün dozu endikedir. Yan etkileri, uyuşukluk, yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, antikolinergik yan etkiler, baş dönmesidir. Yaşlı bireylerde kullanımı önerilmemektedir.

Lorezepam 0,5 - 4 mg/gün arasında kullanılabilir. Bağımlılık ve çekilme sendromları düşme riski, SSS ilaçlarıyla etkileşim gibi nedenlerle yaşlı bireyler için güvenli bir seçenek değildir²⁴.

KAYNAKLAR

1. Batsch N MM. World Alzheimer Report 2012: Overcoming the stigma of dementia. 2012.
2. Caselli RJ. Current issues in the diagnosis and management of dementia. Semin Neurol. 2003;23(3):231-240.
3. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? Ann Intern Med. 1988;109(6):476-486.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-269.
5. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):Cd005593.
6. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):Cd003154.
7. Cummings J, Salloway S. Aducanumab: Appropriate use recommendations. Alzheimers Dement. 2022;18(3):531-533.
8. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21.
9. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. N Engl J Med. 2014;371(13):1228-1236.
10. Lippa M, Luck T, König HH, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Natural course of depressive symptoms in late life. An 8-year population-based prospective study. J Affect Disord. 2012;142(1-3):166-171.
11. Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Depression and concomitant diseases in a Turkish geriatric outpatient setting. Arch Gerontol Geriatr. 2005;40(3):307-315.
12. Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. J Affect Disord. 1995;36(1-2):65-75.
13. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF, 3rd, et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. Jama. 2004;291(9):1081-1091.
14. Thielke SM, Fan MY, Sullivan M, Unützer J. Pain limits the effectiveness of collaborative care for depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2007;15(8):699-707.
15. Givens JL, Datto CJ, Ruckdeschel K, et al. Older patients' aversion to antidepressants. A qualitative study. J Gen Intern Med. 2006;21(2):146-151.

16. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *Jama*. 1997;278(14):1186-1190.
17. Williams JW, Jr., Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):743-756.
18. Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drugs Aging*. 2001;18(5):355-368.
19. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(3):227-235.
20. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):875-882.
21. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
22. Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging*. 2002;19(4):299-320.
23. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999;281(11):991-999.
24. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349.



**SÖZEL
BİLDİRİLER**

S-01

KOMPLİKE BİR PLASMODİUM FALCİPARUM VAKASI

Hatice Kübra Yıldırım, Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Giriş

Sıtma, yurt dışından en sık taşınan enfeksiyon hastalıklarından biri olup her yıl ülkemizde ortalama 200-250 yurt dışı kaynaklı sıtma vakası görülmektedir.1 Bunların yaklaşık %75'i Plasmodium falciparum sıtmasıdır. 1 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020'de dünya çapında 241 milyon sıtma vakası ve 627 bin sıtma kaynaklı ölüm olduğunu bildirmiştir.2 Bu olgu sunumunda Afrika'nın Benin ülkesine seyahat sonrası komplike P. falciparum sıtması olarak prezente olan bir vakadan bahsedilecektir.

Olgu Sunumu

44 yaşındaki erkek hasta Afrika seyahati dönüşünden bir hafta sonra başlayan ateş, titreme, halsizlik ve yorgunluk şikayetleri ile bir sağlık kuruluşuna başvurmuş. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen şikayetleri devam eden hasta karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması, sarılık, asidoz ve sitopeni olması nedeni ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne sevk edilmiştir. Hastanın gelişinde sıtma ön tanısı ile parmak ucundan alınan kan örneği ile ince ve kalın periferik yayma yapılmış, kan preparatlarında mikroskopik incelemede P.falciparum ile uyumlu trofozoitlerin görülmesi ile P.falciparum sıtması tanısı konulmuştur. Alınan kan tetkikleri sonucunda; AST: 96 IU/L (0-40), ALT: 79 IU/L (0-40), total bilirubin :8.31 mg/dL , direkt bilirubin: 0.31 mg/dL (0-0.2), kreatinin 1.87 mg/dL , ph: 7.28 mmHg, laktat:6.9 mmol/L olarak görülmüştür.Tam kan sayımında Hb: 9.8 g/dL (13.7- 17.5), Hct: % 27.8 (40.5- 52.5) ve trombosit: 44 x10³µL (142- 424) olarak saptanmıştır. Hasta hipoglisemi, kreatinin yüksekliği ve sarılığının olması sebebi ile komplike sıtma vakası olarak kabul edilerek yoğun bakım ünitesine kabul edilerek iv artesunat tedavisi başlanmıştır. Salmonella- sıtma koenfeksiyonunun sık görülmesi sebebi ile tedaviye siprofloksasin ve klindamisin eklenmiştir. Artesunat tedavisinin 24.saatinden sonra hasta oral alabilecek duruma geldikten sonra mevcut tedavi kesilerek po artemeter-lumefantrine tedavisi başlanmıştır. Gelişinde bilinç bulanıklığı olan hastaya retina muayenesi ve beyin görüntülemesi yapılarak serebral sıtma ekarte edilmiştir. Takibinde akut böbrek hasarı tablosuna giren hastaya erken dönemde hemodiyaliz yapılmıştır. Artemeter -lumefantrine tedavisi 5 güne tamamlanarak kesilmiştir. Klinik ve parazitolojik iyileşme sağlanan hasta servise devredilerek ardından taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak ateş şikayeti ile başvuran olgularda seyahat öyküsü mutlaka sorgulanmalı, sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat öyküsü olanlarda sıtma ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Kaynakça

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. (2019). Sıtma Vaka Yönetim Rehberi. Ankara.
2. World malaria report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

S-02

HORMON RESEPTÖR POZİTİF METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ 4/6 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI: SİSTEMATİK İNCELEME VE META-ANALİZ

Onur Baş¹, Enes Erul¹, Deniz Can Güven², Sercan Aksoy²

¹ Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

² Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 (CDK 4/6) inhibitörleri ile endokrin tedavinin (ET) kombine edilmesi sağ kalım oranlarını belirgin şekilde arttırmış ve metastatik hormon pozitif meme kanserinde standart tedavi haline gelmiştir. Fakat bu kombinasyonlar sadece ET ile karşılaştırıldığında nötrojeni gelişme riskini arttırmaktadır. Enfeksiyon ilişkili ölümlerde artış yok gibi görünse de, CDK 4/6 inhibitörü ve ET kombinasyonlarının enfeksiyon riskini ne ölçüde arttırdığı hakkında yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden, ET'ye CDK4/6 inhibitörlerinin eklenmesinin enfeksiyon riskinde artışa neden olup olmadığını incelemek amacıyla bu meta analizi yaptık.

Yöntem: Pubmed veri tabanını konuyla ilgili randomize kontrollü klinik çalışmaları bulmak amacıyla sistematik olarak taradık. Bulduğumuz çalışmalarda bütün seviyelerdeki enfeksiyon ve 3. veya üzeri seviye enfeksiyon oranlarını; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), idrar yolu enfeksiyonu (İYE), pnömoni ve febril nötrojeni oranlarını kaydettik.

Bulgular: Analizlere, kriterlere uygun olan toplam 9 çalışmayı (MONALEESA-2,3,7, MONARCH-2,3, MONARCH plus, PALOMA-1,2,3) dâhil ettik. Bu çalışmaların meta-analizinde CDK 4/6 inhibitörlerinin ET ile kombine edilmesinin bütün seviyelerdeki enfeksiyon (HR 1.77, 95% CI 1.56–2.01, p<0.00001) , 3. veya üzeri seviye enfeksiyon (HR 1.77, 95% CI 1.28–2.43, p=0.0005), idrar yolu enfeksiyonu (HR 1.59, 95% CI 1.19–2.12, p=0.002) ve febril nötrojeni (HR 4.28, 95% CI 1.73–10.62, p=0.002) oranlarında artış ile ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: Bu meta-analizde CDK 4/6 inhibitörlerinin ET'ye eklenmesinin bütün seviyelerdeki enfeksiyon, 3. veya üzeri seviye enfeksiyon ve idrar yolu enfeksiyonu oranlarını belirgin şekilde arttırdığını gözlemledik. CDK 4/6 inhibitörü kullanan metastatik meme kanserli hastalar enfeksiyonlar açısından daha yakın takip edilmelidir. Bu yakın takip enfeksiyonların daha erken tespit edilmesini sağlayabilir ve enfeksiyon kaynaklı erken ölümleri engelleyebilir.

S-03

RİTUKSİMAB ALAN MEMBRANÖZ NEFROPATİLİ HASTALARIN
MALİGNİTE İLİŞKİSİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERArif Akyıldız¹, Halil Yazıcı²

1 Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

2 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Membranöz nefropati (MN), %5-20 oranında maligniteye sekonder olarak gelişmektedir. MN'li hastalarda malignite riski, yaş ve cinsiyete bağlı olarak genel popülasyondan 2 ile 12 kat daha fazla görülebilmektedir. Tümör antijenlerine karşı oluşan antikoların glomürüllere hasar vermesi ve B-hücre disfonksiyonu, membranöz nefropatinin patogenezinde rol oynayan en önemli yolaklardır. Bu çalışmamızda diğer immünsupresif tedavilere dirençli primer membranöz nefropatili hastalarda; selektif B hücre blokajı sağlayan rituksimabın etkisi ve takiplerinde malignite gelişen hastaların özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem:Bu retrospektif analizde primer MN'li 48 hasta değerlendirildi. Hastaların nefrotik düzeyde proteinürisi ve biyopsi ile kanıtlanmış MN tanıları mevcuttu. Tüm hastalar KDİGO rehberlerine göre kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri veya mikofenolik asit türevlerini en az altı ay kullanmış nüks veya refrakter primer MN hastalarından oluşmaktaydı. Tüm hastalara en az 2 doz 375 mg / m² rituksimab (RTX) verildi. Hastaların proteinüri ve serum albümin düzeyleri başlangıçta ve sırasıyla 3, 6, 12, 18 ve 24. ayda kaydedildi. Tanı anında tüm hastalar malignite açısından tarandı. RTX tedavisi sonrası takiplerinde malignite gelişen hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları kaydedildi.

Bulgular :Bu çalışmaya katılan 48 hastanın 27'si (% 56.3) erkekti. Yaş ortalaması 45.3±17.2 idi. Serum anti-fosfolipaz-A2-reseptörü (PLA2R) bakılan 31 hastadan 23'ü (%74)'nde PLA2R antikoru pozitif saptandı. Hastaların rituksimab tedavisi sonrası proteinüri değerleri incelendiğinde; sırasıyla 3, 6, 12, 18 ve 24. ay proteüri değerleri rituksimab öncesine göre anlamlı (p < 0.05) düşüş göstermiştir (şekil 1). Rituksimab tedavi öncesi proteinüri değeri ortalama 7 ± 3,5 gr/ gün iken en belirgin 12. ayda 2,6 ± 2,4 gr/ güne kadar düşüş göstermiştir. Rituksimab tedavisi sonrası sırasıyla 3, 6, 12, 18, 24. ay albumin değeri rituksimab öncesine göre anlamlı (p < 0.05) artış göstermiştir (şekil 2). Tedavi öncesi ortalama albumin değeri 2,97 ± 0,76 gr/dl iken; rituksimab sonrası en belirgin; 12. ayda 3,88±0,67 gr/dl saptandı. Hastaların 3'ünde (% 6.25) takiplerinde malignite gelişti. 2 hasta lenfoma 1 hasta akciğer kanseri sebebiyle onkolojik takibe alındı. Malignite tanısı konulan hastaların yaş ortalaması 69.6 ± 4.2 idi. Malignite gelişen 3 hastanın PLA2R antikoru negatif saptandı.

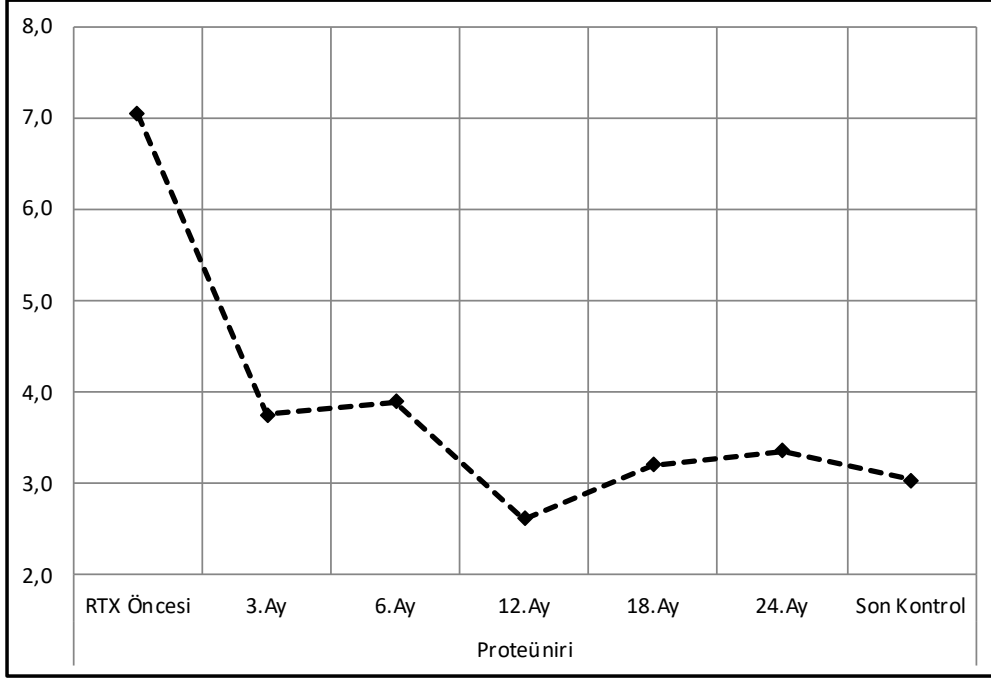
Sonuç: Rituksimab tedavisi; diğer immünsupresif tedavilere dirençli idiyopatik MN tanılı hastalarda; 3. ay dahil olmak üzere tüm dönemlerde anlamlı olarak etkili bulundu. Özellikle 65 yaş üstü ve PLA2R antikoru negatif hastalar malignite açısından yakın takip edilmelidir.

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri

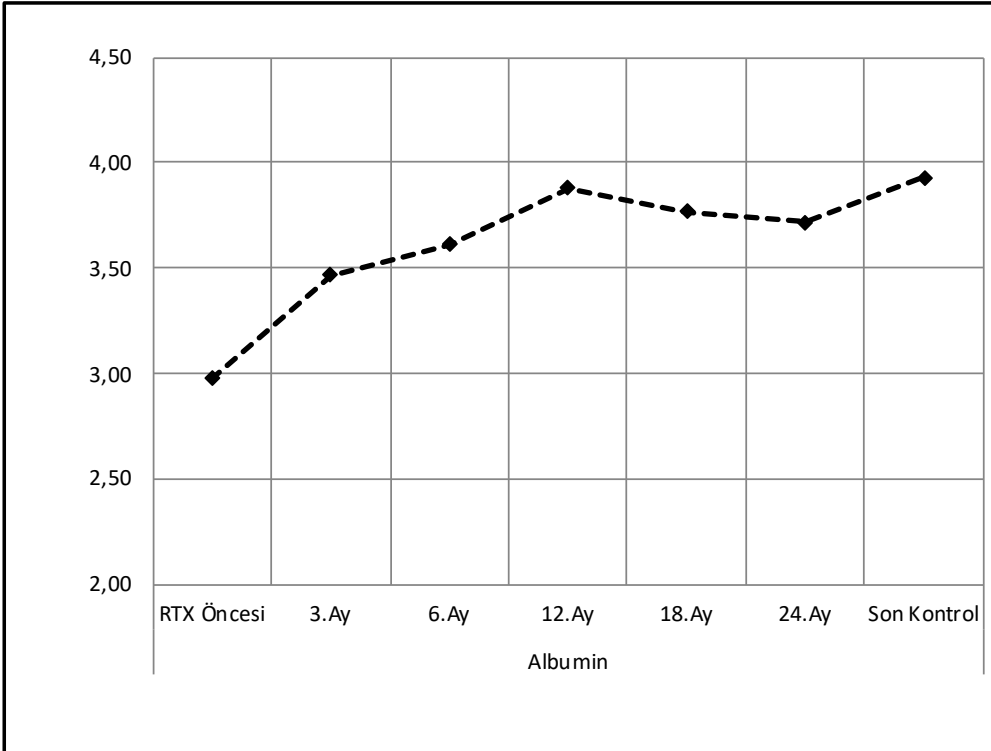
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		17,0 -97,0	42,2	45,3 ± 17,2	
Cinsiyet	Kadın			19	39,6%
	Erkek			27	56,3%
HT	(-)			32	66,7%
	(+)			16	33,3%
DM	(-)			42	87,5%
	(+)			6	12,5%
ACEI/ARB	(-)			1	2,1%
	(+)			47	97,9%
Steroid	(-)			4	8,3%
	(+)			44	91,7%
FK	(-)			42	87,5%
	(+)			6	12,5%
CSA	(-)			7	14,6%
	(+)			41	85,4%
MMF	(-)			37	77,1%
	(+)			11	22,9%

SÖZEL BİLDİRİLER

AZA	(-)	44	91,7%	
	(+)	4	8,3%	
CYC	(-)	47	97,9%	
	(+)	1	2,1%	
ACTH	(-)	47	97,9%	
	(+)	1	2,1%	
Kreatinin		0,3 - 1,5	0,9	$0,8 \pm 0,3$
Albumin		1,3 - 3,7	2,4	$2,5 \pm 0,7$
Proteinüri		2,0 - 20,0	6,5	$7,6 \pm 4,2$
HGB		9,5 - 16,0	13,0	$13,0 \pm 1,4$



Şekil:1 Proteinüri Grafiği



Şekil 2: Albumin Grafiği

S-04

CORONAVİRUS HASTALIĞI-19 PNÖMONİSİ HASTALARINDA MORTALİTE VE YOĞUN BAKIM İHTİYACININ TAHMİNİNDE YAPAY ZEKANIN ÖNGÖRÜ GÜCÜ VE KESKİNLİĞİ

Murat Özdede¹, Zeynep Özge Öztürk², Nursel Çalık Başaran¹

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Coronavirus hastalığı (COVID-19) nedeniyle hastane yatışı olan hastaların ya da yatış kararı verilebilecek hastaların yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm riskini öngörmek her zaman kolay değildir. Bunun için günümüzde yüzlerce farklı skorlama sistemleri, tahmin modelleri geliştirilmiştir. Ancak yapay zekanın temel olarak kullandığı bazı makine öğrenme algoritmaları artık yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışma gücü gösterilmiş ve birçok kere validiye edilmiş makine öğrenme algoritmaları ile yatışı yapılmış hastaların COVID-19 hastaların mortalite hızını ve yoğun bakım ihtiyacını öngörü kabiliyetini göstermektedir.

Değişkenlerin ve Hastaların seçimi:

2020 Mart- 2022 Mart Hacettepe Üniversite hastanelerine yatışı yapılan hastaların demografik verileri, yatış sırasındaki şikayetleri, temel vital parametreleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları prospektif COVID kohortuna kaydedildi. Çalışmanın servise yatıştan sonra yoğun bakım ihtiyacı olması ve ölüm olmak üzere iki sonlanım noktası vardır. Yoğun bakım ihtiyacı olduktan sonraki klinik gidişat ve parametrelere karşı çalışma ekibi körleştirildi. Yalnızca hastane içi ölüm ikinci sonlanım noktası olduğundan yoğun bakım sonrası ve öncesi ölüm olayı oldu ise kaydedildi.

Çalışma akışı:

18 yaş altı hastalar, yatıştan sonra 24 saat içerisinde taburcu edilenler, ilk başta yoğun bakım yatışı olanlar ve acilden taburcu edilen hastalar çıkartıldı. Eksik veri sorunu 1-NN learner modeline göre, yani diğer parametrelere bakarak oluşturan modele göre eksik verinin tahmin edilmesi ilkesi temel alınarak çözüldü. Çıkarımlar sonrasında elde olunan veritabanında 996 hasta vardı, 75 kişi ölmüştü, 220 kişinin de yoğun bakımı ihtiyacı gelişmişti.

Veri dengelemesi:

Çalışma kohortu özellikle ölüm parametresi sonlanım noktası olarak alındığında belirgin derecede dengesiz dağılımı. Ayrıca artmış dengesizlik halinde öğrenim gerçeklikten kopar ve önyargı haline gelir. Bu veri tabanında ROSE algoritması tercih edilmiştir. Data küresasyonu, imputasyon ve data dengelendikten sonra 'Random Forest' kullanılarak data tahmin yöntemlerine uygunluğunun arttığı test edilmesi ve ayrıca temel analizler, R 4.2.2 kullanılarak yapılmıştır.

Parametre seçilimi:

Parametre seçiminde birden fazla teknik vardır, bu çalışmada ise beş yöntem baz alınmıştır; 'Information gain', 'Gain ratio', 'Gini indeksi', 'x2', 'ReliefF' ve 'FCBF'. Temel olarak tercih edilen yöntem Gain ratio'dur, ancak diğer yöntemlerle de en çok bilgi veren parametreler dışlanmamıştır.

Model Gelişimi:

Tahmin COVID-19 ölüm mortalitesi ya da yoğun bakım ihtiyacı için bu konuda en çok çalışılmış algoritmalar literatürde taranmıştır ve yedi algortmada karar kılınmıştır; k-Nearest Neighbor (kNN), Naive Bayes (NB), Logistic Regression (LR), Support Vector Machine (SVM), Neural Network (NN), eXtreme Gradient Boosting (xGB) ve Random Forest (RF). Random Forest öğrenimini ayrıca AdaBoost (AB) ile de gerçekleştirilmiştir. Verilerin makine öğrenme algoritmaları ile çalıştırılması, model gelişim, ve oluşan modellerin sınıflandırma tabloları Orange 3.34.0 ile yapılmıştır. Ortaya çıkan modellerin validasyonunda birden fazla teknik kullanılabilir. Bu çalışmada 10 kat çapraz validasyon yöntemi kullanılmıştır. Modellerin performansı doğruluk, kesinlik, duyarlılık, özgüllük, eğri altında kalan alan ve F1 istatistiği ile değerlendirilmiştir.

SONUÇ:

Makine öğrenim algoritmalarını geliştirmeden önce ölümü tahmin etmek için 21, yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmek için 29 parametre seçildi. Ölüm olayını öngören parametreleri arasında başlangıçta oksijen ihtiyacının olması, başlangıçta klinik durumum ağır olması, aktif kanser tanısının olması, ileri yaş, düşük albumin seviyesi ve yüksek kan üre azotu en belirgin altı özelliktir. Yoğun bakım

SÖZEL BİLDİRİLER

ihtiyacını öngören parametreler arasında yine oksijen ihtiyacının başlangıçta olması ve klinik durum en önemli iki parametredir. Diğer dört parametre yüksek C-reaktif protein, yüksek troponin, yüksek ferritin ve düşük albumin seviyesidir. Bu parametreler temel alındığında ölümü tahmin etmede RF ve AB algoritmaları %95.5 ve %96 doğrulukla ölümü tahmin etmiştir. Yoğun bakım ihtiyacını ise xGB ve AB algoritmaları %92.1 doğrulukla tahmin etmiştir. Her ikisinde de en kötü sonucu KNN algoritması vermiştir. Yapay zeka makine öğrenme algortmalarını kullanarak öğrenir ve yapay zeka tabanlı tahmin modelleri sadece yatıştaki verilere bakarak yüksek oranda ölümü ve yoğun bakımı öngörebilir.

	kNN	SVM	NB	LR	RF	RF & AB	NN	xGb
Mortalite								
AUC	0.923	0.956	0.961	0.94	0.989	0.991	0.941	0.99
Doğruluk	0.878	0.909	0.896	0.868	0.955	0.96	0.874	0.954
F1 istatistiği	0.713	0.814	0.801	0.71	0.902	0.913	0.733	0.9
Kesinlik	0.806	0.791	0.734	0.743	0.924	0.937	0.735	0.916
Hassasiyet	0.638	0.838	0.881	0.677	0.881	0.889	0.732	0.885
Özgüllük	0.953	0.931	0.901	0.928	0.978	0.982	0.918	0.975
ICU								
AUC	0.85	0.906	0.931	0.904	0.973	0.976	0.908	0.976
Doğruluk	0.718	0.831	0.857	0.84	0.916	0.921	0.857	0.921
F1 istatistiği	0.352	0.742	0.802	0.757	0.878	0.885	0.802	0.885
Kesinlik	0.776	0.761	0.751	0.773	0.86	0.863	0.751	0.863
Hassasiyet	0.228	0.725	0.859	0.743	0.898	0.907	0.859	0.907
Özgüllük	0.967	0.885	0.856	0.889	0.926	0.927	0.856	0.927

S-05

TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ MİDE ADENOKANSERLERDE NEOADJUVAN FLOT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Hasan Çağrı Yıldırım, Arif Akyıldız, Şuayib Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Erken evre mide kanserlerinin prognozu oldukça iyidir ancak genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle tanıda gecikmeler yaşanmakta ve ne yazık ki hastaların yaklaşık %65'i tanı sırasında lokal ileri ya da metastatik aşamada saptanmaktadır. Bu durum, diğer kanser türlerinde de olduğu gibi prognostik anlamda kötü sonuçlar doğurmakta ve hastanın doğrudan sağkalımını etkilemektedir. Taşlı yüzük hücreli mide kanserleri, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan histolojik sınıflandırmada adenokarsinomların bir alt tipi olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda lokal ileri taşlı yüzük hücreli mide kanserlerinde standart tedavi olan neoadjuvan FLOT tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Bulgular

Çalışmamıza aralık 2018-aralık 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde lokal ileri evre taşlı yüzük hücreli mide kanseri tanısı ile neoadjuvan FLOT kemoterapi rejimi verilen 11 hasta dahil edildi. Hastaların epidemiyolojik, histolojik, klinik verileri retrospektif olarak kayıt edildi.

Sonuçlar

Hastaların ortanca yaşı 57.0 ± 10.12 , 10 hasta erkek, 3 hasta kadındı. Hastaların 8'inin klinik evresi 3, ve 5 tanesinin evre 2'ydi. Tüm hastaların ECOG skoru 0'dı. 8 hastanın kemoterapi öncesi anemisi mevcuttu. Preoperatif kemoterapi kür sayısı median 7 ± 2.54 'tü. Radyolojik kontrolde 3 hastanın parsiyel yanıtı varken 10 hastada stabil hastalık saptandı. 9 hastaya total gastrektomi uygulanırken, 4 hastaya subtatal gastrektomi uygulandı. 7 hastaya D2 diseksiyon ve 6 hastaya D1 diseksiyon uygulandı. 1 hastada tam yanıt, 1 hastada near-tam yanıt elde edillirken, 6 hastada parsiyel yanıt ve 5 hastada yanıtız operasyon patolojisi mevcuttu. Takipte 9 hastada nüks gözlemlendi. Ortanca progresyonsuz sağ kalım süresi 13.93 ± 3.24 aydı. İzlemde 7 hasta ex oldu. Median genel sağ kalım süresi 24.46 ± 8.64 aydı.

Tartışma

Taşlı yüzük hücreli histoloji kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olup, çalışmamızda progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süresinin Al-Batran ve arkadaşlarının yaptığı perioperatif FLOT çalışmasına göre oldukça düşük olduğunu saptadık. Bu çalışmada tüm histolojik tiplerin dahil edilmiş olması ile genel sağ kalım süresi 50 ay saptanırken bizim çalışmamızda hastaların %60'ndan fazlasının evre 3 olmasının da etkisi ile ortanca sağ kalım süresi 24 ay saptanmıştır. Taşlı yüzük hücreli diğer mide kanseri histolojilerine göre daha kötü seyirli olup, ek tedavi ihtiyacı mevcuttur.

S-06

TAHMİN EDİLENDEN DAHA SIK KARŞILAŞILAN BİR DURUM: PAGET HASTALIĞI

Furkan Cakmak¹, Hasan Şahin¹, Levent Kılıç², Süleyman Nahit Şendur³

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Ankara, Türkiye

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Ankara, Türkiye

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Romatoloji, Ankara, Türkiye

4 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, Ankara, Türkiye

Paget hastalığı(osteitis deformans), bir (monostotik) veya daha fazla (poliostotik) iskelet bölgesinde kemiğin yeniden şekillenmesinde fokal anormallikler ile karakterize, malign olmayan bir iskelet bozukluğudur. Hemen hemen her kemik etkilenebilir, ancak pelvis, omurga, femur, tibia ve kafatası en sık etkilenen bölgelerdir.

Alkali fosfataz yüksekliği ve direkt grafilerdeki tipik görünüm veya radyonüklid kemik taraması tanı koymak için yeterlidir.

OLGU:

Tip 2 Diyabet, Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı ile takipli hastanın 2 ay önce sol dizden ayak bileğine uzan ağrıları ve sol diz ile dizaltı bölgede şişlik şikayeti olmuş. Ortopedi bölümü tarafından NSAID önerilerek bağ dokusu hastalığı ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi.

Hastanın sol dizaltı bölgesinde ağrı ve şişlik şikayetine eşlik eden ağız kuruluğu şikayeti dışında herhangi bir semptomu yoktu. Fizik muayenede sol tibia üzerinde(proksimal kesimde) lokalize sertlik ve ısı artışı, sol ayak bileği ve sol pretibial bölgede 1+ ödem ve sol dizde minimal sıvı mevcuttu. Laboratuvar incelemede ALP - 173 U/L, GGT - 157 U/L olarak saptandı. Romatoid faktör (RF) - 23,7 IU/mL, ANA ve Anti ds DNA negatif, C-Reaktif Protein (CRP) - 4,85 mg/dL, Sedimentasyon (ESR) - 35 mm/saat olarak saptandı. Radyolojik görüntüleme olarak yapılan direkt grafide sol tibianın proksimal kesimindeki kortekste kalınlaşma olduğu görüldü ve korteks medulla ayrımını yapmak güçleşmişti. Hastaya kemik sintigrafisi yapıldı.

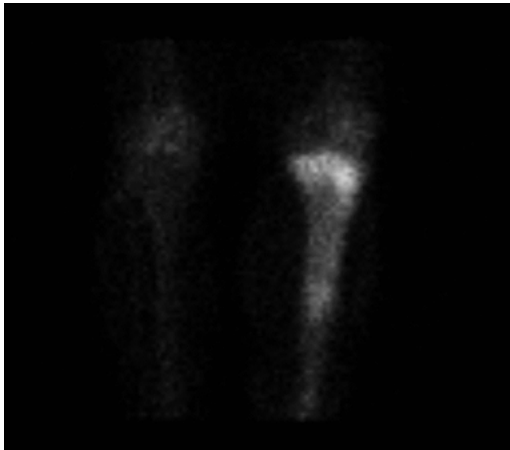
Kemik sintigrafisi raporu:” Sol tibiada, sol humerus shaftında ve sol asetabulumda artmış radyoaktif madde tutulumları; kliniğin poliostatik paget hastalığı ön tanısı ile uyumludur.” Olarak sonuçlandı.

Akut DVT ayırıcı tanısı için yapılan Sol alt ekstremitte doppler USG:”Sol ana femoral ven, vena femoralis ve derin femoral ven ile popliteal ven trifurkasyona kadar patent olarak izlenmiş olup, trombus saptanmamıştır. Popliteal ven augmentasyona yanıt tamdır.” Olarak sonuçlandı.

TARTIŞMA:

Hastalar kemik ağrısı ile semptomatik olabilir veya asemptomatik olabilir. Tek doz IV zoledronik asit tipik olarak kemik döngüsünün uzun süreli baskılanması ve kemik ağrısının iyileşmesini sağlayabilir. Bisfosfonat başlanınca hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi gelişebileceğinden, her hastaya 500-1000 mg kalsiyum suplementasyonu ve 400-800 ü d vitamini verilmesi gerekir. Prognoz esas olarak kemikler ve eklemler, nörolojik, kardiyovasküler veya metabolik sistemleri içeren komplikasyonların meydana gelmesine bağlıdır.

Özellikle 50 yaş üstü kişilerde kemik ağrısı, ekstremitte deformitesi ile başvuran hastalarda Paget Hastalığı akılda tutulmalıdır.



S-07

METASTATİK, İNOPERABL VEYA YÜKSEK RİSKLİ REZEKTABL DEV HÜCRELİ KEMİK TÜMÖRLERİNDE DENOSUMAB TEDAVİSİ: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Arif Akyıldız¹, Hasan Çağrı Yıldırım¹, Deniz Can Güven¹, Rashad Ismayilov²,
Elvin Chalabiyev¹, Fatih Kuş¹, Sercan Aksoy¹, Fatma Alev Türker¹

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Dev hücreli kemik tümörleri (DHKT) az rastlanan, benign, ancak agresif osteolitik neoplaziler olup sıklıkla genç erişkinlerde görülmektedir. Metastatik veya inoperabl hastalıkta denosumab tedavisi sık kullanılmakla beraber, adjuvan tedavide ilacın etkinlik ve güvenilirliğine dair veriler kısıtlıdır. Ayrıca, bu grupta literatür çoğunlukla Faz II çalışmalar ve vaka serileri ile sınırlıdır. Biz bu çalışmada, primer DHKT hastalarında denosumabın etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren ilk gerçek yaşam verisini sunmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2013 ve Eylül 2022 tarihleri arasında merkezimizde denosumab tedavisi alan ³16 yaş, metastatik, inoperabl veya yüksek riskli rezektabl DHKT tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tümör lokalizasyonları, önceki tedaviler, denosumab tedavisine yanıt ve yan etkiler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 29 (15 erkek ve 14 kadın) hastanın ortalama (IQR) yaşı 23.5 (19.5-32.8) idi. Hastaların ortalama takip süresi 93 (67.2-104.6) ay, ortalama denosumab tedavi süresi ise 12 (12-18) aydı. Primer lezyonlar alt ekstremitelerde (%27.6), kafa kemiklerinde (%20.7), vertebralarda (%24.1), üst ekstremitelerde (%13.8), veya pelvik kemiklerde (%13.8) saptamıştı. Denosumab tedavisi ile metastatik grupta (n=3) iki hastada stabil hastalık elde edilirken, bir hasta progresyon sonrası ex oldu. İnoperabl hastalığa sahip tüm hastalarda (n=8) stabil hastalık görüldü. Yüksek riskli rezektabl grupta ise (n=18) 17 hastada stabil hastalık, 1 hastada ise parsiyel yanıt elde edildi. Hiçbir hastada 3. veya 4. derece yan etki görülmemekle birlikte, yan etki nedenli ilaç kesilmesi yaşanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda klinik çalışmalarla benzer şekilde, denosumab tedavisinin gerçek yaşamda da yüksek tümör kontrol oranları ile ilişkili olduğu ve ilacın güvenilir profile sahip olduğu ortaya konuldu.

Anahtar kelimeler: Dev hücreli tümör, kemik tümörleri, denosumab.

S-08

AKTİF SİSTEMİK TEDAVİ ALAN KANSERLİ HASTALARDA İKİ DOZ İNAKTİF COVID-19 AŞISI VE ÜÇÜNCÜ RAPEL DOZ MRNA AŞISININ İMMÜNOJENİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz Can Güven, Fatma Gül Gülbahçe İncesu, Hasan Çağrı Yıldırım, Enes Erul, Elvin Chalabiyev, Burak Yasin Aktaş, Deniz Yüce, Zafer Arık, Saadettin Kılıçkap, Sercan Aksoy, Mustafa Erman, Kadir Mutlu Hayran, Serhat Ünal, Alpaslan Alp, Ömer Dizdar

Aktif tedavi alan kanser hastalarında iki doz inaktif COVID-19 aşısı (CoronaVac) sonrası serokonversiyon oranlarının ve üçüncü doz mRNA aşısının bu orana ek katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Metod

Aktif tedavi alan solid tümörlü hastalar (n=101) ve kanser olmayan (n=48) hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalar ve kontrol grubunda yer alan bireyle, iki doz CoronaVac ve üçüncü bir rapel doz mRNA aşısı (Bnt162b2) almıştı. İkinci ve üçüncü dozdan sonra anti-SARS-CoV-2 Spike Reseptör Bağlama Alanı IgG antikor seviyeleri kantitatif ELISA ile ölçüldü.

Sonuç

Hastaların medyan yaşı 66 (IQR 60-71) idi. Aşılama anında hastaların %79'u kemoterapi, %21'i immünoterapi alıyordu. İki CoronaVac dozundan sonra ölçülen antikor seviyeleri, kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (medyan 0 µg/ml [IQR 0-1,17 µg/ml] ve medyan 0,91 µg/ml [IQR 0-2,24 µg/ml] , sırasıyla, P = .002). Seropozitiflik oranları kanserli hastalarda %46.5, kontrol grubunda %72.9 idi (P= .002). Üçüncü dozdan sonra 26 hastada antikor ölçümü yapıldı. Serokonversiyon oranı %46,5'ten %88,5'e yükseldi (P < ,001) ve antikor titreleri üçüncü doz rapel ile önemli ölçüde arttı (iki dozdan sonra medyan 0 µg/ml [IQR 0-1,17 µg/ml] vs 12,6 µg/ml [IQR 1,8-69,1 µg/ml] üçüncü rapel dozdan sonra, P < .001).

Tartışma

Aktif tedavi alan kanserli hastalarda CoronaVac'ın immünojenitesi düşüktür ve üçüncü bir mRNA aşısı dozu uygulanması serokonversiyon oranlarının iyileştirilmesi açısından etkilidir.

S-09

İLERİ EVRE PANKREAS ADENOKANSERLİ HASTALARDA TUBB3 VE HENT1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

**Taha Koray Şahin¹, Aynur Işık², Deniz Can Güven³, Furkan Ceylan⁴,
Berrin Babaoğlu², Aytekin Akyol², Şuayib Yalçın³, Ömer Dizdar³**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

3Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

4Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Giriş: FOLFİRİNOX ve gemsitabin/nab-paklitaksel (GnP) rejimleri ileri evre pankreas duktal adenokanseri (PDAK) için standart birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ancak bu rejimlere verilen yanıtın prognostik biyobelirteçlerine ve klinik sonuçları açısından iki rejimin birbiriyle karşılaştırılmasına ilişkin veriler net değildir. Bu çalışmanın amacı ileri evre pankreas kanseri olan hastalarda taksan direncini gösteren sınıf III β -tubulin (TUBB3) ve gemsitabin yanıtıyla ilişkili olan *human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1) ekspresyonunun prognostik ve prediktif etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na Ocak 2013 ile Mart 2022 tarihleri arasında başvuru ileri evre PDAK tanısı alan 106 hasta dahil edildi. Tümör dokularında TUBB3 ve hENT1 ekspresyonu H-skoru ortanca değerine göre düşük veya yüksek olarak ikiye ayrıldı. TUBB3 ve hENT1 beraber kullanılarak oluşturulan kombine biyomarker skoruna göre TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} olan grup "yüksek", TUBB3^{düşük} ve hENT1^{düşük} veya TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{yüksek} olan grup "orta" ve TUBB3^{yüksek} ve hENT1^{düşük} olan grup "düşük" skor olarak tanımlandı.

Bulgular:

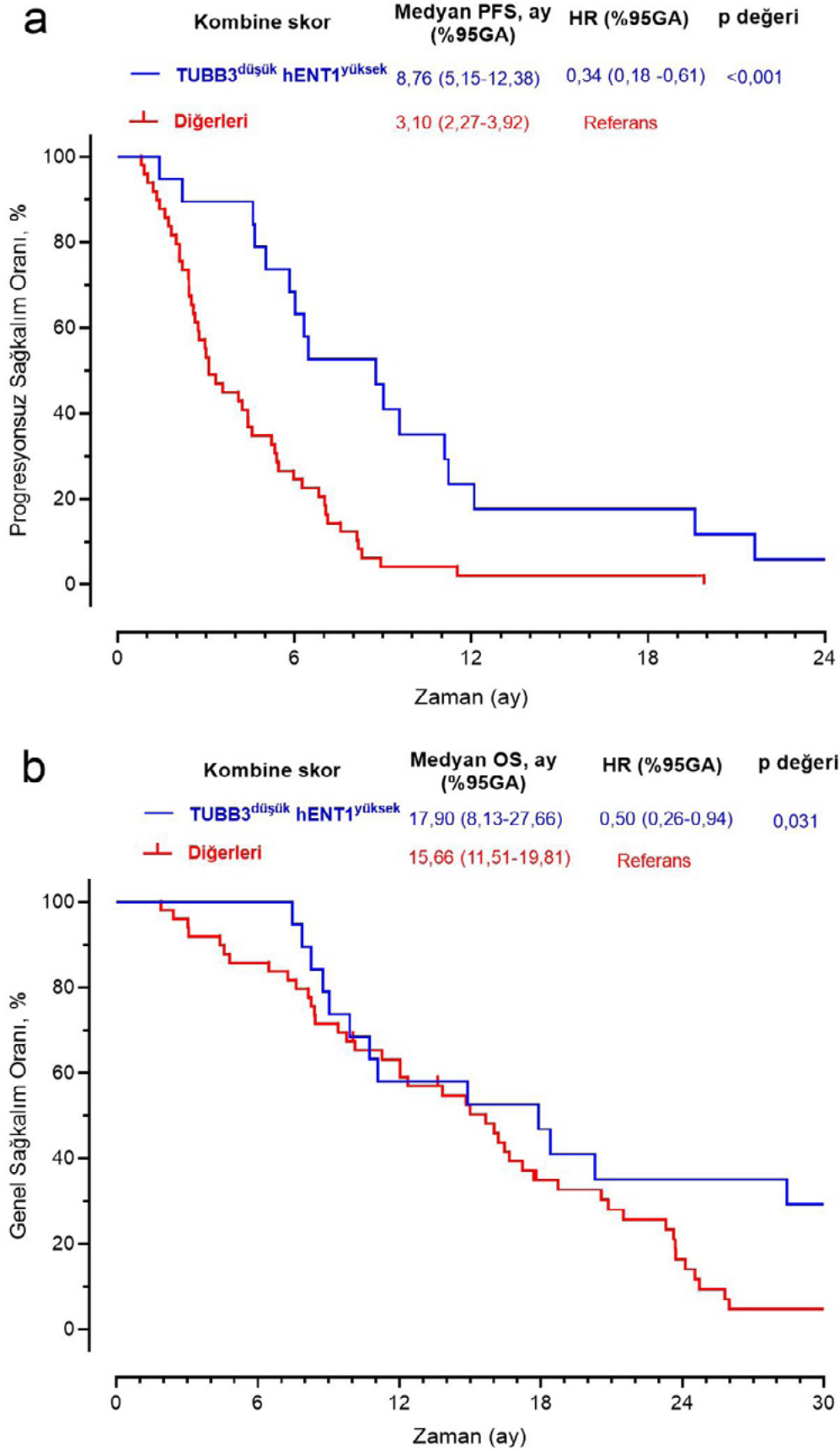
Çalışmaya dahil edilen 106 hastaya ait demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalımı (PFS) 6.83 ay bulunurken, ortanca genel sağkalım (OS) 12.06 ay olarak bulundu. GnP rejimi alan 68 hastada kombine biyomarker skorunun yüksek olması daha uzun PFS (8.76 ay vs. 3.1 ay, $p<0.001$), daha uzun OS (17.90 ay vs 15.66 ay, $p=0.031$) ve daha yüksek hastalık kontrol oranı (DCR) (%84.2 vs %39.6, $p=0.001$) ilişkiliydi. Çok değişkenli analizde; "yüksek" kombine biyomarker skoru yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tanı anındaki evre, tedavi basamağı ve ECOG'tan bağımsız olarak daha uzun PFS (HR:0.33, %95GA:0.18-0.60, $p<0.001$) ve OS (HR:0.46, %95GA:0.24-0.88, $p=0.020$) ile ilişkili bulundu.

Sonuç:

TUBB3 ve hENT1 ekspresyonunun birlikte değerlendirilmesi, ileri evre pankreas kanseri olan hastalarda prognostik ve kemoterapi yanıtını öngören yeni bir belirteç olarak kullanılabilir. Birinci basamak kemoterapi rejiminin seçimine ve kişiselleştirilmiş kemoterapi tedavisine katkıda bulunabilir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=106)

Yaş, Medyan (Min-Maks) y	60,00 (38-80)
Cinsiyet n, (%)	
Erkek	69 (65,1)
Kadın	37 (34,9)
ECOG performans skoru n,(%)	
0	50 (47,2)
1	51 (48,1)
2	5 (4,7)
Tümör lokalizasyonu n, (%)	
Baş	50 (47,2)
Gövde	29 (27,4)
Kuyruk	27 (25,5)
Tümör boyutu, Medyan (Min-Maks) mm	35,00 (15-100)
Tanı anında evre n, (%)	
Lokal ileri	11 (10,4)
Metastatik	95 (89,6)
Rekürren	25 (23,6)
De novo metastatik	70 (66,0)
Tanı anındaki metastaz bölgeleri n, (%)	
Karaciğer	76 (71,7)
Akciğer	19 (17,9)
Periton	9 (8,5)
Lenf Nodu	20 (18,9)
Metastatik bölge sayısı n, (%)	
1	71 (67)
2 veya daha fazla	35 (33)
Birinci basamak kemoterapi rejimi n, (%)	
FOLFİRİNOX	75 (70,8)
Gemcitabin/nab-paklitaksel	23 (21,7)
Gemcitabin-Cisplatin	8 (7,5)



Şekil 1. Herhangi bir basamakta gemcitabin/nab-paklitaksel alan hastalarda kombine biyomarker skoru dikotom (TUBB3^{düşük} ve hENT1^{yüksek} vs diğerleri) olarak değerlendirildiğinde PFS (a) ve OS (b) grafiği



**POSTER
BİLDİRİLER**

P-01

**PULMONER ROMATOİD NODÜLLERİN AYIRICI TANISI:
METASTATİK HASTALIK VE PULMONER KİST HİDATİK****Zehra Özsoy, Gizem Ayan, Güllü Sandal Uzun, Levent Kılıç, Sedat Kiraz**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Romatoid artrit (RA); periferik küçük eklemleri simetrik tutan ilerleyici, inflamatuvar kronik sistemik bir hastalıktır. RA'te eklem dışı tutulumlar %17,8 ile %50 oranında bildirilmiştir (1). RA'in akciğer bulguları sıklıkla plevral tutulum şeklinde olmakla birlikte interstisyel fibrozis, parankimal nodüller, bronşektazi ve pulmoner hipertansiyona rastlanabilir (2). Bu makalede RA tanısıyla takipli hastanın akciğerde saptanan nodüllerin ayırıcı tanısı ve tedavi yöntemimizi sunmayı amaçladık.

Vaka Sunumu: 74 yaşında kadın hasta, 8 yıldır RA tanısı ile takipte idi. Romatoid artrit tedavisi için leflunomid 20 mg, deflazakort 1x30 mg ve plaquenil 2x200 mg düzenli olarak kullanılmakta idi. En son iki ay önce abatecept tedavisi almıştı. Akut akciğer ödemi nedeniyle acil servise başvuran hastanın görüntüleme yöntemlerinde hepatik venlerin inferiorundan başlayarak renal venlerin inferioruna kadar uzanan, en geniş yerinde yaklaşık 6 cm ölçülen, içerisinde kalsifikasyonlar ve hiperdens komponentler bulunan kitle lezyonu saptandı (Resim 1). Ayrıca her iki akciğerde yaygın çok sayıda parankimal nodüllere rastlandı (Resim 2). Ayırıcı tanılar içerisinde romatoid nodül, metastaz, septik emboli düşünüldü. Feokromasitoma ekartasyonu sonrasında paragangliyoma veya mezankimal malignite ön tanısı ile yapılan biyopsi sonucunda neoplastik-nonneoplastik doku içermeyen granüle, eozinofilik materyel saptanmış ve ön planda kist hidatik düşünüldü. Ekinokokus granulosus IgG pozitifliği saptanması üzerine akciğerdeki nodüllerin kist hidatik embolisi olduğuna karar verilerek albendazol 1x400 mg tedavisine başlandı.

Sonuç: RA'li hastaların %0,2'sinde akciğer grafisinde pulmoner nodüller saptanmaktadır. Tipik olarak üst zonlarda ve periferik yerleşim göstermektedirler (3). Nodüller tek, multipl ve değişik çaplarda olabilir. Kaviteasyonda gösterebilen romatoid nodüller çoğunlukla asemptomatiktir (4). Ayırıcı tanıda en sık malignite ile karışmaktadır. İmmüsupresif tedavi alan inflamatuvar otoimmün hastalıklarda ve transplantasyon vakalarında kist hidatik insidansının arttığı saptanmıştır. RA hastalarının tedavi seçeneklerinin içerisinde immüsupresif tedavi protokolleri önemli bir yer kaplamaktadır (5,6). Sonuç olarak; olgumuzda olduğu gibi uzun süreli immüsupresif ilaç kullanan RA hastalarında karın içi kalsifik kistik kitlelerin eşlik ettiği akciğer nodüllerinin ayırıcı tanısında kist hidatik de akıldan bulundurulması gereken bir hastalıktır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, pulmoner nodül, kist hidatik, malignite

Kaynaklar

1. Gökşenoğlu N, Aksoy E, Akyıl F, Bodur Y, Sevim T. Metastatik akciğer kanserini taklit eden romatoid artrit akciğer tutulumu olgusu. J Kartal TR 2016; 27:238-41.
2. Sargın G, Senturk T. Multiple pulmonary rheumatoid nodules. Reumatologia 2015; 53:276-8.
3. Wallaert B, Lamblin C, Perez T. Systemic diseases and collagen vascular disorders. In: Grassi C (ed). Pulmonary Diseases. London: McGraw-Hill Clinical Medicine Series, 1999: 463-71.
4. King TE. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE (eds). Interstitial Lung Disease. 3 rd ed. London: BC Decker Inc, 1998: 451-505.
5. Gruener B, Cretu C, Brunetti E, et al. Accelerated larval growth of Echi- nococcus spp. in the immunodeficient host? [abstract]. Am J Trop Med Hyg 2008; 6:118.
6. Kayacan SM, Vatanserver S, Temiz S, et al. Alveolar echinococcosis localized in the liver, lung and brain. Chin Med J (Engl) 2008; 121:90-2.



Resim 1: Abdomen görüntülemesinde içerisinde kalsifikasyonları olan, sıvı içerikli, vena kava inferiora invaziv kitle lezyonu görülmektedir.



Resim 2: Toraks görüntülemesinde düzgün kontürlü, kaviteye sahip nodüller

P-02

BİYOLOJİK TEDAVİ ALTINDA İZLENEN ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTADA ATİPİK PREZANTASYONLU NOCARDİA ENFEKSİYONU

Erdiç Ünal¹, Umut Kalyoncu¹, Ahmet Çağkan İnkaya²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD, ANKARA

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ABD, ANKARA

Giriş: Nedeni bilinmeyen ateş üç veya daha fazla ölçümde 38,3 °C'yi geçen, 3 haftadan uzun süredir devam eden ve bir haftalık hastanede yatarak araştırılmasına rağmen tanı konamayan olgular şeklinde tanımlanır (1).

Vaka takdimi: 35 yaşında erkek, Bilinen SVO, romatoid artrit tanıları olan hasta, sebebi bilinmeyen ateş etyoloji araştırılması için Ocak 2023'te HÜTF erişkin dahiliye servisine yatırıldı.

Hastanın öyküsünde; 2.5 yıl önce sırt, periferik eklemlerinde sabah tutukluğunun eşlik ettiği ve hareketle artan ağrı şikayeti ve kas ağrıları sebebiyle dış merkez romatoloji tarafından değerlendirilmiş. Hastada sedim (62) ve crp (52) yüksekliği tespit edilmiş. Vaskülit, malignite dışlama amaçlı yapılan; abdomen bt ve Pet bt incelemesinde malignite veya vaskülit saptanmaması üzerine romatoid artrit tanısı konularak metotreksat, prednol tedavileri başlanmış. Takibinde ağrı şikayetleri ve akut faz yüksekliği devam etmesi üzerine adalimumab verilmiş. Adalimumab tedavisinden kısmi fayda görmüş. 6 Şubat 2022 tarihinde aniden ellerinde uyuşukluk hissetmesi üzerine acil servis başvurusunda trombotik svo tespit edilmiş, klopidogrel tedavisi ile taburcu edilmiş. Son 6 aydır hastanın eklem ve kas ağrısı şikayetlerine gece terlemesi ve ateş eşlik etmiş. Adalimumab kullanım öyküsü olan hastanın tüberküloz değerlendirmesi negatif sonuçlanmış. Nötrofil (23.000) saptanan hastada fizik muayenede ve görüntülemelerle sol aksilla ve bilateral inguinal bölgede lenfadenopatiler tespit edilmiş. İnguinal lap bx ve kemik iliği bx de özellik saptanmamış. Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle adalimumab tedavisi Ekim 2022 de durdurulmuş. Son 2 ay içerisinde hastanın günde 4-5 kez olan ishal şikayeti başlamış. Yapılan kolonoskopisinde; hiperemik ülserle ödemli alanlardan alınan biyopsi; fokal ileit olarak sonuçlanmış. Fekal kalprotektin sınırdaki yüksek saptanmış. Ara ara ağız içi yaraları olan hastada Behçet hastalığı tespit edilmemiş. Ara ara ishalleri olan hastaya antibiyotik yazılarak taburcu edilmiş.

Ocak 2023'te interne ettiğimiz hastanın hematolojik değerlendirmesinde yapılan kemik iliği bx de normoselüler kemik iliği saptandı. Genç yaş trombüs etyoloji açısından istenen Trombofil panelinde PAİ homozigot pozitifliği saptandı. Eksizyonel lenf nodu örnekleme lokalizasyonu saptama için planlanan pet bt tetkikinde İnförior pankreatik alandan başlayan mezenterde ve multipl lenf nodlarında artmış FDG tutulumu izlenmiştir (en belirgin 22x14mm, erken SUVmaks:3,8; geç SUVmaks:7,9).

Nörolojik değerlendirmesi sonucu santral görüntülemelerde; sağ talamusta laküner enfarkt sekeli saptandı. Gastroenteroloji değerlendirmesinde; mr enterografide mezenterde sinyal artışı ve çok sayıda reaktif görünümlü lenf nodları. Splenomegali. Dalak parankiminde septik emboli ile uyumlu lezyonlar olarak raporlandı. Septik emboli etyoloji açısından yapılan transözefageal eko tetkiki doğal sınırlarda izlendi. Kolonoskopide; Terminal ileum mukozasında 2 adet 1-2 mm aftöz ülserden alınan bx; hafif şiddette inflamatuvar değişiklikler ve lenfoid hiperplazi, CMV negatif izlendi. Gastroenteroloji bölümü mevcut tabloyu crohn hastalığı lehine yorumladı.

Enfeksiyöz açıdan idrar, kan, balgam kültürleri, tüberküloz, EBV, CMV incelemeleri negatifti. Hastanın romatizmal laboratuvar değerlendirmesi doğal sınırlarda izlendi. Pet öncesi yapılan vaskülit bt de patoloji izlenmedi.

Genel cerrahi tarafından alınan mezenterik lenf nodu eksizyonel bx; Nekrotizan granülatöz lenfadenit, ARB ile boyanan kok benzeri yapılar olup Nocardia vb. etkenleri düşündürmektedir (aside drençli bakteriler için tipik değildir) olarak sonuçlandı. Enfeksiyon hastalıkları tarafından tedavi planlaması devam etmektedir.

Sonuç: Nedeni bilinmeyen ateş ilk kez tanımlanması üzerinden yaklaşık 60 yıl geçmesine ve daha iyi tanısal araçların geliştirilmesine rağmen halen önemli bir teşhis problemi olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. Clin Med (Lond). 2015 Jun;15(3):280-4. doi: 10.7861/clinmedicine.15-3-280. PMID: 26031980; PMCID: PMC4953114.

P-03

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA NADİR BİR AYIRICI TANI: ANTI-SENTETAZ SENDROMU

Büsrâ Fırlatan, Güllü Sandal Uzun, Gizem Ayan, Mustafa Ekici, Umut Kalyoncu, Levent Kılıç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Anti-sentetaz sendromu (ASS); myozit, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), ateş, artrit, Raynaud fenomeni ve makinist eli gibi klinik özelliklerin görülebildiği, aminoasit tRNA sentetazlarını hedefleyen otoantikör pozitifliklerinin eşlik ettiği nadir bir sendromdur. Anti-Jo-1 en sık görülen anti-sentetazdır (1). İAH olan ASS hastalarında buzlu cam opasiteleri ve retiküler opasitler baskın olarak görülür ve Anti-Jo-1 pozitif hastalarda non-spesifik interstisyel pnömoni en sık görülen paterndir (2). Bu olgu sunumunda, tekrarlayan negatif PCR sonuçlarına rağmen COVID-19 pnömonisi ile ayırıcı tanısında zorluklar yaşanmış ASS olan bir hasta sunacağız.

Olgu sunumu

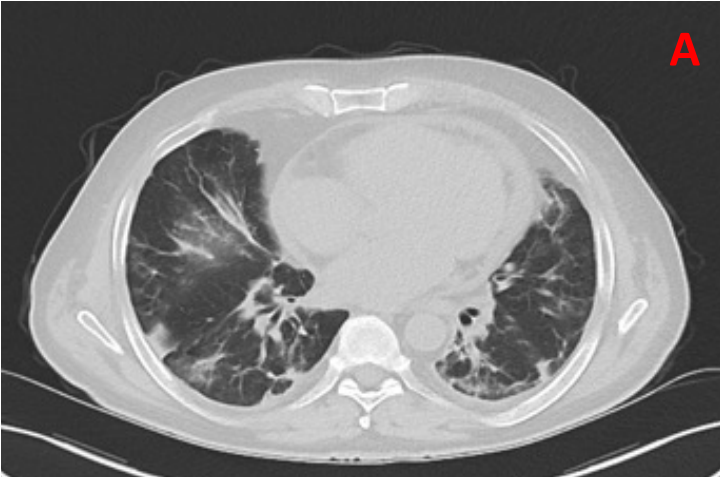
Elli yaşında erkek hasta, Şubat 2021’de başlayan nefes darlığı, öksürük, halsizlik şikayetleri ile dışmerkeze başvurmuş. COVID-19 PCR testleri tekrarlayan kez negatif sonuçlanmış, çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) ‘‘Bilateral subplevral yerleşimli fokal buzlu cam alanları ve sol alt bazalde posterobazal segmentte hava bronkogramları içeren konsolide alan’’ saptanmış. Hastada ön planda COVID-19 pnömonisi düşünülerek yatırılarak izlenmiş ve metilprednizolon tedavisi ile taburcu edilmiş. Hasta yaklaşık 20 gün sonra nefes darlığı şikayeti ile başka bir merkeze başvurmuş. Saturasyon düşüklüğü ve velcro ralleri olan hasta yatırılarak tetkik edilmiş. Çekilen BT-anjiografisinde ‘‘Her iki akciğer parankiminde orta-alt zonlar ile periferde belirginleşen düzensiz kollaps konsolidasyon alanları, ılımlı bronşiyal genişlemeler, fibroziste belirginleşme ve traksiyon bronşiektazileri’’ saptanmış, pulmoner emboli izlenmemiş. Uzun süreli oksijen tedavisi ile taburcu edilmiş. Takibinde nefes darlığı şikayeti gerilemeyen hastaya 32 mg metilprednizolon başlanarak, 5 ayda kademeli azaltılarak kesilmiş. Şikayetleri devam eden hasta Kardiyoloji Bölümü’ne başvurmuş. Yapılan değerlendirmesinde perikardiyal efüzyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma saptanmış. Tedavisine spironalakton, kolşisin ve ibuprofen eklenmiş. Hasta 08/2021’de üniversitemiz Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji bölümlerince değerlendirilmiş. Hastada konjestif kalp yetmezliği düşünülmemiş. ANA pozitifliği de bulunan hasta Göğüs Hastalıkları Bölümü tarafından Romatoloji Bölümü’ne yönlendirilmiş. Hastanın romatolojik sorgulamasında; ateş, halsizlik, kilo kaybı, öksürük, nefes darlığı, ellerde ağrı ve sabah tutukluğu olduğu, steroid kesilmesi sonrasında hem akciğer hem de eklem ile ilgili şikayetlerinde artış olduğu öğrenildi. Muayenesinde akciğerde bilateral orta ve alt zonlarda raller, her iki el sırtı ve kollarda ödemli görünüm, el parmak laterallerinde soyulmalar, alt extremitte distalde 4/5 ve üst extremitte proksimalde 4/5 kuvvetsizlik saptandı. Yapılan tetkiklerinde; ALT/AST: 182/167 U/L, CK: 4733 U/L, LDH: 718 U/L, Sedimentasyon: 27 mm/saat, CRP:9.62 mg/dl, ANA: 1/100 granüler paternde pozitif, ENA: Jo1 pozitif, miyozit paneli: Jo-1 pozitif, Ro52 pozitif olarak sonuçlandı. Hastada ön planda anti-sentetaz sendromu düşünülerek metilprednizolon 48 mg başlandı ve yatışı planlandı. Hastanın yatışında gönderilen COVID-19 PCR delta varyantı pozitif olarak sonuçlandı. Çekilen toraks BT’sinde ‘‘Her iki akciğerde dağınık yerleşimli buzlu cam opasiteleri, fokal atelektaziler ve traksiyon bronşiektazileri’’ saptandı. Hastanın almakta olduğu steroid ek olarak IVIG tedavisi başlandı. Bu tedavi altında CK değerleri normale geriledi. Ancak takipte oksijen ihtiyacında progresif artış ve bilinç durumunda gerileme olması nedeniyle hasta entübe edilerek, yoğun bakımda izlenmeye başlandı. Takibinde septik şok gelişen hasta exitus oldu.

Sonuç

Anti-sentetaz sendromu nadir görülen bir otoimmün hastalık olmasına rağmen, son yıllarda İAH’nin önemli bir nedeni olarak kabul edilmiştir. Her ne kadar COVID-19 pnömonisi ile ASS’nin akciğer tutulumu arasında benzerlikler olsa da, İAH olan hastalarda ayırıcı tanıda eşlik eden diğer sistemik tutulumlar dikkatlice değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Tieu J, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(1):149-68.
2. Jiang M, Dong X, Zheng Y. Clinical characteristics of interstitial lung diseases positive to different anti-synthetase antibodies. Medicine (Baltimore). 2021;100(19):e25816.



Resim 1. A-Dağınık yerleşimli buzlu cam opasiteleri ve fokal atelektaziler. B-Makinist eli.

P-04

ANOREKSİA NERVOZANIN MASKELEDİĞİ BİR SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VAKASI

Nur Yazdalı Köylü¹, Feyza Zengin¹, Mustafa Ekici², Selçuk Dağdelen³, Umut Kalyoncu²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) kronik, otoimmün, birçok klinik durum ve konstitüsyonel semptomu neden olabilecek bir hastalıktır. Genç kadınlarda erkeklere göre 9:1 oranında daha fazla görülür (1). SLE tanı kriterlerinde yer alan hematolojik bulgulardan anemi, lökopeni ve/veya trombositopeni immün ya da immün olmayan mekanizmaların bir sonucu olarak SLE hastalarında görülebilir (2). Anemi SLE hastalarının %70'inde, lökopeni (<4000/ μ L) %65'inde, lenfopeni (<1500/ μ L) %50'sinde ve trombositopeni (<100.000/ μ L) %15'inde saptanmaktadır (3). Lökopeni genelde lenfopeni ağırlıklı olmakla birlikte, %10 vakada derin lenfopeni (lenfosit sayısı <500 mm³) gözlenebilir ve lenfopeni hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (4).

OLGU SUNUMU

Bilinen anoreksiya nervoza tanılı 22 yaşında kadın hasta, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk şikayetlerinin artması üzerine beslenme planının yapılması amacıyla servise yatırıldı. Servise yatışında 36 kg olan hastaya 1200 kcal diyet planlandı. Oral alım azlığına bağlı olduğu düşünülen hiponatremi (Na 122 mEq/L) sebebiyle yatışında izotonik sıvı desteği verildi. Eş zamanlı oral B1, B6, B12 kompleksi ve Mg replasmanı başlandı. Hastanın izleminde sodyum değeri normal seyretti.

Tam kan sayımında pansitopeni saptanan hastanın (hemoglobin 9.1 gr/dL, MCV 105.4 fL, lökosit 2.0 x10³/ μ L, nötrofil 1.1 x10³/ μ L, lenfosit 0.62 x10³/ μ L, trombosit 117 x10³/ μ L) etyolojiye yönelik yapılan tetkiklerinde ferritin 44 μ g/L, B12 354 ng/L, transferrin saturasyonu %36, folik asit 8.9 μ g/L olarak sonuçlandı. Periferik yaymada polikromazi ve yaygın ekinosit görüldü; hemoliz ve öncül hücre görülmedi. Direkt/indirekt Coombs negatif ve haptoglobin 38.5 mg/dL (N: 36-195 mg/dL) olarak sonuçlandı. Organomegali açısından yapılan abdomen ultrasonografide patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın mevcut klinik tablosunun malnutrisyona bağlı mikronütrient eksikliğine sekonder gelişmiş olabileceği düşünüldü. Adet düzensizliği olan hastada bakılan ön hipofiz panelinde hipotalamohipofizer aks patolojisi lehine bulgu saptanmadı. Günlük kilo takibi yapılan hastanın sıvı alımının 4-5 litre/gün civarında olduğu görüldü. Bir süredir ağız kuruluğunda artış olduğunu belirten hastada diabetes mellitus ekarte edildi. Hastanın genç, kadın hasta olması, hematolojik bulguların eşlik ettiği kserozomi varlığı ve geçmişinde malar raş öyküsünün olması nedeniyle olası bağ doku hastalığına yönelik yapılan romatolojik tetkiklerde ANA 1/320 (+) (granüler patern), C3 55.4 mg/dL (79-152 mg/dL), C4 11.7 mg/dL (16-38 mg/dL) düşük, anti-ds DNA, RF, CCP, ENA, antifosfolipid antikorlar (Lupus antikoagülanı, anti- β 2-glikoprotein, antikardiyolipin) negatif sonuçlandı. Hastaya SLE tanısıyla düşük doz kortikosteroid ve hidroksiklorokin başlanması planlandı.

SONUÇ

Pansitopeni saptanan genç, kadın hastada, hematolojik bulguları açıklayabilecek diğer sebeplerin varlığında dahi romatolojik sorgulama yapılmalı ve bağ doku hastalıkları mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee MH, Koh JWH, Ng CH, Lim SHH, Cho J, Lateef A, et al. A meta-analysis of clinical manifestations in asian systemic lupus erythematosus: The effects of ancestry, ethnicity and gender. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;52:151932.
2. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(4):291-9.
3. Hahn BH MM. Systemic Lupus Erythematosus. In: Jameson JL FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine: McGraw Hill;* 2022. p. 2736-49.
4. Martin M, Guffroy A, Argemi X, Martin T. [Systemic lupus erythematosus and lymphopenia: Clinical and pathophysiological features]. *Rev Med Interne.* 2017;38(9):603-13.

Tablo 1. Hastanın servise yatışındaki laboratuvar bulguları

Test	Değerler	Referans Değerler
Tam Kan Sayımı		
Hemoglobin	9.1 gr/dL	11.7-15.5 gr/dL
WBC	2 x10³/μL	4.1-11.2 x10 ³ /μL
Nötrofil	1.1 x10³/μL	1.8-6.4 x10 ³ /μL
Lenfosit	0.62 x10³/μL	1.2-3.6 x10 ³ /μL
Trombosit	117 x10³/μL	159-388 x10 ³ /μL
Anemi Paneli		
Ferritin	44 μg/L	11-307 μg/L
Transferrin Satürasyonu	% 36	20-50
B ₁₂	354 ng/L	126-590 ng/L
Folik Asit	8.9 μg/L	3.1-19.9 μg/L
Romatolojik Tetkikler		
ANA	1/320, granüler +	Negatif
C3	55.4 mg/dL	79-152 mg/dL
C4	11.7 mg/dL	16-38 mg/dL

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, anoreksiya nervoza, pansitopeni

P-05

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ TEDAVİSİNDE ANTİHIPERTANSİF TEDAVİNİN ÖNEMİ

**Nur Yazdalı Köylü¹, Arda Erdut², Selma Yeni Yıldırım³, Mustafa Utku Uğur¹,
Süleyman Nahit Şendur⁴, Meral Üner³, Tolga Yıldırım²**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

4 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ

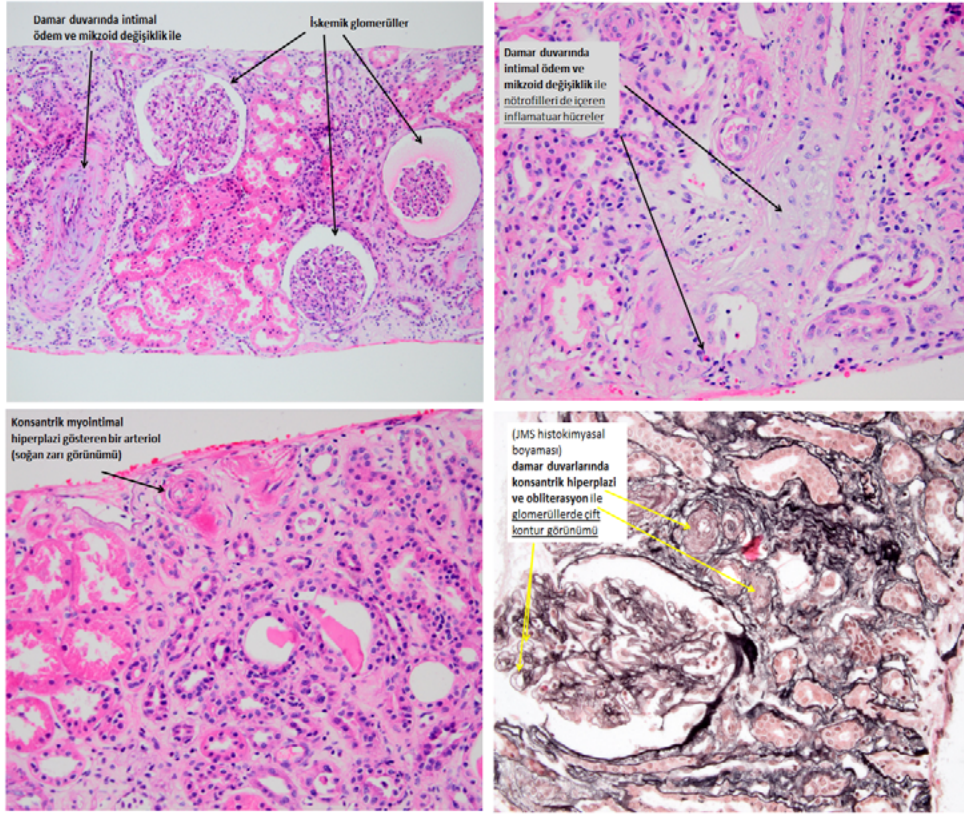
Trombotik mikroanjiopati (TMA) sendromları, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve organ hasarı ile karakterizedir (1). Trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom gibi herediter durumlar primer TMA sınıfında iken ilaçlar, enfeksiyonlar, toksinler, malign hipertansiyon ve otoimmün hastalıklar sekonder TMA kliniğini meydana getiren nedenler arasındadır(2). Malign hipertansiyona bağlı TMA patogenezi tam olarak net olmamakla birlikte, malign hipertansiyon zemininde gelişen endotel hasarının oluşturduğu mikrovasküler trombozların iskemi ve organ disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir(3).

OLGU SUNUMU

Hipertansiyon tanısı, **özgeçmişinde** alkol ve madde kullanım öyküsü olan 33 yaşındaki erkek hasta, nefes darlığı ve ayaklarda ödem şikayeti ile acil servise başvurdu. Acil servis başvurusunda kan basıncı yüksekliği (214/154 mmHg), anemi (Hb 8.5 g/dL), trombositopeni ($74 \times 10^3/\mu\text{L}$), kreatinin yüksekliği (3.79 mg/dL) olan hastanın fizik muayenesinde bilateral akciğer bazallerinde ral mevcut olup toraks görüntülemesinde pulmoner ödem lehine bulgular saptandı. Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun %35-40, global hipokinetik olduğu belirtildi. Anemi ve trombositopenisi olan hastada LDH'nin **yüksek (797 U/L [N: <248 U/L])**, haptoglobinin düşük (<5.83 mg/dL [N: 36-195 mg/dL]) ve retikülositoz olduğu (%5.58 [N: %0.6-2.6]) tespit edildi, total bilirubin 1.1 mg/dL normal olarak sonuçlandı. Periferik yaymada yaygın şistosit görüldü. Coombs testlerinin negatif gelmesi nedeniyle otoimmün trombositopeniden uzaklaşıldı. Hastanın kliniğine ateş ve baş ağrısının eklenmesi ve kreatinin değerlerinin daha da yükselmesi üzerine HÜS/TTP ön tanılarına yönelik ADAMTS13 düzeyi çalışıldı. Enzim düzeyinin normal gelmesi üzerine dışlandı. Doppler ultrasonografide renal arterlerde darlık izlenmedi. 24 saatlik idrar tetkiklerinde protein 1484 mg/gün, albumin 212 mg/gün **ölçüldü**. İdrar ve serum protein elektroforezinde patolojik bulgu saptanmadı. Renin, aldosteron, idrar ve plazma katekolamin **düzeyleri** normal sınırlardaydı. Cushingoid fenotipi olmayan hastada hiperkortizolizm ayırıcı tanıda yer almadı. Böbrek hastalığına kalp yetmezliğinin eşlik etmesi nedeniyle Fabry ve Gaucher Hastalıkları **açısından çalışılan α -galaktozidaz ve çitotriozidaz** aktiviteleri normaldi. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde sol ventrikülde hipertrofi ve miyokarda T1 relaksasyon değerlerinde belirgin uzama olduğu görüldü. Bu bulgular amiloidoz açısından anlamlı olarak yorumlandı. Bu nedenle ailevi akdeniz ateşi ön tanısıyla MEFV gen mutasyonları tarandı, ancak bulunamadı. ANA, dsDNA, ANCA, ENA da negatifti. Madde kullanım öyküsü olduğu bilinen hastanın idrarından gönderilen toksikoloji paneli negatif olarak raporlandı. **Böbrek hastalığı** etiyojisine yönelik yapılan böbrek biyopsisinde damarlarda yaygın ve şiddetli mikzoid intimal ödem, luminal obliterasyon, damar duvarında ve lümeninde fibrin, eritrosit fragmentasyonu, karyorektik değişiklikler, hiperplastik myointimal hiperplazi (soğan zarı görünümü) görüldü (Resim 1). Bulgular malign hipertansiyona bağlı trombotik mikroanjiopati şeklinde yorumlandı. Fundoskopik muayenede hipertansif retinopati saptanması da malign hipertansiyon tanısını destekledi. Ramipril, amlodipin ve karvedilol tedavileri ile kan basıncı regülasyonu sağlanan hastada kreatinin düzeyinde gerileme ($6,27 \rightarrow 1,83$ mg/dL) ve trombositopenide düzelme ($74 \times 10^3/\mu\text{L} \rightarrow 379 \times 10^3/\mu\text{L}$) izlendi. Aralıklı olarak tekrar edilen periferik yaymalarda şistositlerde azalma saptandı, LDH düzeyi normal aralığa geriledi ($797 \rightarrow 159$ U/L) (Resim 2).

SONUÇ

Trombotik mikroanjiopati (TMA), malign hipertansiyona bağlı olarak gelişebilen vasküler bir komplikasyondur. Malign hipertansiyon-TMA birlikteliği kötü renal sonuçlar ile ilişkilidir (4). Sekonder hipertansiyon etiyojisinde kan basıncı yüksekliğine eşlik eden akut böbrek hasarı, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni varlığında TMA akla gelmelidir. Olgumuzda görüldüğü üzere etkin kan basıncı kontrolü ile TMA tedavisinde başarılı sonuçlar almak mümkündür.



Resim 1. A: Damar duvarında ödem ve iskemik glomerüller, B:Damar duvarındaki mikzoid değişiklikler ve inflamatuvar hücreler, C: Soğan zarı görünümü, D: Obliterasyon ve glomerüllerde çift kontur görünümü



Resim 2. Hastanın ramipril, amlodipin ve karvedilol tedavileri altındaki platelet ve kreatinin seyri

Anahtar Kelimeler: Malign hipertansiyon, trombotik mikroanjiopati, kronik böbrek hastalığı

KAYNAKLAR

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014;371(7):654-66.
2. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. Kidney Int Rep. 2021;6(1):11-23.
3. Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. J Am Soc Hypertens. 2016;10(4):352-9.
4. Cavero T, Aunon P, Caravaca-Fontan F, Trujillo H, Arjona E, Morales E, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2022.

P-06

GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS VE KRANİYAL TUTULUMU:OLGU SUNUMU

**Gözde Sevgi Kart Bayram¹, Büşra Fırlatan¹, Ayşe İlksen Çolpak², Uğur Ünlütürk²,
Mustafa Ekici¹, Erdinç Ünalı¹, Emre Bilgin¹, Levent Kılıç¹, Umut Kalyoncu¹**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Granülomatöz polianjitis(GPA) küçük ve orta boy damarları etkileyen sıklıkla sitoplazmik ANCA ile ilişkili sistemik, nekrotizan bir vaskülitir.(1)Üst solunum yolu bulguları ,akciğer,renal tutulum başta olmak üzere farklı sistemik tutulum bulguları ile seyredebilir.(2)

Nörolojik tutulum GPA'lı hastalarda hastalık seyri boyunca %22-54 sıklığında görülebilmektedir ve farklı klinik bulgular ile prezente olabilir.(3)Bu olgumuzda GPA tanılı sağ gözde paralizi ile başvuran hastamızın kliniğini ve tedavi sonrası yanıtını sunacağız.

Olgu Sunumu

32 yaşında erkek hasta 2019 yılında konstitüsyonel semptomlar,sol gözünde episklerit, bacaklarda purpurik döküntü,akciğerde nodüler lezyonlar ,serolojisinde sitoplazmik ANCA(c-ANCA)pozitifliği ile Granülomatöz Polianjitis tanısı almış. Hastaya 48 mg metilprednizolon ve 1000 mg rituksimab tedavisi başlandıktan sonra kontrole çağırılmış.Taburculuk sonrası şikayetleri gerileyen hasta Ağustos 2022'ye kadar kontrole gelmemiş.

Ağustos 2022'de baş ağrısı,kanlı burun akıntısı,sağ gözde paralizi,çift görme şikayeti ile hastaneye başvurdu.Başvurusunda sağ göz paralitiktir.Kranyal MR görüntülemesinde kavernoöz sinüsler,frontoparyetal dura ve tentoryum yapraklarında diffüz pakimeningeal kalınlaşma,kontrastlanma artışı saptandı.

Hipofiz MR görüntülemesinde hipofiz bezinde diffüz boyut artışı,doğal kontrastlanmanın izlenmemesi,bezin posterior kesiminde difüzyon kısıtlanması da izlenen hemorajik değişiklikler olarak raporlandı.Hastanın çekilen Toraks Bt'de yeni gelişen kaviter lezyonları mevcuttu.

Ön hipofiz paneli normal olan hastanın klinik tablosu ön planda hipofizer apopleksi ile ilişkili düşünülmedi,Toraks Bt'de GPA aktivasyonu lehine bulguları mevcut olan,akut faz yüksekliği olan hastada mevcut klinik GPA'nın kranyal tutulumuna bağlı düşünüldü.Hastada GPA alevlenmesi,kranyal tutulum düşünülerek 3 gün 1 gr pulse metilprednizolon intravenöz(iv),ardından 48 mg metilprednizolon oral olarak verildi ve pulse steroid sonrası 1000 mg Rituksimab iv verildi.Hastanın tedavi sonrası çekilen kranyal mr görüntülerinde duramaterde izlenen kontrast tutulumunda azalma gözlemlendi.Taburcu olduktan 15 gün sonra kontrole gelen hastanın göz hareketlerinde tama yakın düzelme izlendi.

Sonuç

ANCA ilişkili vaskülitlerde santral sinir sistemi(SSS) tutulumları baş ağrısı,iskemik infarktüs,intrakranyal kanama,ensefalopati,s-pinal kord tutulumları ile prezente olabilir.Klinik bulgular SSS tutulum yerine(duramater,beyin parankimi,hipofiz bezi,omurilik..gibi) göre farklılıklar gösterebilir.(3)Erken tanı konulup steroid ve immunsupresif tedavi başlanması nörolojik sekel gelişimi ve relapsların önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. Autoimmunity reviews. 2014;13(11):1121-5.
2. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Joint bone spine. 2020;87(6):572-8.
3. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2017;43(4):573-8.

P-07

**ROMATOİD ARTRİT HASTASINDA AKCİĞER NODÜLÜNDE AYIRICI TANI:
ROMATOİD NODÜL MÜ MALİGNİTE Mİ?**

**Sarenur Karlık¹, Gizem Ayan¹, Özgen Sular², Gamze Durhan³, Selin Ardalı Düzgün³,
Müzeyyen Pınar Özgen Kıratlı⁴, Deniz Köksal⁵, Ömer Karadağ¹**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

4 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara

5 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

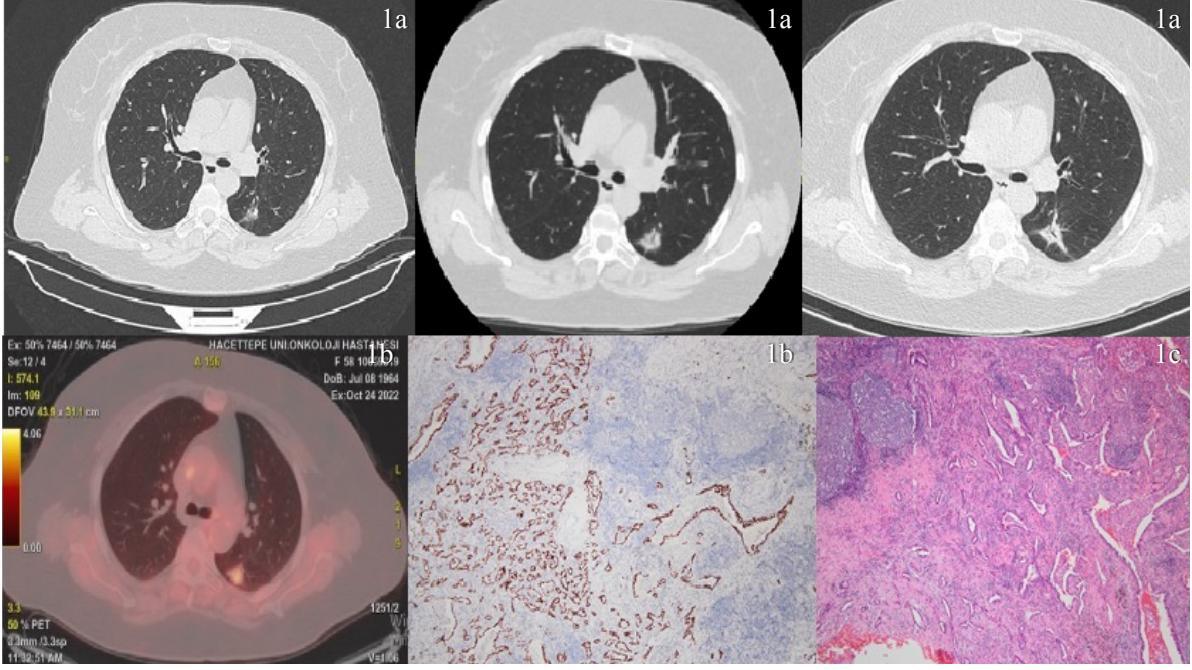
Giriş:

Romatoid artrit (RA), dünya çapında yetişkinlerin %0,5-1'ini ve kadınları erkeklerden üç kat daha fazla etkileyen en yaygın kronik inflamatuvar ilerleyici artritir (1). RA'lı hastaların yaklaşık yarısı, eklem tutulumundan önce ortaya çıkan ve seropozitif RA'lı hastalarda daha yaygın olan ekstraartiküler belirtiler sergiler (2). Bu belirtiler içerisinde, kardiyovasküler ve pulmoner ekstraartiküler tutulumları, RA'da morbidite ve mortaliteye en fazla katkıda bulunanlardır (2,3). Pulmoner belirtilerin içerisinde görülen romatoid nodüller, erkeklerde ve sigara içenlerde daha sık olmak üzere hastaların %20 'sinde görülür (3). RA'da primer akciğer kanseri ve lenfoproliferatif bozukluk gibi malignite riski, genel popülasyona kıyasla toplamda %10 daha yüksektir (4). Bu nedenle, RA hastalarında görülen nodülleri aydınlatmak klinik pratikte her zaman kolay olmamaktadır ve ayırıcı tanıda malignite önemli bir yer tutmaktadır.

Bu vaka sunumunda, seropozitif RA tanılı bir hasta, uzun süre akciğer nodülleri ile takip edilirken, takipte nodül karakteri değişerek akciğer adenokarsinomu tanısı alan bir olgu sunulacaktır.

Olgu Sunumu:

58 yaş, kadın hasta, 1998 yılında dış merkezde yapılan tetkikler sonrasında seropozitif RA (RF- 126,63 IU/mL, CCP - 69,5 RU/mL) tanısı almış. Hastaya tedavi olarak metotreksat 6tablet/hafta, hidrosiklorokin 200 mg/gün başlanmıştır. Hastanın takibinde Nisan 2016 yılında Toraks Bilgisayar Tomografisi'nde (BT) sol akciğer alt lob süperiorunda ortaya çıkan nodüller lezyon saptanmıştır. Bu nodülün karakteri RA nodülleri ile uyumlu olup tedavi planı akciğer tutulumu nedeniyle 6 ayda bir Rituksimab olarak düzenlenmiştir. Takibinde Kasım 2020 Toraks BT'sinde stabil seyrederken pandemi nedeniyle takiplerine ara verdikten sonra, Eylül 2022 değerlendirmesinde, eklem ağrıları ve hareket kısıtlılığının yanında kontrol Toraks BT'sinde hava bronkogramları içeren, solid komponenti de mevcut olan nodülün boyutunda (2016 'da yaklaşık 12x6 mm iken 2022'de 16x14 mm) ve dansitesinde artış olduğu eşlik eden sol aksiller bölgede en büyüğünün kısa çapı 10,5 mm olan ve boyut artışı gösteren lenfadenomegaliler gözlenmesi üzerine ayırıcı tanıda adenokarsinom yer alması sebebiyle PET-BT çekilmesi planlanmıştır (Şekil 1a) . Ekim 2022 PET-BT raporunda sol akciğer alt lob süperior segmentinde yaklaşık 16x18 mm boyutlarındaki parankimal opasitede artmış FDG tutulumu (SUV maks:2,4) olduğu belirtilmiştir (Şekil 1b). Nodülden Kasım 2022'de ince iğne aspirasyon sitolojisi ve tru-cut biyopsisi yapılmıştır. Patolojisinde iyi differansiye adenokarsinom ekarte edilememesi üzerine hastamıza Aralık 2022'de sol akciğer alt lobektomi+ akciğer Wedge rezeksiyonu + mediastinal LN diseksiyonu ameliyatı yapılmıştır. Asiner baskın tip adenokarsinom olarak sonuçlanmıştır (şekil 1c).



1a: Yıllara göre Toraks BT de Nodül progresyonu: Hastamızın sırasıyla 2016,2020 ve 2022 yıllarında çekilen kontrastlı Toraks BT görüntülerinde sol alt lob süperior segmentinde bulunan nodülün boyutunda (2016 'da yaklaşık 12x6 mm iken 2022'de 16x14 mm) ve dansitesinde artış olduğu gösteren kesitler.

1b: PET-BT Nodül Görüntülemesi: Sol alt lob süperior segmentinde yaklaşık 16x18mm boyutlarındaki artmış FDG tutulumu gösteren kesit görüntüsü

1c: Adenokarsinom Patoloji Görüntülemesi: 1.kesitte kökeninin akciğer olduğunu doğrulamak için TTF-1 ile yapılan 2.kesitte H&E ile yapılan boyama

Tartışma:

RA tanılı hastalarda, romatoid akciğer nodülleri akciğer kanserini taklit edebildiğinden, şüphe uyandıran durumlarda ek tanısız değerlendirme gerektirir.

Klinik olarak bazı noktalar ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir, romatoid akciğer nodülü olan hastalarda subkütan romatoid nodül ve seropozitiflik görülme olasılığı daha yüksektir ve malignitesi olanlara göre daha genç olma eğilimindedir ancak her iki grupta da sigara içme öyküsü yaygındır (5). Histolojik olarak her iki lezyon da nekroz içerdiğinden özellikle radyolojik olarak birbirlerinin ayırıcı tanısına girer ve özellikle sadece nekrozun örneklenmiş olduğu küçük biyopsilerde tanıyı güçleştirebilir. Radyolojik olarak, BT'deki romatoid akciğer nodülleri yuvarlak veya lobüledir, birkaç milimetre ile birkaç santimetre boyutundadır ve sıklıkla orta üst akciğer baskınlığı ile periferiktir. Genellikle çok sayıdaırlar ancak tek bir nodül olarak ortaya çıkabilirler. Kalsifikasyon bulunabilir ancak buzlu cam sıklıkla eşlik etmez. Nodüllerin boyutu ve sayısı artabilir, yıllarca sabit kalabilir veya kendiliğinden düzelebilir. Hastalar tipik olarak asemptomatiktir ancak nodüller plevral boşlukta kaviteyona uğrar veya erozyona uğrarsa semptomlar gelişebilir. Romatoid nodüller ayrıca genellikle çoğu akciğer malignitesinden daha az FDG tutulumu yapar ve FDG tutan lenf nodları tipik olarak yoktur. Primer akciğer kanserlerinde ise radyolojik olarak buzlu cam dansitesinin eşlik ettiği spiküler kontürlü subsolid nodüller gözlenir. (6). Ancak arada kalın durumlarda biyopsi alınarak malignitenin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu olgu bize, başlangıçta romatoid nodüller ile takip edilen hastalarda takipte de nodül karakterinin değerlendirilmesi ve gereğinde re-evaluasyon amaçlı örnekleme yapılmasının gerekliliğini göstermiştir.

Kaynak:

1. West S. Cham, Switzerland: Humana, 2018; 1–18.
2. Chansakul T, et al. Eur J Radiol 2015;84(10):1981–1991.
3. Giles JT. Clin Ther 2019;41(7):1246–1255.
4. Walsh S. Cham, Switzerland: Humana, 2018; 73–91.
5. Jones KD. Cham, Switzerland: Humana, 2018; 93–108.
6. Koslow M, et al. Eur Radiol 2019;29(4):1684–1692.

P-08

COVID-19 MRNA AŞISI İLE İLİŞKİLİ OTOİMMÜN HASTALIKLARA BİR ÖRNEK; PSÖRİAZİS, HİPOTİROİDİ VE ÇÖLYAK HASTALIĞI SAPTANAN BİR VAKA SUNUMU

Cisem Okur Maden¹, Ali İhsan Bayram¹, Murat Özdede², Nursel Çalık Başaran², Yavuz Emre Parlar³

1 Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş:

SARS-CoV2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı solunum yolu enfeksiyonunun yanı sıra tiroid, kardiyoasküler sistem gibi pek çok organı etkileyen bir hastalıktır. Bu sebeple pandemiyi kontrol etmek için aşı çalışmaları yapılmıştır. Aralık 2020'de Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından acil durum onayı verilen PfizerBioNTech BNT162b2 aşısı dahil olmak üzere bir dizi aşılama seçeneği geliştirilmiştir.

COVID-19 aşısının ardından otoimmün ve inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastalarda lokalize ağrı, yorgunluk, baş ve kas ağrısı en yaygın yan etkilerdir. Kutanoz yan etkiler aşı yapılanların yaklaşık %30'unda görülür. En yaygın cilt komplikasyonu enjeksiyon yeri reaksiyonu, ürtikerdir. Otoimmün sendromların aşılama ile mi yoksa eşzamanlı olarak mı meydana geldiği her zaman açık değildir.

Literatürde Covid-19 mRNA aşılması sonrası gelişen subakut tiroidit, Graves, IgA nefropatisi, immün trombositopeniler, otoimmün hepatit, Guillain- Barre Sendromu, myokardit olguları olduğu gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda kullanılan aşılarda kullanılan Toll benzeri reseptör (TLR)-7/8-9 agonistlerine dayanması nedeniyle, otoimmün ve romatizmal hastalıklarla aşı kaynaklı otoimmün reaksiyonların ortak bir patogenetik mekanizması olduğu öne sürülmüştür.

Burada üçüncü doz COVID-19 mRNA aşısı sonrası gelişen psöriazis, hipotiroidi, Çölyak hastalığı saptanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu sunumu:

Bilinen hastalığı olmayan 47 yaş erkek hasta 1 yıl kadar önce üçüncü doz COVID-19 mRNA aşısı (BioNTech) sonrası vücudunda yaygın hiperemik, kurutlu döküntüsü olması nedeniyle dış merkezde Dermatoloji'ye başvurmuş. Hastanın kolundan cilt biyopsisi alınmış ve subkorneal püstüler dermatoz ön tanısıyla takip edilmiş. Asitretin, kolşisin, sistemik ve topikal steroid gibi tedaviler verilmiş, düzenli kullanmamış. Hacettepe Üniversitesi Genel Dahiliye poliklinik başvurusunda öyküsü derinleştirildiğinde önceki iki doz BioNTech aşısı sonrası ekstremitelerde, gövdede kurutlu döküntülerin az miktarda olduğu, birkaç hafta içinde kendiliğinden gerilediği; üçüncü doz aşı sonrası saçlı deri, ekstremiteler, gövde dahil tüm vücutta döküntünün geliştiği öğrenildi. Ayrıca hastanın muayenesinde wheezing, yaygın ronküsler saptandı.

Tetkiklerde TSH 10.25 mIU/L, IgA düşük, IgG ve IgM normal aralıklarda saptandı. Dış merkezde yapılan cilt biyopsi preparatları Hacettepe Üniversitesinde yeniden değerlendirildi, psöriazisle uyumlu saptandı. Anti-TPO ve anti-tiroglobulin antikoru negatif, tiroid ultrasonografisinde nodül saptanmayan hastaya levotiroksin 25 mcg başlandı. Demir eksikliği olan hastanın anti endomisyum IgA 3+ saptandı. Üst gastrointestinal endoskopisinde Çölyak için uyumlu olan taraklanma görüntüsü,patolojide hafif şiddette inflamasyon saptandı.

Psöriazis, bronkospazm saptanan hastaya oral metilprednizolon 48 mg ve kısa etkili inhaler steroid başlandı. Takipte wheezing ve döküntüler tama yakın geriledi. Dermatoloji tarafından asitretin başlandı ve steroid azaltılarak kesilme şemasına geçildi.

Sonuç:

Covid-19 mRNA aşılması sonrası subakut tiroidit, Graves, IgA nefropatisi, immün trombositopeniler, otoimmün hepatit, artrit gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar saptanmıştır. Ancak bu durumların aşılama ile ilişkisi ve etki mekanizması henüz aydınlatılmamıştır.

Bu olguda da aşı sonrası hipotiroidi, psöriazis, Çölyak hastalığı saptanan bir olgu görmekteyiz. Konuyla ilgili ileri araştırmalar mekanizmaların aydınlatılmasında yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar:

1. Ning W, Xu W, Cong X, et al. COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 induces autoantibodies against type I interferons in a healthy woman. *J Autoimmun.* 2022;132:102896. doi:10.1016/j.jaut.2022.102896
2. Chen Y, Xu Z, Wang P, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022;165(4):386-401. doi:10.1111/imm.13443
3. Lioulios G, Tsouchnikas I, Dimitriadis C, et al. Two Cases of Autoimmune Thyroid Disorders after COVID Vaccination in Dialysis Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11492. Published 2022 Sep 29. doi:10.3390/ijms231911492
4. Mahroum N, Shoenfeld Y. COVID-19 vaccination can occasionally trigger autoimmune phenomena, probably via inducing age-associated B cells. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(1):5-6. doi:10.1111/1756-185X.14259



Şekil 1A. Başvuru anında hastanın döküntüleri

Şekil 1B. Steroid tedavisinin 20.günü

P-09

BİLATERAL TESTİKÜLER PLAZMASİTOM SEYRİNDE GELİŞEN EKSTRAMEDÜLLER RENAL HASTALIĞI OLAN MULTİPL MYELOM OLGUSU

Gözde Kavgacı, Barış Köksal, Zafer Arık, İbrahim Barışta, Serkan Akın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Multipl miyelom (MM) kemik iliği klonal plazma hücrelerinin proliferatif hastalığıdır. 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından miyelom tanı kriterleri revize edilmiştir. Tanı kriterlerinde, kemik iliği klonal plazma hücrelerinin %10 ve üzerinde olması veya plazmasitom ile birlikte miyelom tanımlayıcı olaylardan bir veya daha fazlasının olması yer alır (1, 2). Soliter plazmasitom (SP), miyelom tanımlayıcı olayların eşlik etmediği doku tanısında klonal plazma hücrelerinin gösterildiği kemik veya yumuşak doku lezyonudur (3). Ekstramedüller hastalık ise miyelomun kemik iliği mikroçevresinden bağımsız gelişme yeteneği elde etmiş klonlarından oluşan daha kötü prognozlu bir alt tipidir (4).

Vakamızda 64 yaşında bilateral testiküler plazmasitom seyrinde gelişen ekstramedüller renal tutulumu olan immünoglobulin G kappa tipi MM tanılı hastamızı sunmaktayız.

Olgu Sunumu

64 yaşında erkek hasta, skrotal ultrasonografisinde heterojen ve hipervaskularize olarak değerlendirilen 34x20 mm boyutundaki kitle için yapılan sol radikal orşiektomi operasyonu sonrası polikliniğimize başvurdu. Patolojisi plazmasitom ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kemik iliği incelemesinin normoselüler, plazma hücrelerinin %5'in altında olduğu görüldü. Serum hemoglobin, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri normal aralıkta olan hastanın litik kemik lezyonu yoktu. Serum ve idrar protein elektroforezinde (sPEP ve uPEP) ve serum immünofiksasyon elektroforezinde (sIFE) monoklonal protein izlenmedi, serum immünoglobulin (Ig) değerleri normal aralıktaydı. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisinde (FDG-PET/BT) metastaz izlenmeyen hastanın takiplerine SP tanısı ile devam edildi. Bir ay sonra, sağ testisinde 5x4,5 mm'lik heterojen kitleyle radikal orşiektomi olan hastanın patolojisi plazmasitom olarak değerlendirildi. Postoperatif dönemde serum hemoglobin, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri normal sınırlardaydı. Hasta üç ay sonra tüm vücut düşük doz BT ile değerlendirildiğinde sağ böbrek alt polde 7x7 cm boyutlarında ekzofitik büyüme gösteren lezyon görüldü. Kontrastlı abdominal BT'de sağ böbrek alt polde 7,2x7,2 cm boyutlarında düzensiz sınırlı ve yüksek kontrast tutulumu gösteren solid lezyon ve sağ böbrek hilusunda 2x1,8 cm boyutlarında aynı özelliklere sahip solid lezyon izlendi (Figür 1). Renal hücreli karsinom ön tanısı ile sağ radikal nefrektomi ve adrenaektomi yapıldı. Her iki lezyonun da patolojisi plazmasitom ile uyumluydu. Hasta MM açısından tekrar araştırıldığında kemik iliği plazma hücrelerinin %8-10 arasındaki artışı minimal hastalık tutulumu olarak değerlendirildi. SPEP'de 1,37 g/dL monoklonal gama bandı ve sIFE'de monoklonal Ig G-kappa hafif zinciri saptandı. Serum Ig G 1340 mg/dL (normal değerler: 751-1560), serum serbest hafif zincir (sFLC) oranı 3,75 (normal değerler: 0,26-1,65), serum kappa serbest hafif zincir (sKFLC) 155,01 mg/L (normal değerler: 3,3-19,4) ve idrar kappa serbest hafif zincir (uKFLC) 187,01 mg/L (normal değerler: 0,39-15,1), hemoglobin 11.6 g/dL (normal değerler: 13.6-17.2), beta-2 mikroglobulin (B2M) 4937 ng/mL (normal değerler: 609-2366) saptandı. Hastayı retrospektif olarak değerlendirdiğimizde, renal plazmasitomu ekstramedüller tutulum olarak değerlendirdik. Hastaya VD (bortezomib, deksametazon) tedavi protokolü başlandı. Dört kürden sonra, sIFE'de monoklonal hafif zincir tespit edilmedi, kemik iliği plazma hücrelerinin %5'in altında olduğu görüldü. Serum Ig G 716 mg/dL, sFLC oranı 1.12, sKFLC 18.35 mg/L, B2M 2909 ng/mL saptandı. Lenalidomid idame tedavi olarak başlandı. On iki ay sonra çekilen PET/BT'de nefrektomi lojunun inferiorundaki cerrahi klipslerden pelvise uzanan 8,8x7,2 cm'lik pelvik kitle saptandı (Figür 2). Serum Ig G 1870 mg/dL, sFLC oranı 23.8, sKFLC 1079.8 mg/L ve B2M 3747 ng/mL saptandı. Hemoglobini 11,5 g/dL olan hastanın kreatinin düzeyi 0,9 mg/dl olan bazal değerinden 1,35 mg/dl'ye yükseldi (normal değerler: 0,67-1,17). Hastalık progresyonu nedeniyle VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid ve etoposid) tedavi protokolüne başladık. Üçüncü kürden sonra 2,2x10⁶/kg'dan fazla CD34 hücresi başarıyla toplandı. PET/BT'de lezyon boyutunun 9 mm'ye gerilediği görüldü. MM yanıt kriterlerine göre çok iyi kısmi yanıt gözlemledik. Ototog kök hücre transplantasyonu melfalan 140 mg/m² (MEL-140) protokolüyle gerçekleştirildi.

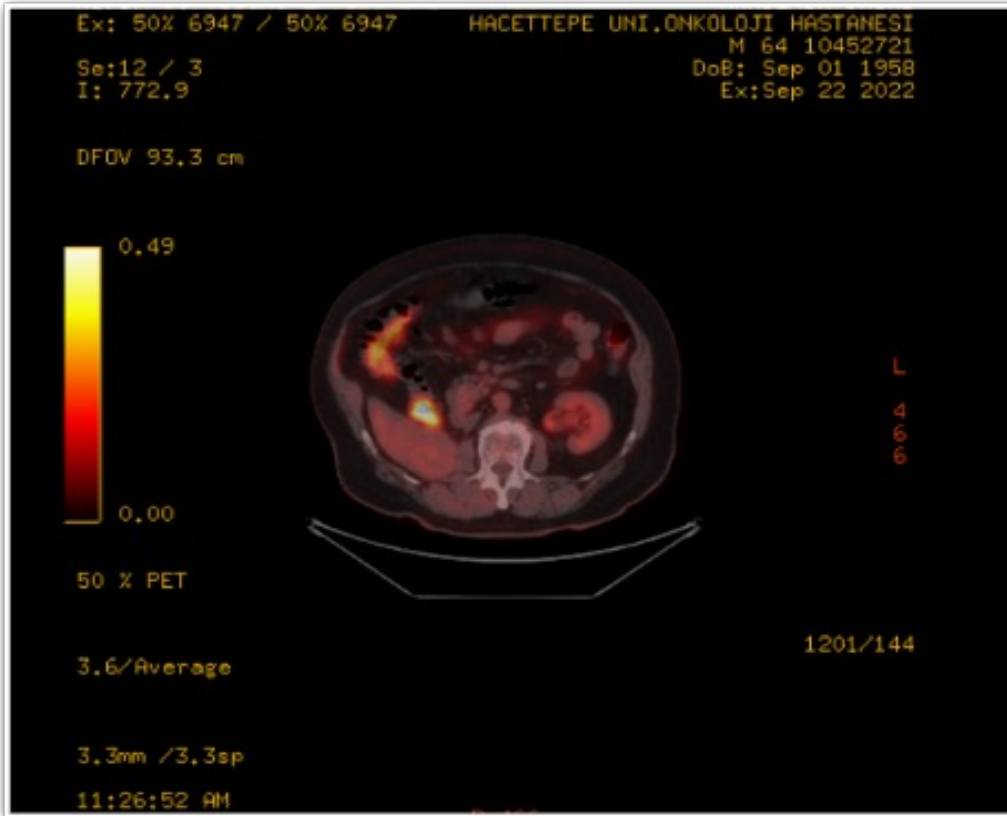
Sonuç

SP'nin yaklaşık %10'u 3 yıl içinde MM'ye ilerler. SP'ye %10'un altında minimal ilik tutulumu eşlik ediyorsa bu oran yumuşak doku

için %20'ye, kemik plazmasitomları için %60'a çıkar (3). Vakamızın seyri soliter plazmasitom, çoklu plazmasitom ve ekstramedüller tutulumu olan MM olarak ilerlemiştir. Plazmasitom izleminde MM gelişimi açısından yakın takibin önemini vakamız aracılığıyla vurgulamayı amaçladık.



Figür 1



Figür 2

Kaynaklar

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
2. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016;36:e418-e23.
3. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson S, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *Journal of hematology & oncology*. 2018;11(1):1-10.
4. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(3):1-10.

P-10

METASTATİK KOLON KANSERİ TANILI HASTADA SİSTEMİK TEDAVİYLE GELİŞEN TÜRÖR LİZİS SENDROMU VE 5-FLUOROURASİL İLİŞKİLİ ENSEFALOPATİ OLGUSU

Gözde Kavgaç¹, Feride Yılmaz¹, Tuğçenur Müderrisoğlu², Mustafa Utku Uğur², Göksel Güven³, Tolga Yıldırım⁴, Ömer Dizdar¹, Şuayib Yalçın¹, Serkan Akın¹

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

4 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Türör lizis sendromu (TLS) spontan veya tedavi kaynaklı türör hücrelerinin yıkımı sonucu hücre içindeki potasyum, fosfor ve nükleik asitlerin sistemik dolaşıma salınmasıyla karakterize onkolojik bir acildir (1). Klinik olarak hipokalsemiye bağlı tetani ve nöbet gibi semptomların yanı sıra kardiyak aritmi ve akut böbrek hasarı gelişimi ile de tanı konabilmektedir (2). Sıklıkla hızlı proliferasyon gösteren hematolojik malignitelerde gözlenmekle birlikte solid türörlerde de TLS izlenmektedir (3-5). Metastatik kolon kanseri tedavisinde 5-fluorourasil (5-FU) içeren FOLFOX (5-FU, oksaliplatin ve lökovorin) veya FOLFIRI (5-FU, irinotekan ve lökovorin) tedavi protokolleri birinci basamakta kullanılmaktadır (6). 5-FU ilişkili ensefalopati nadir gözlenen bir komplikasyon olmakla birlikte *dihidropirimidin dehidrojenaz* (DPD) eksikliği veya renal disfonksiyon gibi sistemik 5-FU ve metabolitlerinin seviyesinin artmasına sebep olan durumlarda gözlenebilir. Vakamızda metastatik kolon kanseri tanılı hastamızda tedavi sırasında gelişen TLS ve 5-FU ilişkili ensefalopati olgusunu sunmaktayız.

Olgu Sunumu

Daha öncesinde sağlıklı olan kırk bir yaşında erkek hasta yeni tanı kolon kanseri ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın primer türörü inen kolondaydı ve tanı anında karaciğer, akciğer ve intrabdominal lenf nodlarında çok sayıda metastazı mevcuttu. Patolojisi kolon adenokarsinomu ile uyumluydu, immünohistokimyasal çalışmada neoplastik hücreler MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 ile nükleer pozitif olup onarım genlerinde kayıp izlenmedi [profficient *mismatch repair* (MMR)] . KRAS geni ekzon 2 kodon 13 p.Gly13Asp mutasyonu saptanan hastanın tedavisi mFOLFOX6 ve bevacizumab olarak planlandı. Hastanın sistemik tedavisinin 36. saatinde 5-FU infüzyonu sırasında gelişen karın ağrısı başladı. Yapılan tetkiklerinde tedavi öncesi 0,7 mg/dL (normal değerler: 0,67-1,17) olan kreatinin seviyesinin 2,68 mg/dL olduğu eşlik eden hiperürisemi ve hiperfosfateminin de olduğu gözlemlendi. Hastaya laboratuvar TLS tanısı ile intravenöz hidrasyon başlandı ve rasburikaz tedavisi verildi. İzleminde akut gelişen oryantasyon ve kooperasyon bozukluğu nedeni ile çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde herhangi bir akut patoloji saptanmadı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) korpus kallozum spleniumda belirgin ve internal kapsül arka bacaklarında milimetrik ve silik olan sitotoksik difüzyon kısıtlılığı izlendi (Figür 1A), bir hafta sonra çekilen kontrol görüntülemesinde ise korpus kallozum spleniumu ve internal kapsül arka bacaklarındaki simetrik difüzyon kısıtlılığı lezyonları artmış olarak izlendi (Figür 1B). Elektroensefalografisinde orta şiddette frekans yavaşlaması şeklinde zemin aktivitesi bozukluğu ve bilateral hemisfer ön kesimlerde intermittant ritmik delta aktivitesi paroksizmleri gözlemlendi. Hastanın mevcut nörolojik tablosu 5-FU ilişkili ensefalopati olarak değerlendirildi. Takibinde hastanın kreatinin seviyeleri progresif olarak arttı ve idrar miktarı azaldı. Elektrolit bozukluğu nedeniyle iki kez hemodiyalize alındı. Günler içerisinde hastanın idrar miktarında artış oldu, kreatinin değerleri gerilemeye başladı ve hemodiyaliz ihtiyacı kalmadı. Hastanın oryantasyon ve kooperasyonu tam olarak düzeldi, nörolojik defisiti mevcut değildi. DPD **düzeyi normal aralıkta saptandı. Enzim eksikliği bulunmayan hastanın klinik tablosu 5-FU ilişkili ensefalopati ve TLS ilişkili akut böbrek hasarıyla 5-FU ve metabolitlerinin sistemik dolaşımında artmasıyla ilişkilendirildi.**

Sonuç

Akut, subakut veya gecikmiş dönemde gözlenmekle birlikte 5-FU ilişkili nörotoksisite çok nadir izlenen bir komplikasyondur (7, 8). Semptomlar genellikle ilacın kesilmesi ile geri dönüşlü olmakla birlikte kalıcı semptomları olan vakalar da literatürde yer almaktadır (9). Nörolojik toksisite yüksek doz intravenöz bolus ve uzamış infüzyon tedavilerinde daha sık gözlenmektedir (10). Sonuç olarak; yaygın karaciğer, akciğer ve lenf nodu metastazı olan kolon kanserli hastamızda sistemik tedavi sonrası izlenen TLS ve akut böbrek hasarının neden olduğu 5-FU ve metabolitlerinin sistemik dolaşımında artmasıyla ilişkilendirdiğimiz 5-FU ilişkili ensefalopatiji sunmayı ve nadir görülen bu iki komplikasyonun birlikteliğini göstermeyi amaçladık.



Figür 1A ve 1B

Kaynaklar

1. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1844-54.
2. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. *American journal of kidney diseases*. 2010;55(5):S1-S13.
3. Krishnan G, D'Silva K, Al-Janadi A. Cetuximab-related tumor lysis syndrome in metastatic colon carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(14):2406-8.
4. Hentrich M, Schiel X, Scheidt B, Reitmeier M, Hoffmann U, Lutz L. Fatal tumor lysis syndrome after irinotecan/5-FU/folinic acid/bevacizumab-containing therapy in a patient heavily pretreated for metastatic colon cancer. *Acta Oncologica*. 2008;47(1):155-6.
5. Oztop I, Demirkan B, Yaren A, Tarhan O, Sengul B, Ulukus C, et al. Rapid tumor lysis syndrome in a patient with metastatic colon cancer as a complication of treatment with 5-fluorouracil/leucovorin and irinotecan. *Tumori Journal*. 2004;90(5):514-6.
6. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(3):329-59.
7. Pirzada NA, Ali II, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Annals of Pharmacotherapy*. 2000;34(1):35-8.
8. Yeh K-H, Cheng A-L. Acute confusion induced by a high-dose infusion of 5-fluorouracil and folinic acid. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*. 1994;93(8):721-3.
9. Figueredo AT, Fawcett SE, Molloy DW, Dobranowski J, Paulseth JE. Disabling encephalopathy during 5-fluorouracil and levamisole adjuvant therapy for resected colorectal cancer: a report of two cases. *Cancer investigation*. 1995;13(6):608-11.
10. Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

P-11

SALMONELLA İLİŞKİLİ AKSİLLER ARTER ANEVRİZMASI

Batıkan Kaygusuz¹, Sinem Girgin², Ahmet Çağkan İnkaya³, Bülent Altun²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı ANKARA

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA³**Giriş**

Nontifoidal *Salmonella* serovarları, gram negatif bakteriyel aortit ve mikotik anevrizmaların yaygın etkenlerinden biridir (1). En sık akut gastrointestinal enfeksiyonlara neden olmakla beraber ekstraintestinal ciddi fokal enfeksiyonlara da yol açabildiği bilinmektedir. Ekstraintestinal tutulumlarda klinik bulguların spesifik olmaması nedeniyle tanıda genellikle gecikilmektedir (2).

Biz bu olgu sunumunda salmonellaya bağlı olarak sol aksiller arter proksimalinden başlayıp brakial arterin trasesi boyunca gelişen bir anevrizma olgusunu başarılı cerrahi sonuçları ile birlikte sunmayı amaçladık.

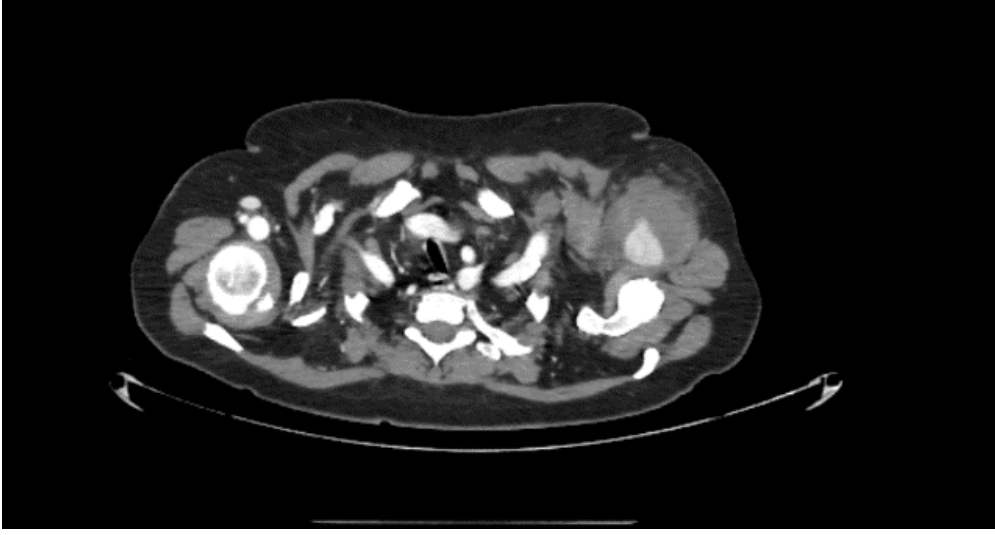
Olgu Sunumu

Kırk yedi yaşında, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon tanıları olan, haftada iki gün hemodiyalize giren kadın hasta yüksek ateş, titreme, sol mid aksiller bölgede şişlik ve sol elde his kaybı şikayetleri ile acil servise başvurdu. 3 aydır devam eden sol kol dorsal yüzünde his kaybı, aralıklı ateş ve ateşsiz olduğu dönemlerde bile var olan titreme şikayetleri mevcuttu. Olgunun anamnezinden *Salmonella* bakteremisi ve üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışı öyküleri olduğu, bu nedenle çoklu intravenöz antibiyotik tedavileri aldığı fakat şikayetlerinin geçmediği öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde vücut ısısı 38.1°C, kan basıncı 127/61 mm Hg ve nabızı 102/dk'ydı. Genel durumu stabil, bilinci açık, koopere ve oryanteydi. Her iki üst ekstremitte nabızları alınıyordu. Sol aksiller bölgede yaklaşık 3-4 cm çapında ağrılı kitlesel bir lezyon ele geliyordu. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 6900/mm³, hemoglobin 8.9 g/dL, trombosit 236000/mm³, c-reaktif protein 4.91 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 39 mm/saat olarak saptandı. Hastanın çekilen üst ekstremitte periferik BT anjiyografisinde sol aksiller arter proksimalinden itibaren brakial arter tüm trase boyunca büyük kısmı tromboze anevrizmatik dilatasyon izlenmekteydi. Anevrizma en geniş yerinde 50 mm, patent lümen ise yaklaşık 19 mm olarak ölçüldü. Radyal ve ulnar arterde kontrast doluşu zayıf gözlemlendi.



Resim-1:Hastanın çekilen Brakiyal Pleksus MRG



Resim-2: Hastanın çekilen Bigisayarlı Tomografisi

Kan kültürleri alındıktan sonra hastaya 3x1 gr/gün iv meropenem ve 1x30mg/kg yükleme sonrası 2x15mg/kg/gün idame dozunda vankomisin tedavileri başlandı. Hastanın anevrizmasının ağrı ve bası semptomları yapması sebebiyle kardiyovasküler cerrahi bölümüne konsülte edildi. Hastaya enfekte segmente rezeksiyon yapıldı ve aksillobrakiyal bypass grefti konuldu. Operasyon bölgesinden doku kültürleri mikrobiyoloji ve patoloji bölümlerine gönderildi. Hastanın kan kültüründe Salmonella Spp. üremesi olması üzerine hastaya 2x400 mg/gün iv siprofloksasin tedavisi başlandı. Cerrahi sonrası ağrı şikayeti gerilemesine karşın devam eden önkol dorsal kesimdeki hissizlik ve güçsüzlük şikayetleri için hastaya fizyoterapi başlandı.

Tartışma

Tifo dışı Salmonella bakterileri genellikle yiyecek kaynaklı olup gastroenterit, bakteriyemi ve fokal enfeksiyonlara neden olan bakterilerdir. Bu dayanıklı bakteriler malignitesi, diyabeti, immün yetmezliği olan veya immünsupresif tedavi gören hastalarda daha ciddi tablolara neden olabilmektedir (5). Bizim olgumuzun da renal transplantasyon nedeniyle uzun dönem immünsupresif tedavi almış olmasının bu komplike enfeksiyon tablosunun nedenlerinden biri olduğu düşünülmüştür.

Endovasküler enfeksiyonlar nontifoidal Salmonella bakteriyemisinin nadir görülen ciddi bir komplikasyonudur. Belgelemiş nontifoidal Salmonella bakteriyemisi olan yetişkinlerin yaklaşık %10'unda endovasküler enfeksiyon odağı olduğu gösterilmiş olup bu oran 50 yaş ve üstünde %25'e, 65 yaş ve üstünde %35'e ulaşmaktadır (4). Arterlerin intima tabakası enfeksiyonlara dirençli olmakla beraber aterosklerotik lezyonlar bu direnci azaltan faktörlerdir. Yaşlı erişkinlerde Salmonella gastroenteritine yönelik agresif tedavi yaklaşımının bir gereksesi de budur (3).

Abdominal aorta (özellikle infrarenal) en sık vasküler enfeksiyon bölgesi olmakla beraber torasik aorta, koroner arterler, periferik arterler ve prostetik kapaklar da tutulabilmektedir. Subakut ateş, karın ve sırt ağrısı tipik semptomları olup pulsatil kitleyle birlikte de geç dönemde fark edilebilir. Şüphelenilmesi halinde ilk yaklaşım kontrastlı BT ya da MRG ile vasküler alanın değerlendirilmesidir (1,6,7).

Pozitif kan kültürü ve arteryal anevrizması olan hastalarda aksi kanıtlanana dek enfekte anevrizma olduğu düşünülmelidir. Kan kültürlerinde üreme olmaması bizim vakamızda da olduğu gibi mikotik anevrizmaları dışlamak için yeterli değildir. Literatürdeki vakaların sadece %50-70'inde kan kültürü pozitifliği olduğu görülmektedir. Reddy ve arkadaşlarının 13 hastalık vaka serisinde operasyon materyallerinin gram boyamalarında dahi 13 hastanın 3'ünde (% 23) pozitiflik gösterilmiştir (8).

Enfeksiyöz aortitlerin tedavisi konusunda fikir birliği olmamakla beraber genellikle intravenöz antibiyotik tedavisi ve cerrahi kombinasyonu en uygun tedavi şekli olarak görülmektedir. Cerrahi onarımla hedeflenen enfekte segmentin rezeksiyonu ve debridmanıdır (3).

Sonuç

Mikotik anevrizmanın aksiller arter gibi sık beklenmeyen bir lokalizasyonda görülmesi, ciddi ulnar sinir paralizisiyle prezentasyonu, intravenöz antibiyotik ve cerrahi tedavi kombinasyonu ile başarılı tedavi edilmiş olması nedeniyle olgumuzu sunmaya değer bulduk.

Salmonella türleri immünsupresif hastalarda daha sık olmak üzere vasküler tutulum tablosuyla karşımıza çıkabilmektedir. Anevrizmatik dilatasyonun genişliğine bağlı olarak sinir basısı gibi komplike tablolar ortaya çıkabilmekte ve bunun gibi tablolarda hastaların medikal tedaviye ek olarak cerrahi girişim ihtiyacı olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Soravia-Dunand, V. A., Loo, V. G., & Salit, I. E. (1999). Aortitis due to Salmonella: report of 10 cases and comprehensive review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 29(4), 862-868.
2. Chen PL, Chang CM, Wu CJ, Ko NY, Lee NY, Lee HC, Shih HI, Lee CC, Wang RR, Ko WC. Extraintestinal focal infections in adults with nontyphoid Salmonella bacteraemia: predisposing factors and clinical outcome. *J Intern Med*. 2007 Jan;261(1):91-100. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01748.x. PMID: 17222172.
3. Lopes, R. J., Almeida, J., Dias, P. J., Pinho, P., & Maciel, M. J. (2009). Infectious thoracic aortitis: a literature review. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*, 32(9), 488-490.
4. Wang, J. H., Liu, Y. C., Yen, M. Y., Wang, J. H., Chen, Y. S., Wann, S. R., & Cheng, D. L. (1996). Mycotic aneurysm due to non-typhi salmonella: report of 16 cases. *Clinical infectious diseases*, 23(4), 743-747.
5. Acheson, D., & Hohmann, E. L. (2001). Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*, 32(2), 263-269.
6. Guo, Y., Bai, Y., Yang, C., Wang, P., & Gu, L. (2018). Mycotic aneurysm due to Salmonella species: clinical experiences and review of the literature. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51.
7. Arbune M, Ciobotaru R, Voinescu DC. Endovascular infection with Salmonella group C - a case report. *Germs*. 2015 Sep 1;5(3):99-102. doi: 10.11599/germs.2015.1077. PMID: 26405678; PMCID: PMC4570840.
8. Reddy, D. J., Shepard, A. D., Evans, J. R., Wright, D. J., Smith, R. F., & Ernst, C. B. (1991). Management of infected aortoiliac aneurysms. *Archives of Surgery*, 126(7), 873-879.

P-12

EN NADİR DİSPNE ETYOLOJİSİ: KEUTEL SENDROMU

Mete Üçdal¹, Murat Özdede¹, Oğuz Arcioğlu

1 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anadabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anadabilim Dalı

Keutel sendromu (KS), ilk olarak 1970'lerin başında tanımlanan ve matriks Gla proteinini (MGP) kodlayan gendeki mutasyonlarına atfedilen nadir bir otozomal resesif genetik bozukluktur. (1) Hastalığın prevalansı 1/1.000.000 olduğu tahmin edilip toplamda 42 vaka bildirilmiştir.(2) Hastalık tanısı genellikle çocukluk döneminde konulmasına rağmen hafif etkilenen vakalar yetişkinlik döneminde tanılabilmektedir. Hastalığın başlıca özellikleri arasında iskelet dokularının malformasyonlarına (örneğin, orta yüz hipoplazisi ve braki-telefalanjizm) ve kardiyovasküler anormallikler (konjenital kalp defekti, periferik pulmoner arter darlığı,arteriyel kalsifikasyon) ve ayrıca işitme kaybı ve hafif gelişimsel gecikme bulunmaktadır.(3) Ks'nin modeli olan Mgp -/- ratlarda yapılan çalışmalar, kıkırdaklı ve vasküler dokularda patolojik mineral birikiminin (ektopik kalsifikasyon) bu anormalliklerin çoğunun altında yatan birincil neden olduğunu gösterilmiştir.(4)

Bu vakada dispne ve hırıltı ile başvuran ve astım inhaler tedavisine dirençli 23 yaşındaki kadın hastada yapılan genetik incelemede MPG geninin 1 exonunda c.43delG mutasyonu homozigot olarak tespit edilmiş olup keutel tanısı almıştır. Bu mutasyonun literatürdeki 5 örneğidir.(2)

Vaka:

Bilinen dahili hastalığı olmayan astıma yönelik medikal tedavi verilen kadın hastanın 7 yaşından beri nefes darlığı, efor dispnesi şikayetleri mevcutmuş. Ocak 2022'de çekilen paranazal bt'de Her iki ön ve arka etmoidal sellülerde yer yer minimal mukozal kalınlaşmalar izlenmiş. Bilateral maksiller sinüste yer yer polipoid konfigürasyonlu periferik mukozal kalınlaşmalar izlenmiş. Nazal septumda açıklığı sola bakan deviasyon izlenmiş. Hastaya 2022 ocak ayında septum deviasyonu için rinoplasti planlanmış. İşlem sırasında entübe edilemeyen ve trelkeal steoz düşünülen hasta göğüs hastalıklarına yönlendirilmiş.5 eylülde sanatoryum hastanesi göğüs hastalıklarına başvuran hastay SFT yapılmış.SFT'de restiriktif tip akciğer hastalığı düşünülmüş. Hastaya toraks bt çekilmiş. Toraks bt'de Trakeada seyri boyunca daralma ve kıkırdak kalsifikasyonları görülmüş.Ayrıca her iki ana bronş ve santral hava sütununda daralma ve kıkırdak kalsifikasyonlar görülmüş. Bilateral santral peribronkovasküler kalınlaşmalar izlenmiş.

Hasta küçük yaşlarında beri sık tekrarlayan otitis media ,orta kulağa tüp takılması şikâyetleri olmuş. Aile öyküsü yokmuş. Anne-sinde epilepsi tanısı mevcutmuş.

Hastanın sigara alkol öyküsü bulunmuyor

Ocak 2022 tarihinde hastanın bakılan

Parathormon (PTH) 80.0,

Kalsiyum (Ca) 9,3

25-Hidroksi Vitamin D 5.0

1,25-Dihidroksi Vitamin D 8.6

Albümin 4.8 g/dl

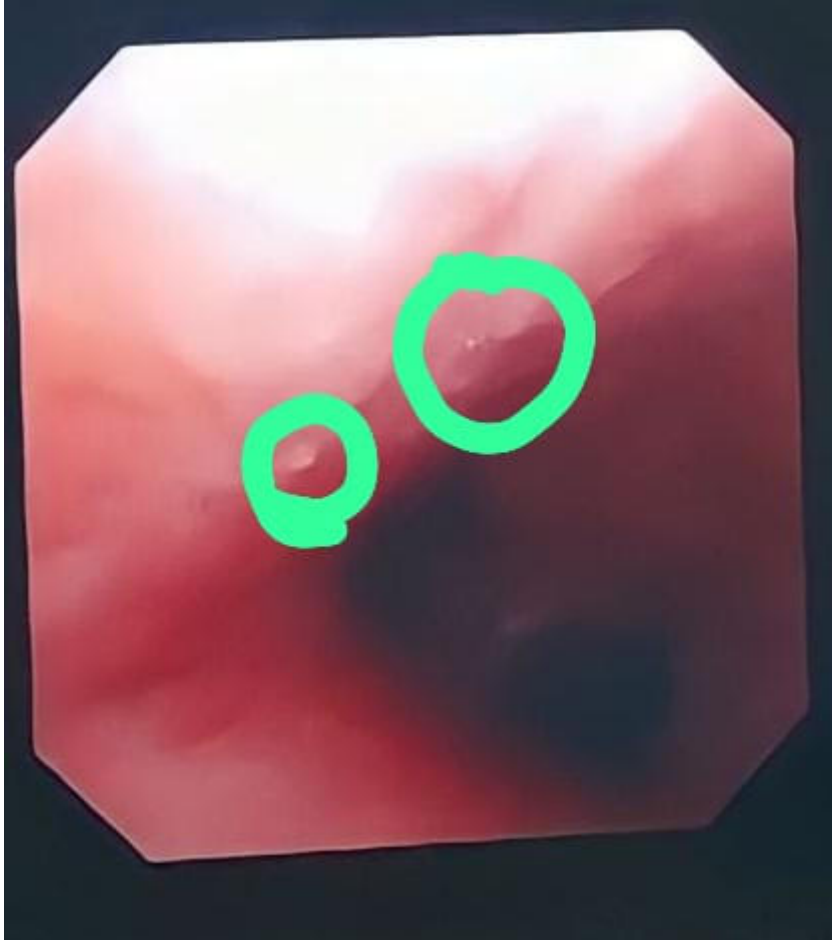
Hastanın fizik bakısında kulak kartilajinin sert olduğu ve esnemediği görülmüş. Akciğer seselerinde yaygın ronküs duyulmuş



Görsel 1 çekilen kafa grafisinde kulak kartilajlarının belirginleştiği görülmüştür

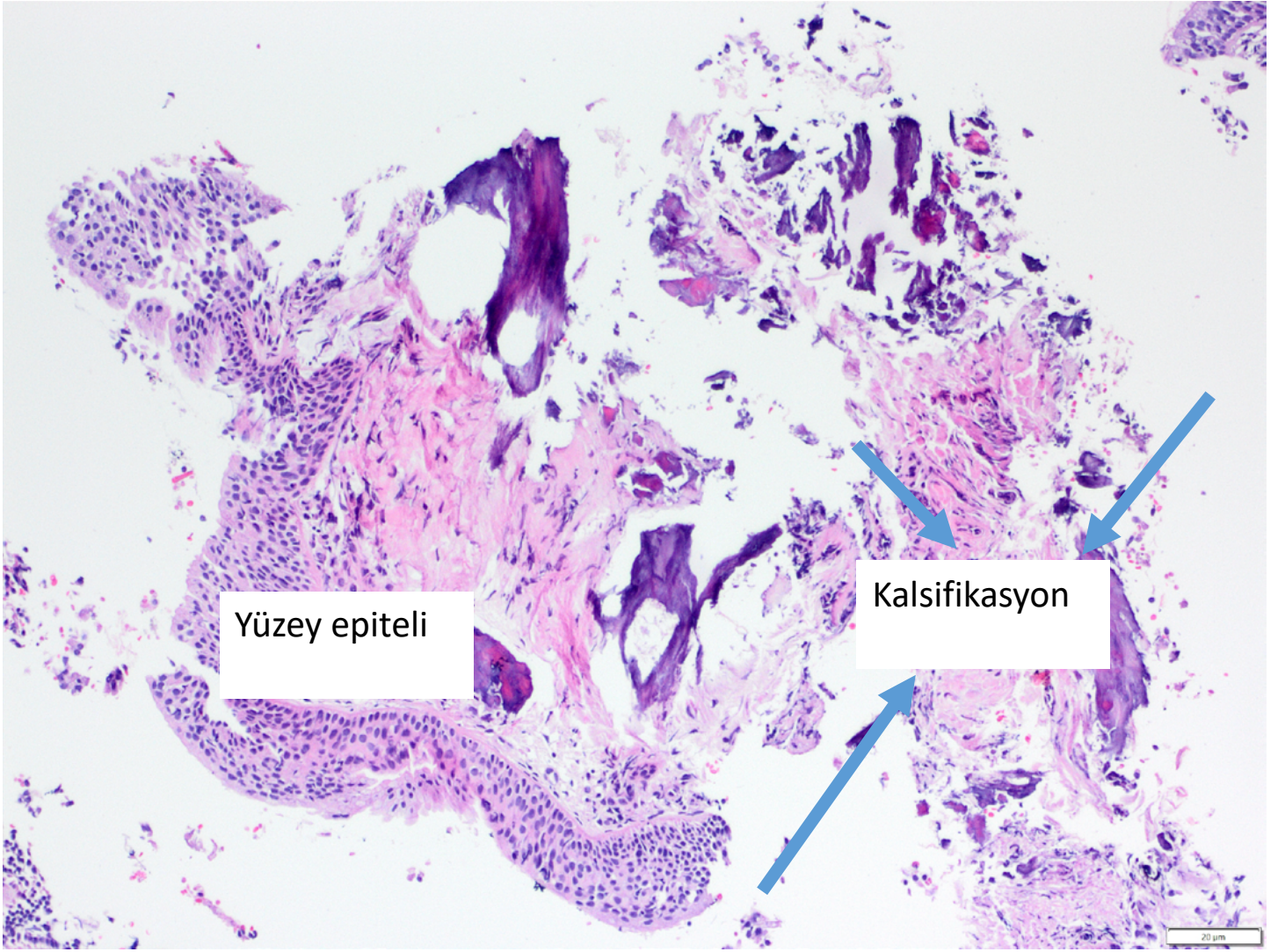
Hastaya Solunum fonksiyon testi uygulanmış. Sft: FEV1:%51 FVC:66 FEV1/FVC:%68 MEF 25-75:%28 görülmüş.Hastaya trekeal darlık açısından bronkoskopi planlanmış.

Hastanın fiberoptik bronkoskopisinde ana karinaya kadar trakea boyunca yer yer kalsifiye olduğu düşünülen mukozadan kabarık odaklar izlenmiş.Bu odaklardan biyopsi materyali alınmış.



Görsel 2 fiberoptik bronkospide görülen kalsifik odak

Hastanın biyopsisinden alınan yüzeysel epitelde squamöz metaplazi izlenmiş ve yüzeysel epitelin altında kalsifikasyonlar görülmüş. Hafif şiddette lenfoplazmasiter inflamatuvar reaksiyon izlenmiş.



Görsel 3 hastanın bronş mukozasından alınan biyopsi preparatı

Hastanın Transtorasik ekokardiografisi istenmiş. EF:%60 Pulmoner arter basıncı:20 mmhg şeklinde izlenmiş olup evre 1 diastolik disfonksiyon şeklinde raporlanmış

Hastada iletim tipi işitme kaybı olması,trekeal darlık,sık otitis media geçirmesi,kulak kıkardaklarındaki sertlik ve serum idrar kalsiyum değerlerinin normal olması sebebiyle Keuthel sendromu ön tanısı ile MPG geninde dizi analizi yapılmıştır.Çıkan sonuçta MPG geninin 1 exonunda c.43delG mutasyonu homozigot olarak tespit edilmiş olup keuthel sendromu tanısını almıştır.

Kaynaklar

1. Keutel, J., Jörgensen, G., and Gabriel, P. (1971). Einneues autosomalrezessiv vererbbares syndrome. Dtsch. Medizinische Wochenschrift 96, 1676–1681. doi: 10.1055/s-0028-1110200
2. Cancela ML, Laize V, Conceicao N, Kempf H, Murshed M. Keutel Syndrome, a Review of 50 Years of Literature. Front Cell Dev Biol. 2021;9:642136.
3. Tüysüz, B., Çınar, B., Laçiner, S., Onay, H., and Mittaz-Crettol, L. (2015). Clinical variability in two sisters with Keutel syndrome due to a homozygous mutation in MGP gene. Genet. Couns. 26, 187–194.
4. Marulanda, J., Gao, C., Roman, H., Henderson, J. E., and Murshed, M. (2013). Prevention of arterial calcification corrects the low bone mass phenotype in MGP-deficient mice. Bone 57, 499–508. doi: 10.1016/j.bone.2013.08.021

P-13

BRAF V600E MUTANT ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI, VAKA SUNUMU

Elvin Chalabiyev, Fatih Kuş, Fatma Alev Türker

Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji B.D.

Giriş

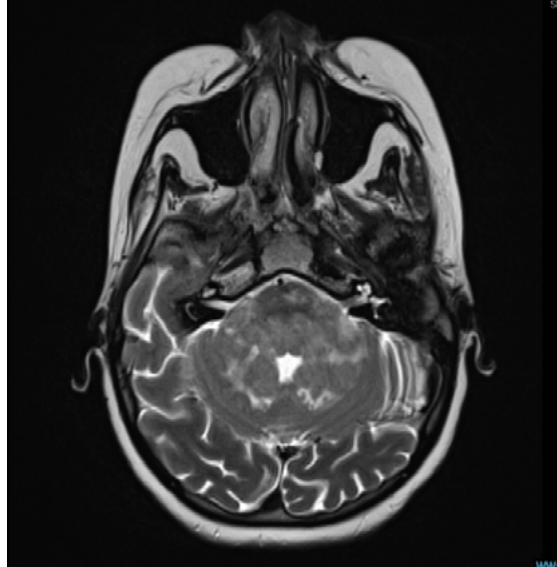
Erdheim-Chester Hastalığı (ECH) nadir görülen bir histiositik neoplazmdir. Bu hastalarda V600 E mutasyon varlığında vemurafenib tedavisinin etkin olduğu bilinmektedir. Biz Vemurafenib tedavisi sonrası tama yakın yanıt alınan ECH vakası sunacağız.

Vaka sunumu

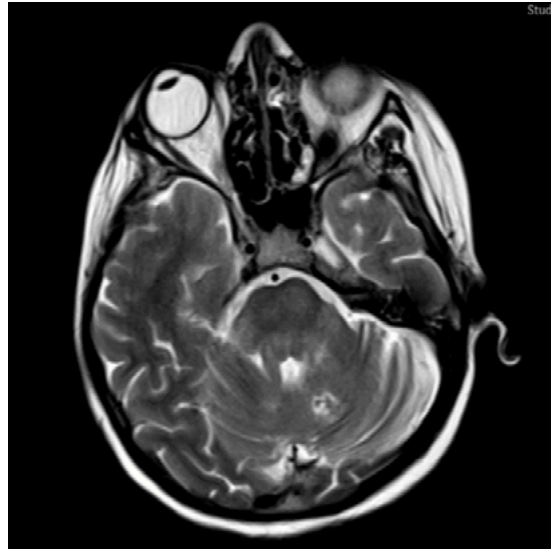
23 yaşında kadın hasta, 2 ay önce başlayan sağ gözde bulanık görme, yürümede güçlük, uyku hali şikayeti gelişmesi üzerine hastane başvurusunda Beyin MRG 'de parasagittal-sentral bölgeler ve serebellum orta pediküllerde, beyin sapına yayılım gösteren, çok nodüler yayılımlar saptanmış. Beyin biopsi sonucu: Langerhans-hücre dışı histiositoz ile uyumlu gelmiş. Patoloji örneğinde BRAF V600 E mutasyonu saptanan hastaya Vemurafenib başlanmış. 3. ve 6. Ay beyin MRG kontrollerinde tama yakın mevcut.

Sonuç

ECH nadir görülmesine karşın, bu hastalıkta BRAF V600E mutasyon varlığında bu yolağı inhibe eden ilaçların etkin olduğu bilinmektedir. Bizim hastada Vemurafenib sonrası tama yakın yanıt mevcut.



Şekil 1. Tedavi öncesi Beyin MRG



Şekil 2. Tedavi sonrası 3. ay Beyin MRG

P-14

TRAKEAL LENFEPİTELYOM BENZERİ KARSİNOM. VAKA SUNUMU

Arif Akyıldız, Sercan Aksoy

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Medikal Onkoloji BD

Trakeal lenfepitelyom benzeri karsinom nadir görülen tümörlerdendir. Bu güne kadar sadece 5 vaka bildirilmiştir, bu vakalardan dördü asya kökenli, bir'i avrupadan bildirilmiştir. Bu hastalıkta net bilinen tedavi ve takip algoritması yoktur. Bu güne kadar rapor edilen vakardan alınan bilgilere dayanarak, cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri uygulanmaktadır. Biz dünyada altıncı vakayı sunuyoruz. Bu hastada multidisipliner konsey karar sonucu definitiv kemoradyoterapi uygulanması planlanmıştır.

Giriş

Lenfepitelyom , lenfoid doku ağırlıklı andiferensiyel karsinomdur(1). En sık nazofarengeal bölgede görülmektedir. Nazofarengeal yerleşim dışında görülen benzer histolojiye sahip tümörler Lenfepitelyom benzeri karsinom (LEBK) olarak adlandırılmaktadır.LEBK akciğer,timüs bez,tükrük bezleri, uterus, serviks, trakea ve midede görülebilmektedir(2).

Bugüne kadar trakeal kökenli beş LEBK vakası bildirilmiştir (1, 3-6).Net bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte, multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.Bugüne kadar sunulan vakalarda, 3 hastaya adjuvan radyoterapi, 1 hastaya adjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi verilmiş, 1 hastaya ise cerrahi sonrası adjuvan tedavi verilmeden izlenmiştir.

Biz bu vakada trakeal kökenli 16 yaşlı, erkek LEBK sunuyoruz.

Vaka sunumu

16 yaşlı erkek hasta acil servise hemoptiz şikayeti ile başvuruyor. Kan değerleri normal olan hastaya Toraks BT çekiliyor.Toraks BT'de: aksial planda,karina superiorunda,pretrakeal bölge yerleşimli ve trakea lümenine protrüzyon gösteren 26x12 mm boyutlarında lezyon saptanıyor.Hastaya Bronkoskopi yapılıyor. Bronkoskopide: trakea lümenin %60 oranda daraltan, 3-4 cm uzunluğunda vegetan kitle lezyonu görülüyor. (Resim1A). Bronkoskopik biopsi: Dezmoplastik zeminde adalar şeklinde yerleşmiş, iri çekirdekli, şeffaf eozinofilik sitoplazmalı neoplastik hücreler ve lenfoplazmasitik infiltrasyon mevcuttur.

(Resim3 A-B).İmmunhistokimyasal boyamada bu hücreler Pank-CK,p40 ve TTF-1 sınırda pozitif, CK 5/6 fokal zayıf pozitif olduğu görüldü (Resim 3 B, 4 A-B). Ayrıca neoplastik hücrelerde EBV kromogenik instu hibridizasyon pozitif olarak saptanmış (Resim 3 A). Lenfosit infiltrasyonlarında ise CD45 ile diffuz boyama görülmüştür.

Tüm bu veriler ışığında trakeal kökenli LEBK olarak değerlendirilmiştir.Evrenleme amaçlı PET-BT çekilmiş : Mediastende sağ üst ve alt paratrakeal çok sayıda lenf nodları saptanmış ve hasta T3N2 olarak değerlendirilmiştir. (Resim 1B).

Multidisipliner konsey sonucu, mevcut lenf nodlarının cerrahiye uygun olmadığı düşünülerek, hastaya definitive, eşzamanlı kemoradyoterapi verilmesi planlanmıştır.

Tartışma

LEBK nadir görülen bir hastalıktır.Ana tedavi yöntemi cerrahi olsa da adjuvan radyoterapi ve Cisplatin, Docetaxel içeren kemoterapi rejimlerinin bugüne kadar rapor edilen vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir (6). Tabo 1'de bu güne sunulan vakarın genel özellikleri, tedavi ve takip algoritmaları özetlenmiştir.Bizim hastada da birinci vakada olduğu gibi mediastinal lenf nod tutulumu mevcut, ancak bizim vakada mevcut lenf nodlarının cerrahiye uygun olmadığı düşünüldüğü için definitiv , eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanması planlanmıştır.

Table 1. Bugüne kadar görülen LEBK vakalarının genel özellikleri ✖-hayır, ✔-evet, ?-bilinmiyor

Vaka	T	N	M	EBV ilişkisi	Cerrahi	Adjuvan RT	Adjuvan KT	Adjuvan KRT	Takip	Rekkürens
1.Onizuka et al., 1990	T3	N2	M0	?	✔	✔	✖	✖	6 yıl	✖
2.Satyanarayana et al., 2002	T3	N0	M0	✖	✔	✖	✖	✔	1 yıl	✖
3.Takahashi et al., 2007	Tx	N0	M0	✔	✔	✔	✖	✖	6 yıl	✖
4.Jee et al., 2007	T4	N0	M0	✔	✔	✔	✖	✖	?	?
5.Fassnacht et al., 2014	T2	N0	M0	✔	✔	✖	✖	✖	15 ay	✖

Evreleme AJCC TNM Staging System for cervical Lymph Nodes and Unknown Primary Tumors of the Head and Neck (8 ed.,2017)'e göre yapılmıştır.

Sonuç

LEBK trakanın nadir görülen tümörlerindedir. Nadir görülmesinden dolayı, başlangıçta LEBK teşhisi çoğu zaman atlanmaktadır. Ana tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte, vaka bazında multidisipliner değerlendirme sonrası radyoterapi veya kemoterapi seçenekleri de düşünülebilir.

Referans

1. Takahashi H, Harada M, Ito T, Kato H. Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Trachea. Annals of thoracic and cardiovascular surgery. 2007;13(3):191.
2. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. American journal of clinical pathology. 1995;103(3):308-15.
3. Fassnacht W, Schmitz S, Weyand B, Marbaix E, Duprez T, Hamoir M. Primary undifferentiated carcinoma of the trachea. B-ENT. 2014;10(1):67-70.
4. Lee J, Am Lee S, Kim H, Cho EY, Kim J. Lymphoepithelioma-like carcinoma in the trachea: report of a case. Surgery today. 2007;37(7):584-6.
5. Onizuka M, Doi M, Mitsui K, Ogata T, Hori M. Undifferentiated carcinoma with prominent lymphocytic infiltration (so-called lymphoepithelioma) in the trachea. Chest. 1990;98(1):236-7.
6. Satyanarayana S, Pathak S, Saraswat V, Sarma Y, Bharadwaj R, Goorha Y. Tracheal lymphoepithelioma-like carcinoma: a case report. 2002.
7. Chan JK, Hui PK, Tsang WY, Law CK, Ma CC, Yip TT, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of 11 cases. Cancer. 1995;76(3):413-22.
8. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powell S, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. Human pathology. 2001;32(8):863-72.

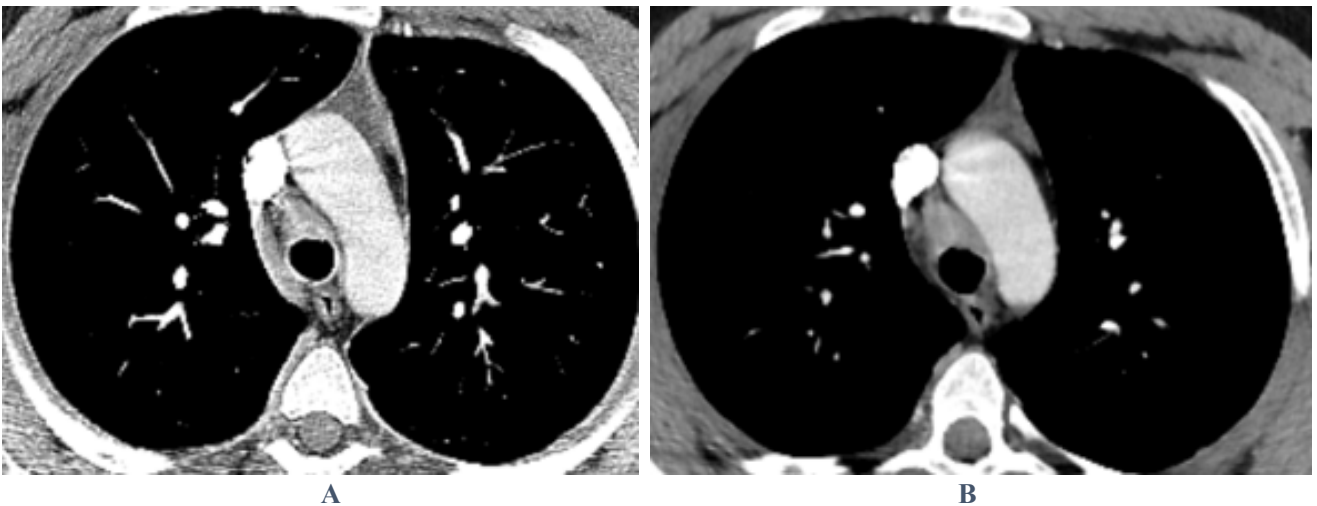


Figure 1 A- Torax CT: lesion protruding into the lumen on the anterior tracheal wall, B-Paratracheal lymph nodes

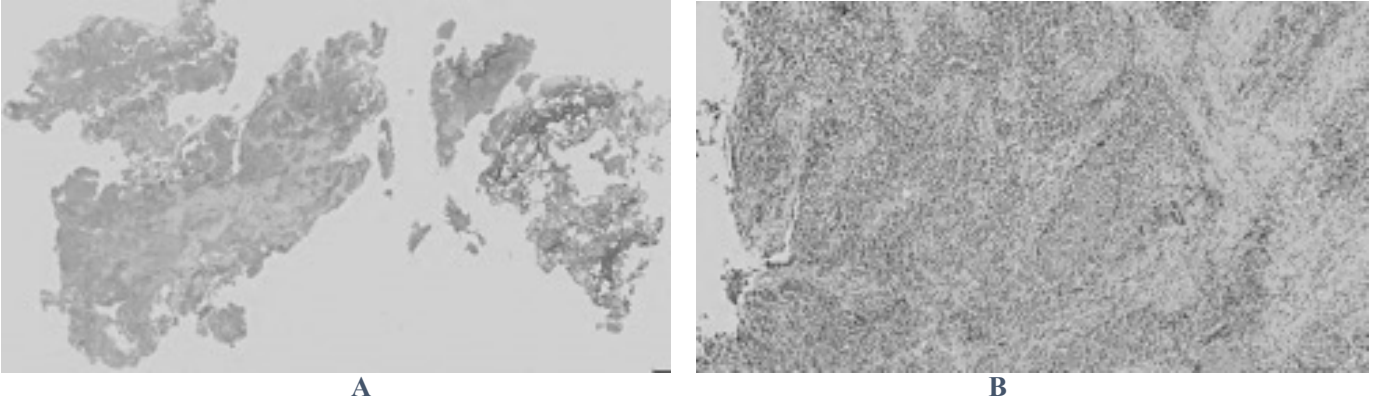


Figure 2. A-Well circumscribed lobules, nests composed of monomorphic epithelial closely associated with a dense, mixed lymphocytic and plasmacytic infiltrate (H&E), B Polygonal epithelial cells with large vesicular nuclei, prominent eosinophilic nucleoli (H&E)

P-15

NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU: JUKSTAKORTİKAL ENDOVASKÜLER PAPİLLER ANJİOENDOTELYOMA (DABSKA TÜMÖRÜ) VE ERİŞKİN HASTALARDA LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

İrem Yıldız İcşi¹, Serkan Yaşar², Ömer Dizdar², Ali Eren Akın³

1 Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD, Ankara/Türkiye

2 Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Medikal Onkoloji AD, Ankara/Türkiye

3 Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Patoloji AD, Ankara/Türkiye

Dabska tümörü, çocukluk çağı malign endovasküler papiller anjiyoendotelyoma olarak da bilinen nadir görülen düşük dereceli bir anjiyosarkomdur [1]. Dabska tümörü ilk olarak 1969'da Maria Dabska tarafından 6 çocuk olguda bildirilmiştir[2]. Bugüne kadar 50 ye yakın vaka tanımlanmıştır. Genel olarak yavaş seyirli olmasına rağmen, metastaz yapma potansiyeli ile lokal olarak invaziv olabilir[3]. Literatürde genellikle çocukluk çağında bildirilmiş vakalar olsa da nadir görülen bu tümörün sadece çocukluk yaşını ilgilendirmediği, erişkinde de payının yüksek olduğunu bu olgu sunumunda topladık. Bu raporda 10 yıldır sol diz ağrısı olan kondromalazi ve osteokondrom tanısı ile takip edilen 47 yaşında kadın hastanın sol femurdaki jukstakortikal kitlenin eksizyon sonrası histopatolojik tanısı dabska tümörü olarak gelmiştir. Hastanın her iki akciğerinde 4 milimetrelilik nodülleri olması nedeniyle lokal nüks ve metastaz yapma potansiyeli nedeniyle olgunun yakın takip edilmesini öneriyoruz.

Olgu Sunumu

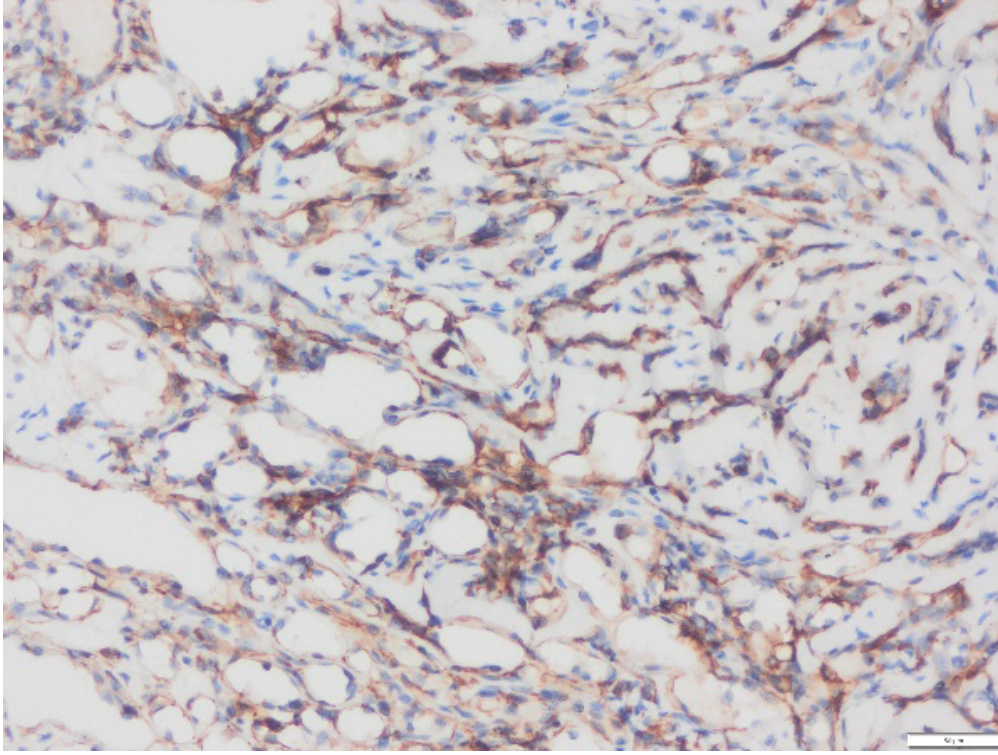
Bilinen sjögren, keratokonus, geçirilmiş derin ven trombozu tanıları olan 47 yaşında kadın hasta, 10 yıl önce sol bacakta travma sonrası diz ağrısı başlamış. Diz ağrısı günün her saatinde olmakla birlikte analjezik ile rahatlıyormuş. Hasta diz ağrısı şikayetlerinin artması üzerine Hacettepe Üniversitesi Ortopedi bölümüne başvurmuş. 26.12.22 tarihinde sol femur posteromedialindeki kitle eksize edilmiş. Patoloji sonucu jukstakortikal endovasküler papiller angioendotelyoma (Dabska tümörü) olarak raporlanmış. Tümör 2x1x1 cm boyutlarında olup jukstakortikal yerleşimlidir. Neoplastik hücreler ERG, CD34, CD31 ile diffüz, D2-40 ile fokaldır. FOS-B, Pan-Keratin (AE1/3) negatiftir. Tümör yumuşak doku cerrahi sınırlara birkaç odakta çok yakındır (<0,1 cm); nüks açısından takip önerilmiş. Hastanın tarafımıza başvurusunda sol dizinde hareket kısıtlılığı mevcut olup ağrı, ısı artışı, ödem, şişlik yoktu. Ağrısı mekanik ağrı olmakla birlikte artrit bulgusu yoktu. Son 3 ayda 53 kilogramdan (kg) 10 kg kaybetme öyküsü mevcuttu. Pulmoner semptomları yoktu. Fizik muayenesinde şüpheli inguinal lenfadenopati olması nedeniyle literatürde bildirilmiş lenf nodu ve akciğere metastaz olguları olmasına dayanarak inguinal ultrasonografi (USG) ve toraks bilgisayarlı tomografi(BT) çektirdik. Bilateral inguinal USG'de patoloji saptanmadı. Toraks BT'inde her iki akciğerde 4 mm çapında birden fazla nodül saptandı. Hastanın kilo kaybı öyküsü olması nedeniyle yakın takip önerildi. Hastaya 2 ay sonra kontrole çağrıldı.

Sonuç

Dabska tümörü nadir görülmekle birlikte literatürde bildirilmiş 50 ye yakın olgu mevcuttur. Tümör, atipik endotel hücrelerinin papiller endovasküler proliferasyonları ve dermis içinde anastomoz yapan vasküler kanallarla karakterize edilen düşük dereceli bir anjiyosarkom olarak tanımlanmıştır [5]. Faktör VIII-ilişkili antijen, CD34, CD31, vimentin ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-3 gibi vasküler endotel belirteçleri, vasküler neoplazmaların tanımlanmasına ve teşhis edilmesine yardımcı olmak için yaygın olarak kullanılır. Bildirilen vaka çalışmalarında en sık test edilen tümör belirteçleri faktör VIII, CD31, CD34 ve vimentindir. Ayrıca oldukça spesifik lenfatik endotelial işaretleyici D2-40 ve tümör işaretleyici vasküler endotelial hücre büyüme faktörü reseptörü tip 3'ün varlığı, tümörün hemanjiyomdan çok lenfatik kökenli bir tümöre benzer olduğunu düşündürür[5]. Tümör yerleşimi raporumuzda intrakortikal değil jukstakortikal olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle jukstakortikal tümörlerin ayırıcı tanısına girmelidir. [Geniş lokal eksizyon](#) tercih edilen tedavi yöntemidir[3]. Nadir metastaz yapma potansiyeli olması nedeniyle hastanın yeni gelişen bir lezyonu olması halinde eksize edilip anjiyosarkom şüphesi açısından değerlendirilmesi önerilir.

Sonuç olarak bildirilen vaka sayısının az olması nedeniyle dabska tümörünün tanı ve tedavi yaklaşımı belirsizdir. Şu an için tümöre uygun kanıtlanmış kemoterapi ve radyoterapi yaklaşımı yoktur. Tümörün metastatik potansiyeli akılda tutulmalıdır. Literatüre kazandırılmış her vaka tümör doğasını anlamaya yaklaşımı belirleme ve tedavi protokollerini oluşturmaya yardımcıdır.

POSTER BİLDİRİLER



	Yaş/Cinsiyet	Lokalizasyon	Boyut	Patolojik marker	Tedavi	Hastahksız izlem
E Quecedo [6]	18Y/E	gluteal	14 × 8 cm	CD-34 LCA	Kısmı rezeksiyon	3 yıl
Bhatia [7]	22Y/K	Sağ maxiller sinüs nazaol kavite	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Eksizyon	1 yıl
Oliver S. Eng [8]	23Y/K	Cilt	40 × 20 cm	Bilinmiyor	Abdominal rekonstrüksiyon	Bilinmiyor
Anne M Schultheis [9]	24Y/E	Testis	1,4 cm	ERG ve CD31 D2-40	orşiektomi	Bilinmiyor
Tarak Banik MBBS,[10]	30Y/K	Kol	7,5 × 5 × 3,5 cm	bilinmiyor	Geniş rezeksiyon	Bilinmiyor
J C Fanburg-Smith [11]	32Y/K	El	Bilinmiyor	vimentin, von Willebrand faktörü, CD31 ve fokal olarak CD34	Eksizyon	Bilinmiyor
J C Fanburg-Smith [11]	35Y/E	Kalça	4,1 cm	vimentin, von Willebrand faktörü, CD31 ve fokal olarak CD34 vasküler endotelial hücre büyüme faktörü reseptörü tip 3	Eksizyon	5 yıl
Thadeu Santos Silva[3]	35Y/K	Ayak	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
J C Fanburg-Smith [11]	38Y/E	Gluteal	10 cm	vimentin, von Willebrand faktörü, CD31 ve fokal olarak CD34 vasküler endotelial hücre büyüme faktörü reseptörü tip 3	Eksizyon	1 yıl
J C Fanburg-Smith [11]	41Y/E	El	2 cm	vimentin, von Willebrand faktörü, CD31 ve fokal olarak CD34 vasküler endotelial hücre büyüme faktörü reseptörü tip 3	Eksizyon	1 yıl

	Yaş/Cinsiyet	Lokalizasyon	Boyut	Patolojik marker	Tedavi	Hastaliksız izlem
J C Fanburg-Smith [11]	43Y/E	Baldır	3 cm	vimentin, von Willebrand faktörü, CD31 ve fokal olarak CD34 vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü reseptörü tip 3	Eksizyon	17 yıl
E F McCarthy [12]	44Y/K	Diz	1,5 cm	CD 31	Küretaj	1 yıl
J C Fanburg-Smith [11]	46 Y/E	Kalça	3,2 cm	vimentin, von Willebrand faktörü, CD31 ve fokal olarak CD34 vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü reseptörü tip 3	Eksizyon	Bilinmiyor
marco gambarotti[13]	51Y/E	Klavikula	8 × 4 × 3 cm	CD31 D2-40	Eksizyon	1 ay
F De Dulanto[14]	53Y/E	Kulak	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Eksizyon	Bilinmiyor
J C Fanburg-Smith [11]	59 Y/K	Karın	1 cm	vimentin, von Willebrand faktörü, CD31 ve fokal olarak CD34 vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü reseptörü tip 3	Eksizyon	11 yıl
Miyachi Y[15]	59Y/K	boyun	1 cm	Bilinmiyor	Eksizyon	Bilinmiyor
Ana Bernić [16]	63 Y/K	Bukkal	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Biyopsi	Bilinmiyor
Kazuki Takaoka [17]	67Y/E	Dil	11x8x7 mm	vimentin, CD31, CD34, faktör VIII a-SMA CD68	Eksizyon	Bilinmiyor
M Fukunaga [18]	68 Y/K	Kol	1,5 cm	faktör VIII-ilişkili antijen, CD31, CD34 HHF35	Eksizyon	Bilinmiyor
A Yamada [4]	83 Y/K	Boyun	9×7 cm	CD31, CD34 and factor VIII-related antigen	Eksizyon	Bilinmiyor

Kaynaklar

- Schwartz, R., C. Dabski, and M. Dąbska, The Dąbska tumor: a thirty-year retrospect. *Dermatology*, 2000. 201(1): p. 1-5.
- Dabska, M., Malignant endovascular papillary angioendothelioma of the skin in childhood. *Clinicopathologic study of 6 cases. Cancer*, 1969. 24(3): p. 503-10.
- Silva, T.S., et al., Papillary intralymphatic angioendothelioma: Dabska tumor. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2020. 95: p. 214-216.
- Yamada, A., et al., Endovascular papillary angioendothelioma (Dabska tumor) in an elderly woman. *Pathology international*, 1998. 48(2): p. 164-167.
- Neves, R.I., et al., Endovascular papillary angioendothelioma (Dabska tumor): underrecognized malignant tumor in childhood. *J Pediatr Surg*, 2011. 46(1): p. e25-8.
- Quecedo, E., et al., Dabska tumor developing within a preexisting vascular malformation. *Am J Dermatopathol*, 1996. 18(3): p. 302-7.
- Piotrowski, S., U. Śmiałek, and S. Kropidłowska, Dąbska Tumor—a rare neoplasm of the paranasal sinuses. Case report and review of world literature. *Polski Przegląd Otorinolaryngologiczny*, 2021. 10(2): p. 34-39.
- Eng, O.S., G.L. Borah, and C.J. Gannon, CASE REPORT Successful Treatment of a Rare Massive Dabska Tumor. *Eplasty*, 2013. 13: p. e46.
- Schultheis, A.M., M. Sandmann, and S. Steurer, Strong ERG Positivity in Papillary Intralymphatic Angioendothelioma of the Testis of a 24-Year-Old Male: A Case Report. *Case Rep Pathol*, 2013. 2013: p. 531479.
- Banik, T., et al., Fine needle aspiration cytology of malignant endovascular papillary angioendothelioma. *Diagn Cytopathol*, 2011. 39(7): p. 514-6.

11. Fanburg-Smith, J.C., et al., Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA): a report of twelve cases of a distinctive vascular tumor with phenotypic features of lymphatic vessels. *The American journal of surgical pathology*, 1999. 23(9): p. 1004.
12. McCarthy, E.F., et al., Endovascular papillary angioendothelioma (Dabska tumor) of bone. *Skeletal Radiol*, 1999. 28(2): p. 100-3.
13. Gambarotti, M., et al., Intraosseous papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA): one new case and review of the literature. *Clin Sarcoma Res*, 2018. 8: p. 1.
14. De Dulanto, F. and M. Armijo-Moreno, Malignant endovascular papillary hemangioendothelioma of the skin. The nosological situation. *Acta Derm Venereol*, 1973. 53(5): p. 403-8.
15. Miyachi, Y. and S. Imamura, Very low-grade angiosarcoma. *Dermatologica*, 1981. 162(3): p. 206-8.
16. Bernić, A., I. Novosel, and Š. Križanac, An unusual mole: an adult case of Dabska tumour. *Collegium antropologicum*, 2012. 36(2): p. 171-172.
17. Takaoka, K., et al., Endovascular papillary angioendothelioma (Dabska tumor) of the tongue: report of a case. *J Oral Pathol Med*, 2003. 32(8): p. 492-5.
18. Fukunaga, M., et al., Endovascular papillary angioendothelioma-like tumour associated with lymphoedema. *Histopathology*, 1995. 27(3): p. 243-9.

P-16

YENİ UMUT MU YOKSA KAOS MU? İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ İLİŞKİLİ MYASTENİA GRAVİS OLGUSU

Cansu Yazar¹, Neyran Kertmen², Tuğba Yıldırım³, Ebru Ortaç Ersoy³

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

Giriş:

Myastenia gravis (MG) ekstremiteler, oküler, bulbar ve solunum kaslarını etkileyebilen otoimmün nöromusküler bir hastalıktır. Sinir-kas kavşağının postsinaptik membranına karşı oluşan antikolar aracılığıyla meydana gelmektedir [1,2].

Pembrolizumab PD-1 reseptörünü inhibe eden , insan IgG4 kappa monoklonal antikordur [3]. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (İKİ) immün yanıtı artırarak otoimmün MG tetikleyebilir [4,5].

Burada pembrolizumab tedavisi sonrası gelişen bir myastenia gravis vakası anlatılacaktır. Nörolojik toksisitenin nadir görülmesi ve mortalite ve morbiditeye olan olumsuz etkisinden dolayı bu advers etkiyi vurgulamak amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu:

Bilinen timik karsinom, hipertansiyon tanıları olan 76 yaşında kadın hasta halsizlik, nefes darlığı, kas ağrısı ve güçsüzlüğü şikayetleri ile başvurdu. Tip 2 solunum yetmezliği nedeniyle non-invaziv mekanik ventilasyon (NIVM) ihtiyacı olan hasta dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

3 yıl önce ses kısıklığı şikayeti nedeniyle kulak burun boğaz bölümüne başvuru sonrası timik karsinom tanısı konulmuş. Medikal onkoloji takibindeki hastaya kemoterapi ve radyoterapi uygulanmış. Son 1 yıldır ilaçsız izlenen hastaya 28 günde bir olmak üzere toplam 6 kür pembrolizumab 200 mg/gün planlanmış. Ancak ilk doz pembrolizumab uygulamasından 3 hafta sonra nefes darlığı, halsizlik, kas ağrısı ve kas güçsüzlüğü başlamış.

Muayenesinde yutma ve konuşma güçlüğü dikkat çekmekteydi ve tek nefeste 10'a kadar zorlukla saydı. Motor muayenede kas gücü omuz abduksiyonunda 3+/3+, diz fleksiyonu 4-/4- ,diz ekstansiyonu 3+/3+, el bilek fleksiyonu,ekstansiyonu ve parmak oppozisyonu 4+/4+ , kalça fleksiyonu 3+/3+, diz fleksiyonu 4-/4- ,diz ekstansiyonu 3+/3+, ayak dorsifleksiyonu 4+/4+ , plantar fleksiyon 4-/4- idi. Derin tendon refleksleri stiloradial +/+ , biceps +/-, patella +/+ , aşil -/-, plantar yanıt iki taraflı lakayt olarak değerlendirildi. Neostigmin testinden minimal fayda görmekteydi. Ach-reseptör antikoru negatif sonuçlandı. Sol frontalis kasından yapılan EMG incelemesinde (myasteni protokolü) ortalama ardışık fark değeri 52.3 olup, birey üst limitini aşan 7 potansiyel çifti saptandı. Bu bulgular nöromusküler kavşak iletim defekti ile uyumluydu. MG tanısı konulan hastaya piridostigmin 60 mg 3x1 başlandı ve 5 gün boyunca 0.4 mg/kg/gün intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi uygulandı. Günlük ergometri (bisiklet) ve bantlarla fizyoterapi ve TENS yapıldı.

IVIG tedavisinden yeterli fayda görmemesi üzerine pridostigmin tedavisi 6x1 e çıkıldı, 40 mg metilprednizolon başlandı ve 7 seans plazmaferez uygulandı. Bulber tutulumu dair anlamlı düzelme görülmeyen hasta için EMG uygulandı. Bulber myastenik tutulumu eşlik eden kritik hastalık myopatisinin de eklendiği düşünüldü. Hastaya ek doz 0.4 mg/kg/gün IVIG tedavisi 5 gün boyunca uygulandı.3 haftada bir 4 mg azaltılarak prednol azaltılma şemasına geçildi.

NIMV-HFO dönüşümlü izlenen hasta yatışının 4. gününde entübe edildi. Bu süreçte günlük PSV denemeleri yapıldı, weaning parametreleri bakıldı. Yatışının 18.günü ekstübe edildi ancak 5-6 saatlik ekstübasyon sonrasında yeniden entübe edildi.35.günde trakeostomize edilerek izlenmeye başlandı.

Yutma ve konuşma güçlüğü mevcut olan hastanın fizyoterapi ve medikal tedavi sonrası sıvı ve katıları yutabildiği, konuşma seanslarında uzun cümleler kurabildiği gözlemlendi. Takiplerinde kas gücünde anlamlı artma gözlenen ve genel durumu düzelen hasta ev tipi mekanik ventilatör ile nöroloji servisinde takibe alındı.

Tartışma ve Sonuç:

İKİ ilişkili MG genellikle şiddetlidir ve sıklıkla solunumsal yetmezlik ile birlikte dir. İKİ tedavisi sırasında gelişen MG vakalarında erken agresif plazma değişimi veya IVIG tedavisi yüksek doz kortikosteroidlerle kombinasyon halinde uygulanması gerekebilir [6]. Sıklıkla seronegatif olması ise tanı koymayı güçleştiren sebepler arasındadır [6,7].

Tek merkez deneyimi ile birleştirilmiş bir literatür derlemesinde, İKİ ilişkili MG gelişen 63 hastanın, 52'si yeni başlangıçlı ve 11'i de MG alevlenmesi olarak gözlenmiş ve bu hastaların çoğu PD-1 inhibitörü tedavisi almaktaymış. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan solunum yetmezliği 29 hastada (45%) meydana gelmiş. MG semptomları %19 unda tamamen düzelmiş, % 55 inde kısmi iyileşmiş, %26 sında kötüleşmiştir [6,8].

İKİ çeşitli malignitelerin tedavisi için onaylanmış yeni ve umut verici bir tedavi modalitesi olmakla birlikte advers etkiler açısından hastaların yakın takibi yapılmalıdır. Halsizlik ve güçsüzlük semptomları çoğu malignitede sık görülmekle birlikte altta yatan nöromuskuler hastalığın bir belirtisi olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Myasthenia gravis, pembrolizumab, immün kontrol noktası inhibitörleri

Kaynaklar:

1. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):327-334. doi:10.1016/s0003-4975(00)01595-2
2. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016;263(4):826-834. doi:10.1007/s00415-015-7963-5
3. Pembrolizumab (Keytruda®) Prescribing Information. Merck Sharp & Dohme Corp.; Whitehouse Station, NJ.: 2014. [November 2, 2015].
4. Zhu J, Li Y. Myasthenia gravis exacerbation associated with pembrolizumab. *Muscle Nerve.* 2016;54(3):506-507. doi:10.1002/mus.25055
5. Szuchan C, Elson L, Alley E, et al. Checkpoint inhibitor-induced myocarditis and myasthenia gravis in a recurrent/metastatic thymic carcinoma patient: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(3):1-8. Published 2020 Apr 7. doi:10.1093/ehjcr/ytaa051
6. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122. doi:10.1212/WNL.00000000000011124
7. Dubey D, David WS, Reynolds KL, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol.* 2020;87(5):659-669. doi:10.1002/ana.25708
8. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):319. Published 2019 Nov 21. doi:10.1186/s40425-019-0774-y

P-17

GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS VE KRANİYAL TUTULUMU:OLGU SUNUMU

**Gözde Sevgi Kart Bayram¹, Büşra Fırlatan¹, Ayşe İlksen Çolpak³, Uğur Ünlütürk²,
Mustafa Ekici¹, Erdinç Ünalı¹, Emre Bilgin¹, Levent Kılıç¹, Umut Kalyoncu¹**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Giriş

Granüloamatöz polianjitis(GPA) küçük ve orta boy damarları etkileyen sıklıkla sitoplazmik ANCA ile ilişkili sistemik, nekrotizan bir vaskülitir.(1)Üst solunum yolu bulguları ,akciğer,renal tutulum başta olmak üzere farklı sistemik tutulum bulguları ile seyredebilir.(2)

Nörolojik tutulum GPA'lı hastalarda hastalık seyri boyunca %22-54 sıklığında görülebilmektedir ve farklı klinik bulgular ile prezente olabilir.(3)Bu olgumuzda GPA tanılı sağ gözde paralizi ile başvuran hastamızın kliniğini ve tedavi sonrası yanıtını sunacağız.

Olgu Sunumu

32 yaşında erkek hasta 2019 yılında konstitüsyonel semptomlar,sol gözünde episklerit, bacaklarda purpurik döküntü,akciğerde nodüler lezyonlar ,serolojisinde sitoplazmik ANCA(c-ANCA)pozitifliği ile Granüloamatöz Polianjitis tanısı almış. Hastaya 48 mg metilprednizolon ve 1000 mg rituksimab tedavisi başlandıktan sonra kontrole çağırılmış.Taburculuk sonrası şikayetleri gerileyen hasta Ağustos 2022'ye kadar kontrole gelmemiş.

Ağustos 2022'de baş ağrısı,kanlı burun akıntısı,sağ gözde paralizi,çift görme şikayeti ile hastaneye başvurdu.Başvurusunda sağ göz paralitikti.Kranyal MR görüntülemesinde kavernoöz sinüsler,frontoparyetal dura ve tentoryum yapraklarında diffüz pakimeningeal kalınlaşma,kontrastlanma artışı saptandı.

Hipofiz MR görüntülemesinde hipofiz bezinde diffüz boyut artışı,doğal kontrastlanmanın izlenmemesi,bezin posterior kesiminde difüzyon kısıtlanması da izlenen hemorajik değişiklikler olarak raporlandı.Hastanın çekilen Toraks Bt'de yeni gelişen kaviter lezyonları mevcuttu.

Ön hipofiz paneli normal olan hastanın klinik tablosu ön planda hipofizer apopleksi ile ilişkili düşünülmedi,Toraks Bt'de GPA aktivasyonu lehine bulguları mevcut olan,akut faz yüksekliği olan hastada mevcut klinik GPA'nın kranyal tutulumuna bağlı düşünüldü.Hastada GPA alevlenmesi,kranyal tutulum düşünülerek 3 gün 1 gr pulse metilprednizolon intravenöz(iv),ardından 48 mg metilprednizolon oral olarak verildi ve pulse steroid sonrası 1000 mg Rituksimab iv verildi.Hastanın tedavi sonrası çekilen kranyal mr görüntülerinde duramaterde izlenen kontrast tutulumunda azalma gözlemlendi.Taburcu olduktan 15 gün sonra kontrole gelen hastanın göz hareketlerinde tama yakın düzelme izlendi.

Sonuç

ANCA ilişkili vaskülitlerde santral sinir sistemi(SSS) tutulumları baş ağrısı,iskemik infarktüs,intrakranyal kanama,ensefalopati,s-pinal kord tutulumları ile prezente olabilir.Klinik bulgular SSS tutulum yerine(duramater,beyin parankimi,hipofiz bezi,omurilik..gibi) göre farklılıklar gösterebilir.(3)Erken tanı konulup steroid ve immunsupresif tedavi başlanması nörolojik sekel gelişimi ve relapsların önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. Autoimmunity reviews. 2014;13(11):1121-5.
2. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Joint bone spine. 2020;87(6):572-8.
3. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2017;43(4):573-8.

A		G		Ö	
Akın, Ali Eren	108	Girgin, Sinem	98	Özdede, Murat	68, 91, 101
Akın, Serkan	36, 93, 96	Gülbahce İncesu, Fatma Gül	73	Özgen Kıratlı, Müzeyyen Pınar	89
Aksoy, Sercan	65, 72, 73, 105	Güven, Deniz Can	65, 72, 73, 74	Özsoy, Zehra	78
Aktaş, Burak Yasin	73	Güven, Göksel	96	Öztürk, Bengi	15
Akyıldız, Arif	66, 70, 72, 105			Öztürk, Zeynep Özge	68
Akyol, Aytekin	74				
Aladağ Karakulak, Elifcan	44				
Alp, Alpaslan	73				
Altun, Bülent	98				
Arcıoğlu, Oğuz	101				
Ardalı Düzgün, Selin	89				
Arık, Zafer	73, 93				
Ayan, Gizem	78, 81, 89				
B		H		P	
Babaoğlu, Berrin	74	Halil, Meltem Gülhan	29	Parlar, Yavuz Emre	91
Balci, Cafer	46	Hayran, Kadir Mutlu	73		
Barışta, İbrahim	93				
Baş, Onur	65				
Bayram, Ali İhsan	91				
Bilgin, Emre	88, 114				
C		I		S	
Ceylan, Furkan	74	Ismayilov, Rashad	72	Sandal Uzun, Güllü	78, 81
Ceylan, Serdar	46	Işık, Aynur	74	Sular, Özgen	89
Chalabiye, Elvin	72, 73, 104				
Ç		İ		Ş	
Çakmak, Furkan	71	İçli, İrem Yıldız	108	Şahin, Hasan	71
Çalık Başaran, Nursel	68, 91	İnkaya, Ahmet Çağkan	64, 80, 98	Şahin, Taha Koray	74
Çolpak, Ayşe İlksen	88, 114			Şendur, Süleyman Nahit	71, 85
Çöteli, Cem	40				
D		K		T	
Dağdelen, Selçuk	83	Kalyoncu, Umut	80, 81, 83, 88, 114	Türker, Fatma Alev	72, 104
Dizdar, Ömer	73, 74, 96, 108	Karaağaç Akyol, Tülay	50		
Doğu, Burcu Balam	58	Karadağ, Ömer	89		
Durhan, Gamze	89	Karcıoğlu, Oğuz	18, 27		
		Karlık, Sarenur	89		
		Kart Bayram, Gözde Sevgi	88, 114		
		Kavgacı, Gözde	93, 96		
		Kaya, Esat Kıvanç	37		
		Kaygusuz, Batıkan	98		
		Kertmen, Neyran	34, 112		
		Kılıçkap, Saadettin	73		
		Kılıç, Levent	20, 71, 78, 81, 88, 114		
		Kiraz, Sedat	78		
		Köksal, Barış	93		
		Köksal, Deniz	89		
		Köylü, Nur Yazdali	83, 85		
		Kuş, Fatih	72, 104		
E		M		Ü	
Ekici, Mustafa	20, 81, 83, 88, 114	Maden, Çisem Okur	91	Üçdal, Mete	101
Erdut, Arda	85	Müderrişoğlu, Tuğçenur	96	Ünal, Erdinç	80, 88, 114
Erman, Mustafa	73			Ünal, Serhat	73
Ersoy, Ebru Ortaç	112			Üner, Meral	85
Erul, Enes	65, 73			Ünlütürk, Uğur	88, 114
F		O		Y	
Fırlatan, Büşra	81, 88, 114	Oytun, Merve Güner	58	Yalçın, Şuayib	70, 74, 96
				Yaşar, Serkan	108
				Yazar, Cansu	112
				Yazıcı, Halil	66
				Yeni Yıldırım, Selma	85
				Yıldırım, Hasan Çağrı	70, 72, 73
				Yıldırım, Hatice Kübra	64
				Yıldırım, Tolga	85, 96
				Yıldırım, Tuğba	112
				Yılmaz, Feride	96
				Yüce, Deniz	73
				Z	
				Zengin, Feyza	83



HACETTEPE İÇ HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığı
Tel : 0312 305 14 50
Faks : 0312 310 01 94
tfichast@hacettepe.edu.tr

**Hacettepe İç Hastalıkları
Eğitim ve Sosyal Dayanışma
Derneği**
www.hicder.org.tr
info@hicder.org.tr

ORGANİZASYON SEKRETERYASI

DMR | CONGRESS
INCENTIVE
ORGANIZATION

DMR Kongre Organizasyon Hizmetleri

Sukarno Cad. 696. Sok. No: 22/ 9-10

06550 Yıldız - Çankaya / ANKARA

Tel : 0312 442 01 50

Faks : 0312 442 04 10

www.dmrTurizm.com.tr

hacettepemsek@dmrturizm.com.tr