



İÇ HASTALIKLARI Dergisi

www.ichastaliklaridergisi.org

Cilt
Volume

23

Sayı
Issue

2

Yıl
Year

2016

DERLEMELER/REVIEWS

- Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu Toplanıyor: Genel Dahiliyenin Akademik Alanda ve Üçüncü Basamak Merkezlerdeki Rolü Nedir?
General Internal Medicine Academic Working Group: What is The Role of General Internal Medicine in the Academic or Tertiary Centers?
Yrd. Doç. Dr. Pınar YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Süheyla UZUN,
Yrd. Doç. Dr. Hacer ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERBAÇ,
Uzm. Dr. Fahri GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK,
Yrd. Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL, Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU,
Doç. Dr. Erol ARSLAN, Doç. Dr. Teslime AYAZ, Doç. Dr. Banu MESÇİ,
Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU, Prof. Dr. Hülki Meltem SÖNMEZ,
Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL, Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER,
Prof. Dr. Şerife Gül ÖZ, Prof. Dr. Gülay SAIN GÜVEN
TİHUD Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu

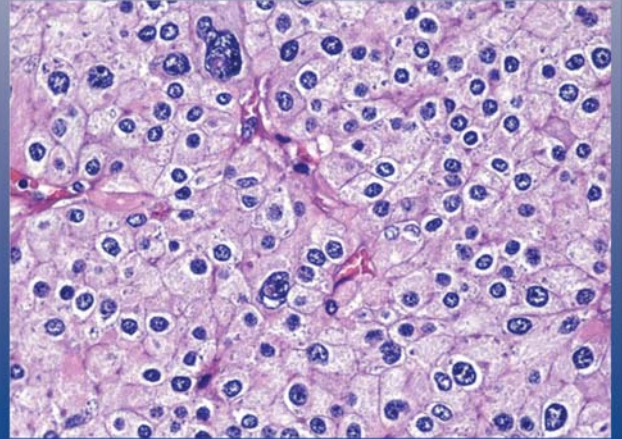
KLİNİK ÇALIŞMALAR/RESEARCH ARTICLES

- Hafif Şişman ve Obez Kadınlarda Prediyabet ve Dislipidemi Risk Göstergelerinin Araştırılması
Investigation of Prediabetes and Dyslipidemia Risk Indicators in Overweight and Obese Women
Öğr. Gör. Hilal HIZLI, Dr. Alpaz Medet ALİBEYOĞLU,
Prof. Dr. Adil Doğan AZEMLİ

KISA OLGU SUNUMLARI/SHORT CASE REPORTS

- Retroperitoneal Maligniteyi Taklit Eden Kronik Spontan Retroperitoneal Hematom
Spontaneous Retroperitoneal Retroperitoneal Hematoma Mimicking Chronic
Uzm. Dr. Mehmet İLHAN, Uzm. Dr. Ali Fuat Kaan GÖK,
Uzm. Dr. Enver ÖZKURT, Uzm. Dr. Murat KÖSE,
Uzm. Dr. Cemalettin ERTEKİN

Paratiroid Karsinomu
Tümörde Bazı Alanlarda Görülen
Pleomorfik Hücreler
(Sayfa 125)





İÇ HASTALIKLARI Dergisi

www.ichastaliklaridergisi.org

Cilt 23 | Sayı 2 | Yıl 2016
Volume | Issue | Year

ISSN 2148-7073
Üç ayda bir yayımlanır

EDİTÖR

Prof. Dr. Tufan TÜKEK

EDİTÖR YARDIMCILARI

Doç. Dr. Bülent SAKA, Doç. Dr. Timur Selçuk AKPINAR

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Fehmi Akçiçek
Prof. Dr. Nurullah Akkoç
Prof. Dr. Melih Aktan
Prof. Dr. Filiz Akyüz
Prof. Dr. Teslime Atlı
Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran
Prof. Dr. Atahan Çağatay
Prof. Dr. Kıvanç Çefle
Prof. Dr. Kadir Demir
Prof. Dr. Nevin Dinççağ
Prof. Dr. Tevfik Ecder
Prof. Dr. Mustafa Erelel
Prof. Dr. Nilgün Erten
Prof. Dr. Ahmet Gül

Prof. Dr. Alper Gürlek
Prof. Dr. Neşe İmeryüz
Prof. Dr. Mehmet Akif Karan
Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ
Prof. Dr. Barış Kaya
Prof. Dr. Seyit Mehmet Kayacan
Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoğlu
Prof. Dr. Selim Nalbant
Prof. Dr. Mehmet Şükrü Sever
Prof. Dr. Ahmet Bilge Sözen
Prof. Dr. Mehmet Şencan
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu
Prof. Dr. Candan Tuncer
Prof. Dr. Selim Yavuz

Danışma Kurulu soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.

Sahibi: Bilimsel Tıp Yayınevi adına Osman ÇEVİK

Yazı İşleri Müdürü: Doç. Dr. Gül Ruhsar YILMAZ

YAYINCI KURULUŞ

bilimsel tıp
yayınevi

www.bilimseltipyayinevi.com

Bilimsel Tıp Yayınevi

Bükreş Sokak No : 3/20, Kavaklıdere-Ankara
Telefon : 0312 426 47 47 - 0312 466 23 11
Faks : 0312 426 93 93
E-posta : bilimsel@bilimseltipyayinevi.com
Web sayfası : www.bilimseltipyayinevi.com

Genel Koordinatör

Ecz. İbrahim ÇEVİK
Telefon (GSM) : 0532 622 13 23
E-posta : ibrahim.cevik@ichastaliklaridergisi.org

Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.



TÜRK İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

BAŞKAN : Serhat ÜNAL
GENELSEKRETER : Erdal ESKİOĞLU
SAYMAN : Sedat KIRAZ
ÜYELER : Ahmet DEMİRKAZIK
İhsan ERTENLİ
Kerim GÜLER
Mert ÖZBAKKALOĞLU
Biol ÖZER
Tufan TÜKEK



İÇ HASTALIKLARI Dergisi

www.ichastaliklaridergisi.org



İÇ HASTALIKLARI Dergisi Bilimsel Tıp Yayınevi tarafından Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneğinin desteğinde Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayımlanmaktadır. İÇ HASTALIKLARI Dergisi'nin yayın dili Türkçe'dir. Dergide derleme, klinik çalışma ve kısa olgu sunumu türündeki makaleler yayınlanmaktadır. İÇ HASTALIKLARI Dergisi ile okuyucuların gereksinim ve beklentilerine yanıt verecek şekilde iç hastalıkları alanına giren farklı bilim dalları ve disiplinleri kapsayan konularda güncel, bilimsel literatüre katkı sağlayan bilgilerin sunulması amaçlanmaktadır.

Derginin hedef okuyucu kitlesi başta iç hastalıkları dallarında çalışan uzman ve asistan doktorlar olmak üzere tıbbın diğer branşlarında çalışan ve iç hastalıkları ile ilgilenen tüm hekimlerdir.

Abone İşlemleri

İÇ HASTALIKLARI Dergisi, Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği üyelerine ücretsiz olarak ulaştırılmaktadır. Makalelerin içerik ve tam metinlerine www.ichastaliklaridergisi.org adresinden ulaşılabilir. Dergi ayrıca, dergiye yıllık abone olan hekimlere düzenli olarak ulaştırılmaktadır.

1 yıllık abonelik ücreti (2016)

Kurumlar için : 130 TL

Hekimler için : 120 TL

Tek sayı ücreti : 35 TL

Dergiye www.ichastaliklaridergisi.org adresi aracılığıyla abone olunabilmektedir.

Adres: İÇ HASTALIKLARI Dergisi

PK 130 Kavaklıdere-Ankara

Telefon : 0312 426 47 47 - 0312 466 23 11

Faks : 0312 426 93 93

E-posta : bilimsel@bilimseltipyayinevi.com

Web sayfası : www.ichastaliklaridergisi.org

Yayın İzni

İÇ HASTALIKLARI Dergisi'nde yayımlanan yazılar, resim, şekil, grafik ve tablolar Bilimsel Tıp Yayınevi'nin yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz, belli bir sistemde arşivlenemez, reklam ya da tanıtım amaçlı materyallerde kullanılamaz. Bilimsel makalelerde kaynak gösterilmek şartı ile alıntı yapılabilir. Dergide yayımlanan reklamların içeriğinden ilgili firmalar sorumludur.

Reklam Bağlantıları ve Baskı İzinleri İçin

Ecz. İbrahim Çevik

Bilimsel Tıp Yayınevi

Adres : Bükreş Sokak No: 3/20 06680 Kavaklıdere-Ankara, Türkiye

Telefon : 0532 622 13 23 - 0312 426 47 47 - 0312 466 23 11

Faks : 0312 426 93 93

E-posta : ibrahim.cevik@ichastaliklaridergisi.org

Web sayfası : www.bilimseltipyayinevi.com

Yazarlara Bilgi

Yazarlara bilgi kısmına, derginin basılı örneklerinden ve www.ichastaliklaridergisi.org adresinden ulaşılabilir.

Yazıların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Editör, editör yardımcısı ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.



İÇ HASTALIKLARI Dergisi

www.ichastaliklaridergisi.org

YAZIM KURALLARI

1. İÇ HASTALIKLARI Dergisi Bilimsel Tıp Yayınevi tarafından Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneğinin desteğiyle üç ayda bir olmak üzere Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır.
2. İÇ HASTALIKLARI Dergisi ile okuyucuların gereksinim ve beklentilerine yanıt verecek şekilde iç hastalıkları alanına giren farklı bilim dalları ve disiplinleri kapsayan konularda güncel, bilimsel literatüre katkı sağlayan bilgilerin sunulması amaçlanmaktadır.
3. Dergide derleme türünde makaleler, klinik çalışmalar ve kısa olgu sunumu türünde yazılar yayımlanır. Derleme türündeki yazılar editör ve editör yardımcıları tarafından önceden planlanmaktadır. Aynı zamanda yazarlar tarafından gönderilen derleme, klinik çalışma ve kısa olgu sunumu türündeki makaleler editör ve editör yardımcıları tarafından değerlendirme sürecinden geçirildikten sonra yayına karar verilir.
4. Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (<http://tdk.org.tr>). Anatomik terimlerin Latince kullanılmasıdır. Güncel tıp diline yerleşmiş terimler ise okundukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.
5. Yayınlanması amacıyla gönderilen yazılar Uluslararası Tıp Dergi Editörleri Komitesi (ICMJE) tarafından oluşturulan ve güncellenen, Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerde Bulunması Gereken Standartlara (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Editors) uygun olarak hazırlanmış olmalıdır (www.icmje.org).
6. Editör ve editör yardımcıları yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir.
7. Yazılar, "Times New Roman" karakterinde çift satır aralıklı olarak ve 12 punto kullanılarak yazılmalı, sayfanın her iki kenarında 2 cm boşluk bırakılmalıdır. Yayın metni IBM uyumlu bilgisayar programında (Microsoft Windows, en az Word 98) hazırlanmış olmalıdır. Sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Numaralar sayfanın sağ alt köşesinde yer almalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/maknasyaz/>" kaynağına bakınız.
9. Yazının başlık sayfasında, yazının Türkçe başlığı, yazarların akademik unvanları, açık ad ve soyadları ile çalıştıkları klinik, anabilim dalı/bilim dalı, enstitü ve kuruluşun adı belirtilmelidir. Başlık sayfasında yazışmaların yapılacağı kişinin adı, yazışma adresi, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaraları yer almalıdır.
10. Derleme türü makalelerde ve klinik çalışmalarda Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kaynak, şekil, tablo ve atıf yer almamalıdır.
11. Anahtar kelimeler Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olacak şekilde en az iki en fazla beş adet olmalıdır. Anahtar kelimeler için www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html adresine başvurulmalıdır.
12. Derleme türü makaleler; Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 300 kelime ile sınırlı olmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Kaynak sayısı mümkünse 40'ın üzerinde olmamalıdır.
13. Araştırma yazıları; Türkçe başlık, Türkçe bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde; Giriş, Materyal ve Metod/Hastalar ve Metod, Bulgular ve Sonuç başlıkları altında yazılmalıdır), Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde; "Introduction, Materials and Methods/Patients and Methods, Results, Conclusion" başlıkları altında yazılmalıdır), İngilizce anahtar kelimeler, Giriş, Materyal ve Metod/Hastalar ve Metod, Bulgular, Tartışma, Teşekkür (varsın) ve Kaynaklar kısımlarından oluşmalıdır. Araştırma yazılarının 5000 kelimenin üzerinde ve kaynaklarının da 40'tan fazla olması önerilmemektedir.
14. Kısa olgu sunumu bölümünde, iç hastalıkları ile ilgili klinik tabloların görüntüleri yayımlanır. Bu tür makaleler tamamen görsel ağırlıklı olmalıdır. Klinik görünüm yazılarında başlık en fazla sekiz kelime olmalı ve en fazla üç yazar adı yer almalıdır. Klinik görünüm altındaki yazı 150 kelimeli geçmemeli, hastanın öyküsü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları, klinik seyir, uygulandıysa tedaviye yanıt ve hastanın son durumu kısaca özetlenmelidir. Görünüm üzerinde yapılan tüm işaretlemeler alt yazıda tanımlanmalı ve açıklanmalıdır. Kaynaklar çok az sayıda olmalıdır.
15. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içindeki sıraya göre numaralandırılmalıdır.
16. Her tablo ayrı bir sayfaya çift aralıklı şekilde hazırlanmış olmalıdır. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡). Özgün olmayan şekil, tablo ve resim vs. için mutlaka alındığı kaynak gösterilmeli ve gerekiyorsa ilgili yayınevinden ve/veya yazardan izin alınmalıdır. Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
17. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve göndermeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir. Renkli resim ve şekillerin basımı için karar editör ve editör yardımcılarına aittir.
18. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, yasal olarak hasta(lar)dan veya sorumlu yakından yazılı izin alınmalıdır.
19. Şekiller, grafikler ve resimler için alt yazılar ve dipnotlar çift aralıklı olarak ve numaralar ile hangi şekle karşı geldikleri belirtilerek ayrı bir sayfada yazılmalıdır.



YAZIM KURALLARI

20. Kaynak Yazımı

Henüz yayınlanmamış veriler ve çalışmalar kaynaklar bölümünde yer almamalıdır. Bunlara metin içerisinde “kişisel görüşme, isim(ler), yayınlanmamış veri, yıl” şeklinde yer verilmelidir.

Kaynak numaraları metinde cümle sonunda parantez içinde belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri “Index Medicus” ve “Ulakbim/Türk Tıp Dizini”ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örnekler uygun olmalıdır.

Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6’nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için “ve ark.”, yabancı kaynaklar için “et al.” ibaresi kullanılmamalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus’a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl; Cilt: İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Özsoyul Ş. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1995; 48: 138-43.

Kaynak bir dergi eki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus’a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl; Cilt(Suppl): İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası.

Örnek: Olofsson SK, Cars O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. Clin Infect Dis 2007; 45(Suppl): S129-S36.

Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın Adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology. 1st ed. Philadelphia: BC Decker Inc, 1991.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Rai KR. An outline of clinical management of chronic lymphocytic leukemia. In: Cheson BD (ed). Chronic Lymphocytic Leukemia, Scientific Advances and Clinical Developments. 1st ed. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 241-51.

Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6’nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için “ve ark.”, yabancı kaynaklar için “et al.” ibaresi kullanılmamalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus’a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt: İlk ve son sayfa numarası. Elektronik olarak yayımlanma tarihi yıl ay ve gün.

Örnek: Lemmon GH, Gardner SN. Predicting the sensitivity and specificity of published real-time PCR assays. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 7: 18. Epub 2008 Sep 25.

Kaynak bir web sitesi ise;

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

Örnek: World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 9 Temmuz 2008. Available from: <http://www.who.int>

21. Kaynak Gösterme

İÇHASTALIKLARI Dergisi

22. Telif Hakları

İÇ HASTALIKLARI Dergisi Yazım Kurallarının telif hakları Bilimsel Tıp Yayınevi’ne ait olup tüm hakları saklıdır.

İÇ HASTALIKLARI Dergisi’nde yayımlanan yazılar, resim, şekil, grafik ve tablolar Bilimsel Tıp Yayınevi’nin yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz, belli bir sistemde arşivlenemez, reklam ya da tanıtım amaçlı materyallerde kullanılamaz. Bilimsel makalelerde kaynak gösterilmek şartı ile alıntı yapılabilir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler ile kaynakların doğruluğu tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı Bilimsel Tıp Yayınevi’ne aittir. Yazı yayına kabul edildikten sonra yazışma adresindeki yazarın e-postasına gönderilecek olan “Telif Hakkı Devir Formu” doldurularak tüm yazarlar tarafından imzalanarak e-posta yolu ile bilimsel@bilimseltippayinevi.com adresine veya 0312 426 93 93 numaralı faks gönderilmelidir.

23. Yazılar yukarıdaki kurallara uygun şekilde online değerlendirme sistemine kaydedilmelidir (www.ichastaliklaridergisi.org).

24. Yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

25. İletişim

Prof. Dr. Tufan TÜKEK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Çapa-İstanbul

E-posta: drtukek@gmail.com



İÇİNDEKİLER

cilt 23 | sayı 2 | yıl 2016

DERLEMELER

Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu Toplanıyor: Genel Dahiliyenin Akademik Alanda ve Üçüncü Basamak Merkezlerdeki Rolü Nedir?

Yrd. Doç. Dr. Pinar YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Süheyla UZUN, Yrd. Doç. Dr. Hacer ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERBAĞ, Uzm. Dr. Fahri GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK, Yrd. Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL, Doç. Dr. Emine BINNETOĞLU, Doç. Dr. Erol ARSLAN, Doç. Dr. Teslime AYAZ, Doç. Dr. Banu MESÇİ, Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL, Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER, Prof. Dr. Şerife Gül ÖZ, Prof. Dr. Gülay SAİN GÜVEN
TİHUD Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu

73

Erken Evre Meme Kanseri Endokrin Tedavi

Uzm. Dr. Aydın AYTEKİN

79

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Hafif Şişman ve Obez Kadınlarda Prediyabet ve Dislipidemi Risk Göstergelerinin Araştırılması

Öğr. Gör. Hilal HIZLI, Dr. Alpay Medet ALİBEYOĞLU, Prof. Dr. Adil Doğan AZEZLİ

87

Karaciğer Sirozlu ve Karaciğer Transplantasyonlu Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Araştırılması

Uzm. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Binnur PINARBAŞI, Uzm. Dr. Nihat POLAT, Uzm. Dr. İpek YÖNAL HİNDİLERDEN, Prof. Dr. Hüseyin OFLAZ, Prof. Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU

95

Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Programında Olan Hastalarda Tiroid Disfonksiyonu ve Hasta Ötiroid Sendromu Sıklığı

Doç. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK, Uzm. Dr. Metin KARADABAN, Uzm. Dr. Gülay ORTOĞLU, Uzm. Dr. Fatma Ülkü ADAM, Doç. Dr. Tayyibe SALER

105

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Hastalara Uygulanan Fiziksel Kısıtlayıcılarla İlgili Deneyimleri

Uzm. Hmş. Ayla DEMİRTAŞ, Doç. Dr. Hatice SÜTÇÜ ÇİÇEK, Doç. Dr. Ayla YAVA, Yrd. Doç. Dr. Berna EREN FİDANCI, Dr. F. İlknur ÇINAR, Prof. Dr. Nalan AKBAYRAK

111



İÇİNDEKİLER

| cilt 23 | sayı 2 | yıl 2016

KISA OLGU SUNUMLARI

119

Retroperitoneal Maligniteyi Taklit Eden Kronik Spontan Retroperitoneal Hematom

Uzm. Dr. Mehmet İLHAN, Uzm. Dr. Ali Fuat Kaan GÖK, Uzm. Dr. Enver ÖZKURT,
Uzm. Dr. Murat KÖSE, Uzm. Dr. Cemalettin ERTEKİN

123

Paratiroid Karsinomu: Olgu Sunumu ve Literatür Güncellemesi

Uzm. Dr. Orkide KUTLU, Uzm. Dr. Özgür ALTUN, Dr. Sedat IRMAK,
Uzm. Dr. Yücel ARMAN, Uzm. Dr. Çağlar ÇAKIR, Uzm. Dr. Özgür YÜZER,
Uzm. Dr. Gülden AKMEŞE YÜRÜYEN, Uzm. Dr. Murat AKARSU,
Uzm. Dr. Mustafa ÖZCAN, Prof. Dr. Tufan TÜKEK

129

Rituksimab ve Bendamustin İndüklediği Tümör Lizis Sendromu Olgusu

Uzm. Dr. Can HÜZMELİ, Uzm. Dr. Mustafa SAĞLAM, Uzm. Dr. Barış DÖNER,
Uzm. Dr. Şehnaz Pelin TANIR YAYLA, Uzm. Dr. Eylem ELİAÇIK



CONTENTS

volume 23 | issue 2 | year 2016

REVIEWS

General Internal Medicine Academic Working Group: What is the Role of General Internal Medicine in the Academic or Tertiary Centers?

Yrd. Doç. Dr. Pınar YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Süheyla UZUN, Yrd. Doç. Dr. Hacer ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERBAÇ, Uzm. Dr. Fahri GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK, Yrd. Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL, Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU, Doç. Dr. Erol ARSLAN, Doç. Dr. Teslime AYAZ, Doç. Dr. Banu MESÇİ, Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL, Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER, Prof. Dr. Şerife Gül ÖZ, Prof. Dr. Gülay SAIN GÜVEN
TİHUD Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu

73

Endocrine Treatment in Early Stage Breast Cancer

Uzm. Dr. Aydın AYTEKİN

79

RESEARCH ARTICLES

Investigation of Prediabetes and Dyslipidemia Risk Indicators in Overweight and Obese Women

Öğr. Gör. Hilal HIZLI, Dr. Alpay Medet ALİBEYOĞLU, Prof. Dr. Adil Doğan AZEZLİ

87

Endothelial Dysfunction in Cirrhosis and After Liver Transplantation

Uzm. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Binnur PINARBAŞI, Uzm. Dr. Nihat POLAT, Uzm. Dr. İpek YÖNAL HİNDİLERDEN, Prof. Dr. Hüseyin OFLAZ, Prof. Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU

95

Frequencies of Thyroid Dysfunctions and Sick Euthyroid Syndrome in Patients on Hemodialysis or Peritoneal Dialysis Program

Doç. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK, Uzm. Dr. Metin KARADABAN, Uzm. Dr. Gülay ORTOĞLU, Uzm. Dr. Fatma Ülkü ADAM, Doç. Dr. Tayyibe SALER

105

Experiences of Intensive Care Nurses About the Physical Restraints for the Patients

Uzm. Hmş. Ayla DEMİRTAŞ, Doç. Dr. Hatice SÜTÇÜ ÇİÇEK, Doç. Dr. Ayla YAVA, Yrd. Doç. Dr. Berna EREN FIDANCI, Dr. F. İlknur ÇINAR, Prof. Dr. Nalan AKBAYRAK

111



CONTENTS

volume 23 | issue 2 | year 2016

SHORT CASE REPORTS

119

Spontaneous Retroperitoneal Retroperitoneal Hematoma Mimicking Chronic

Uzm. Dr. Mehmet İLHAN, Uzm. Dr. Ali Fuat Kaan GÖK, Uzm. Dr. Enver ÖZKURT,
Uzm. Dr. Murat KÖSE, Uzm. Dr. Cemalettin ERTEKİN

123

Parathyroid Carcinoma: A Case Report and Literature Update

Uzm. Dr. Orkide KUTLU, Uzm. Dr. Özgür ALTUN, Dr. Sedat IRMAK,
Uzm. Dr. Yücel ARMAN, Uzm. Dr. Çağlar ÇAKIR, Uzm. Dr. Özgür YÜZER,
Uzm. Dr. Gülden AKMEŞE YÜRÜYEN, Uzm. Dr. Murat AKARSU,
Uzm. Dr. Mustafa ÖZCAN, Prof. Dr. Tufan TÜKEK

129

A Case Report of Rituximab and Bendamustin-induced Tumor Lysis Syndrome

Uzm. Dr. Can HÜZMELİ, Uzm. Dr. Mustafa SAĞLAM, Uzm. Dr. Barış DÖNER,
Uzm. Dr. Şehnaz Pelin TANIR YAYLA, Uzm. Dr. Eylem ELİAÇIK

Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu Toplanıyor: Genel Dahiliyenin Akademik Alanda ve Üçüncü Basamak Merkezlerdeki Rolü Nedir?

General Internal Medicine Academic Working Group: What is the Role of General Internal Medicine in the Academic or Tertiary Centers?

Yrd. Doç. Dr. Pınar YILDIZ¹, Yrd. Doç. Dr. Süheyla UZUN², Yrd. Doç. Dr. Hacer ŞEN³, Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERBAĞ³, Uzm. Dr. Fahri GÜNEŞ³, Yrd. Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK⁴, Yrd. Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL⁵, Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU³, Doç. Dr. Erol ARSLAN⁶, Doç. Dr. Teslime AYAZ⁷, Doç. Dr. Banu MESÇİ⁸, Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU⁹, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ⁵, Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL¹⁰, Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER⁴, Prof. Dr. Şerife Gül ÖZ⁴, Prof. Dr. Gülay SAIN GÜVEN⁴; TİHUD Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Çanakkale

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

⁵ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Aydın

⁶ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara

⁷ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

⁸ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

⁹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

¹⁰ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Dünyada ve ülkemizde yaşanan toplumla birlikte artan sağlık sorunları, bu sorunların yönetilmesinde bilimsel ve bütüncül bakış açısını gerektirmektedir. İç hastalıkları uzmanı, erişkinlerin yaşam boyu ortaya çıkan hastalıklarının tanısında ve tedavisinde birincil öneme sahiptir. Değişen dünyada, iç hastalıklarının akademik ve üçüncü basamak kurumlarda bütüncül yaklaşımın yeniden kazandırılması ve özellikle uzmanlık eğitiminin standardizasyonunda hayati bir rolü vardır. İç hastalıkları anabilim dalının yan dallara ayrılarak eğitim ve sağlık hizmetlerinin yürütüldüğü kurumlarda, genel yaklaşımdan uzaklaşmakta ve hastalıkların yönetilmesinde bir takım aksaklıklar görülmektedir. Bu derlemede Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu olarak, "Genel Dahiliye" kavramı ve akademik ortamdaki roller tartışılmış ve grubumuzun hedef ve aktivitelerinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İç hastalıkları uzmanlığı, genel dahiliye

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Pınar YILDIZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR
E-posta: pinaresogu@gmail.com

SUMMARY

Increasing health problems with the aging community in the world and our country are required to a scientific and holistic view of managing them. Internal medicine specialist is primary importance of the diagnosis of disease and treatment in adult's of life-long. In the changing world, internists in the tertiary or academic setting have a vital role to gain the holistic approach and to standardization of specialty training. In some Internal Medicine Department's where internal medicine had been divided and administered as different subclinics there are certain difficulties resulting from disintegration of these units and basic approaches to fundamental diseases are defective. In this review we discussed as a General Internal Medicine Academic Working Group the concept of 'general internal medicine'. Additionally, we have mentioned in their role in the academic setting and the goals and activities.

Key Words: Internal medicine speciality, general internal medicine

GİRİŞ

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği (TİHUD), iç hastalıkları uzmanını; “Etik ve profesyonel değerlere sahip, eğitim ve yetkinlikleri belirlenmiş, hasta bakımında hasta-odaklı, kalite iyileştirme ve hasta güvenliği ön plana çıkarmış, kronik hastalık yönetimini ve koordinasyonunu üstlenmiş, profesyonelliği, sürekli eğitim ve gelişmeyi benimsemiş, genel dahiliye ve yan dal işbirliğini en üst düzeye getirmiş, takım liderliği yapan, sağlık okur-yazarlığı konusunu sahiplenmiş, bilgi teknolojilerini yoğun kullanan uzman hekim” olarak tanımlamıştır (1). Bu tanımlama kendi içinde, iç hastalıkları uzmanına yüklenmiş misyonun ne derece önemli olduğunu da net bir şekilde ortaya koymaktadır. Ancak son yıllarda sağlık sistemindeki sorunlar, hasta bakma odaklı performans uygulamaları ve iç hastalıklarının bilim dallarına ayrılmak suretiyle bütüncül anlayışından uzaklaşması ile birlikte iç hastalıkları anabilim dalının dış ve iç yüzü değişmiş, güçlü yapısını kaybetmeye başlamıştır.

Temel amaçlarından biri genel dahiliye bilgi ve becerilerine sahip iç hastalıkları uzmanları yetiştirmek olan üniversite hastanelerinde, özellikle yan dallara ayrılmanın sonrasında, ihtisas eğitimleri başta olmak üzere, hasta yönetiminde de sorun yaşanmaktadır. İç hastalıkları uzmanlığını parçaların bütünü olarak yorumlamak çok doğru olmadığı için, asistan hekimlerin bütünü doğru parçalayabilmeyi ve bu parçaları yorumlayarak yeniden bütüncül bakmayı mutlaka ihtisas eğitimi sırasında öğrenebilmesi şarttır. Bu noktada “Genel Dahiliye” kavramının anlaşılabilmesi için iç hastalıkları eğitimi veren tüm üniversite hastanelerinde ve eğitim araştırma hastanelerinde genel dahiliyenin diğer yan dallarla aynı statüde yaygın ve kurumsal bir kimlik kazanabilmesi son derece önemlidir. Farklı kurumlarda adlandırmada zorluk yaşanmakta olsa da, iç hastalıkları anabilim dalları içinde “Genel Dahiliye Bilim Dalları” temelinde iç hastalıkları uzmanlarının

bütüncül yaklaşım esaslarının tanımlandığı, uzmanlık eğitiminin verildiği ünitelerdir. Aslına bakıldığında isimler farklı gibi görünse de iç hastalıkları uzmanlığındaki hayati rolleri aynıdır ve birbirleri yerine de kullanılabilmektedirler (2).

Dünyada iç hastalıkları bilinen en eski ve güçlü iç hastalıkları uzmanı olan Hipokrat’tan beri iç hastalıkları uzmanlığı dünya genelinde önemini korumaktadır. Hipokrat; tıp biliminde başarının ancak genel bütüncül bakış açısıyla yakalanabileceği savunmaktadır. Takip eden süreçte 1970’li yıllarla birlikte iç hastalıklarında alt branşlara ayrılma başlamıştır (3). Hastalar ilgili branşlarca değerlendirilse de, yaşam süresinin uzaması ile birlikte kronik hastalıklar artmıştır. Çoklu ko-morbiditelerin tanı, tedavi ve takibinde genel bakış açısı gerekmektedir. Bu durum özellikle hastanın bir bütün halinde görülmesinin, tetkik/televizyon maliyetlerinin kanıta dayalı şekilde düzenlenmesinin ve daha birçok yenilenmiş rolün içinde barındığı “Genel Dahiliye” kavramının yeniden ortaya çıkmasına yol açmıştır. İç hastalıkları uzmanlığı ve sistemler açısından bakıldığında; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerinde iç hastalıkları uzmanlığı, yan dallar ve genel dahiliye üniteleri ile ilgili farklı uygulamalar mevcuttur (4). Yan dal ve genel dahiliye eğitim süreleri ve işleyiş ile ilgili standart bir sistem bulunmamaktadır. Ancak ortak olan görüş; iç hastalıkları uzmanlarının ve genel dahiliyenin hasta tabanlı, koruyucu hekimlik, kritik düşünme ve karar vermede etkin, epidemiyolojiye hakim ve eğitim alanlarında da sorumlu olduğu tıbbın temelinde yer alan bir anlayıştır (5).

Türkiye’de; şu an on iki üniversitede genel dahiliye bilim dalı bulunmaktadır. Aynı zamanda bilim dalı kurma sürecinde olan üniversiteler de mevcuttur. Eğitim ve araştırma hastanelerinde ise kliniklere ayrılmış sistem genel dahiliye temelinde çalışsa da, yan dal klinikleri açılmış ve bölünmeler yaşanmıştır. İç hastalıkları uzmanlık öğrencileri eğitim sürelerinin

neredeyse tamamına yakını yan dallarda rotasyonda geçirmektedir. Şüphesiz ki, uzmanlık eğitiminde asistanların yan dal yaklaşımını, hasta tanı/tedavi ve takip süreçlerini gözlemlemesi şarttır ancak bu görüş bütünsel bakışı bozmamalı sadece katkı sağlamalıdır. Her bir sorunu sadece organ sistemlerine göre değerlendirmek ve yan dallara danışarak çözmek iç hastalıkları uzmanlarının gücünü kaybetmesine yol açmıştır. Aynı zamanda ihtisas eğitimi tamamlamış iç hastalıkları uzmanlarının yan dal ihtisası yapmalarının özendirilmesi de iç hastalıkları genel dahiliye uzmanlarının sayısının azalmasına yol açmakta ve prestij kaybına neden olmaktadır.

İç hastalıkları uzmanlık eğitiminin, bilimsel ve kanıta dayalı tıp uygulamalarına dayanmış, hasta merkezli bir yapıda olması önemlidir. Özellikle iç hastalıkları gerek hizmet hastanelerinde gerek akademik ortamda tıbbın temelindedir. Eğitimin uzmanlık sonrasında da dinamik olarak devamlılığının sağlanması, yeni gelişmelerden haberdar olunması öncelikli konuların başındadır. Genel dahiliye uzmanı olarak mezun olmuş bir uzmanın farkındalığının, bilgi ve becerilerinin artırılmasında genel dahiliye kavramı büyük öneme sahiptir. Akademik ortamda takım lideri vizyonuna sahip, sosyal-organik boyutuyla hastasına hakim ve güven veren, sahiplenen, doğru yönlendiren ve en önemlisi de kritik düşünme becerisini kazanmış bir iç hastalıkları uzmanı yetiştirmek genel dahiliyenin en önemli misyonudur (6,7). Bu nedenlerden ötürü akademik alanda genel dahiliyenin en öncelikli görevi ihtisas eğitimi sorumluluğudur.

İç hastalıkları genel dahiliyenin merkezi hastadır. Klinisyen olarak kendisine başvuran ya da danışılan hastanın sağlığını korumak ve iyileştirmek ile ilgilidir. Akademik alanda ise genel dahiliye iç hastalıkları uzmanına, eğitim sorumluluğu dışında, hasta yönetimi ve hasta bakımının iyileştirilmesi, kalite uygulamaları, yönetici ve mentor vasfı, gözleme dayalı klinik araştırmalar, akut-kronik hasta bakımı, konsültanlık ve koruyucu hekimlik alanında çalışma ve kendini geliştirme imkanı yaratır.

GENEL DAHİLİYE AKADEMİK ÇALIŞMA GRUBU HEDEF ve AKTİVİTELERİ NELERDİR?

Akademik ortamda genel dahiliye kavramının yaygınlaştırılması, uzmanlık eğitimi ve hasta bakımında etkin ve bu sayede yeterliliği yüksek iç hastalıkları uzmanları yetiştirilmesinin sağlanması ve genel dahiliyenin yeni rollerinin uygulamaya geçirilebileceği genel dahiliye bilim dalları oluşturulması hedefiyle, Genel Dahiliye

Akademik Çalışma Grubu ilk olarak 17 Ekim 2014 tarihinde 16. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi kapsamında; Hacettepe Üniversitesi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültelerinin İç Hastalıkları Anabilim Dalı ya da Genel Dahiliye Bilim Dallarından öğretim üyelerinin katılımıyla ilk toplantısını gerçekleştirdi. Takip eden bir yıllık süreçte TİHUD Ankara merkez binasında da iki kez toplantı düzenlendi ve çalışma grubumuz Türkiye genelinde yeni uzman ve öğretim üyelerinin de katılımıyla genişlemeye devam etmektedir.

En öncelikli hedefimiz iç hastalıkları anabilim dalının sadece yan dalların bir toplamı olarak algılandığı, iç hastalıklarının işlevini tamamen yitirdiği kurumlarda genel dahiliye bilim dallarının kurularak bütüncü bir rol üstlenmesinin sağlanmasıdır.

AKTİVİTELERİMİZ

Eğitim

İhtisas eğitiminde genel dahiliye; eğitmandir. Tıp fakültelerinde ve iç hastalıkları uzmanlığı veren eğitim kurumlarında iç hastalıkları eğitiminin, genel dahiliyenin çatısı altında toplanması önemlidir. Uzmanlık eğitim yöneticisinin de genel dahiliye bilim dalı sorumluluğunda olması sağlanmalıdır. Aynı zamanda iç hastalıkları uzmanı olarak akademik kariyer imkanının sağlanması ve donanımlı eğiticilerin de yetişmesinin sağlanması oldukça önemlidir. Tıpta Uzmanlık Kurumu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi (TUKMOS) anabilim dallarına yönelik çekirdek müfredatlar oluşturmakta ve uzmanlık eğitimlerinin standart olması üzerinde çalışmalarını sürdürmektedir. Gerek derneğimizin gerek çalışma grubumuzun iç hastalıkları çekirdek müfredatının belirlenmesinde önemli görevleri vardır. İç hastalıkları uzmanlığı ihtisas eğitiminde uzmanlık öğrencilerinin genel dahiliyede geçirdikleri ihtisas sürelerinin oldukça kısa olduğu bu eğitimin büyük kısmının yan dal rotasyonları şeklinde olması dikkat çekicidir. Bu açıdan TUKMOS İç Hastalıkları Müfredat Komisyonu çalışmaları kapsamında "ortak dahiliye yataklarında eğitim verilmesi zorunluluğunun" müfredatta yer bulması için çalışılmaktadır.

Araştırma Konuları

İç hastalıkları uzmanları tarafından verilen hizmetin niteliğini değerlendirecek ölçütler bulunmamaktadır. Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu olarak bu

durumu ortaya koymak amacıyla birkaç çalışma planlanmıştır.

Acil Servis-İç Hastalıkları Hasta Yüklü Çalışması

İç hastalıkları uzmanı olmadan bir sağlık değerlendirmesi ya da sağlık hizmetinin verilmesinin neredeyse imkansız olduğudur. Bu durum, acil servislerden istenilen konsültasyonların sıklığı ve tabii ki gerekliliğinin önemi değerlendirildiğinde daha iyi anlaşılmaktadır. Bu amaçla yapılmış, gerek ülkemizden gerek yurt dışından birkaç çalışma olsa da, öncelikli olarak acil servislerde iç hastalıkları uzmanlarının rolünü belirlemek amacıyla istenilen konsültasyonların özelliklerini ve oranlarını değerlendirmek, bu konsültasyonlarda değerlendirilen hastaların acil servislerde kullanılması uygun olabilecek basit, hızlı, kolay, güvenilir skorlama sistemleriyle aciliyet ve komorbiditelerini ortaya koymak amacıyla çok merkezli bir çalışma planlamaktayız. Böylece halen eğitim süreçlerinin bir kısmını iç hastalıklarında geçiren acil servis asistanlarına iç hastalıkları acilleri ve temel konular ile ilgili kapsamlı eğitim verilmesini ve belki de iç hastalıkları rotasyonu ile ilgili çıkarımlar yapılmasını sağlayacak önemli sonuçlar elde edileceğini umuyoruz.

Zorunlu Devlet Yükümlülüğü

Birçok yan dal uzmanı devlet yükümlülüklerini zaman zaman açılan kadrolarla üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinde yapabilmektedir. Aynı şekilde iç hastalıkları uzmanlarının da devlet hizmet yükümlülüklerini belirli şartlara göre düzenlemeler yapıp koşullar belirlenerek üniversiteler ve eğitim araştırma hastanelerinde tamamlaması ve bu sayede akademik bir kariyer planlayan iç hastalıkları uzmanlarının eğitim kurumlarında kalabilmesi için gerekli mercilerle iletişime geçilmesi kararlaştırılmıştır.

Sevk Zincirinde Genel Dahiliye

TİHUD'un 2008 raporunda aile hekimliği sistemi ile mecburi sevk zinciri işlemeye başladığında dahiliye uzmanlarına başvuracak hasta sayısının azalmasından endişe duyulduğu belirtilmişti. Günümüz itibarıyla sevk zinciri henüz faaliyete geçmiş değildir. İç hastalıkları uzmanının bu sevk zincirinde yan dallardan önce konumlandırılması genel dahiliyenin geleceği, sevk zincirinin doğru işlemesi, en önemlisi de hastaların uygun teşhis ve tedavi süreci açısından büyük önemi vardır. Sevk sisteminin işlerlik kazanmasından önce bu durumun Sağlık Bakanlığı yetkililerine anlatılması için çalışmalar yapılması planlarımız arasında yer almaktadır.

Genel Dahiliyenin yeni rolleri: Ülkemizde ve dünyada yaşanan nüfus ile birlikte palyatif bakım ihtiyacı artmaktadır. Bu konuda hastaları bir bütün olarak değerlendiren, gerek hasta bakımı, gerek medikal tedavi, gerek kronik hasta yönetimi konularında deneyimli olan genel dahiliye hekimlerinin bu alanda aktif rol alması kaçınılmazdır.

Genel dahiliyeci iyi bir kronik hastalık koordinatörüdür. Palyatif bakım konusu zaten hasta odaklı hizmet uygulamasında adı konulmamış bir şekilde genel dahiliye uzmanları tarafından yürütülmektedir. Bu amaçla hizmet içi eğitimlerin verilmesi ve palyatif bakımda adı konulmuş şekilde aktif rol almaları uygun olacaktır.

Hastane içi tüm diğer bilim dalları ile koordinasyon sağlanması ve konsültasyon hizmetlerinde önemli rolü vardır. Beraberinde iç hastalıkları bilim dalları içinde de koordinasyon görevini üstlenmiştir.

Sertifikasyon Programları

Düzenli yapılan, geniş katımlı Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, bölgesel toplantılar ve çeşitli üniversitemizin özverili çalışmaları ile düzenlenen bölgesel İç Hastalıkları Günleri şeklindeki eğitim faaliyetleri mezuniyet sonrasında eğitimin sürekliliğini sağlayan etkinliklerdir. Genel Dahiliye Akademik Çalışma Grubu olarak, dileğimiz ve planlarımız arasında yer alan ve belirlenmiş konularda yapılacak çeşitli mezuniyet sonrası eğitim programlarının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

İç hastalıklarının günlük pratiğinde yer alması gereken ultrasonografi, ekokardiyografi kullanımı ile ilgili yeterlilik ve sertifikasyon programlarının başlatılması gerektiğine inanıyoruz.

Temel Genel Dahiliye Kitabı

İç hastalıkları uzmanlık eğitiminin güçlendirilmesi esastır. Bu alanda yabancı dillerden Türkçeye çevrilmiş eserlerin yanı sıra ülkemizin önde gelen isimleri tarafından Türkçe olarak kaleme alınmış çok sayıda güzel eser mevcuttur. Bunlara ek olarak; doğru zamanda, doğru ve hızlı karar vermeyi sağlayabilen, pratik uygulamalarda kullanılabilen; çeşitli düzenlemelerin yapıldığı; gerek tıp, gerek iç hastalıkları uzmanlık eğitimi ilk yıl öğrencisi ve gerekse yeni mezun bir hekimin ihtiyacı olan propedötik, fizik muayene ve atlanmaması gereken noktaların da yer aldığı semptomdan tanıya varış, doğru tetkik kullanımı ve tedavi algoritmalarının bulunacağı kaynak kitapların oluşturulmasını planlamaktayız. Böylelikle hem uzmanlık hem de tıp eğiti-

minde genel dahiliye olarak ülkemizde iç hastalıkları açısından standardizasyon sağlanacağına inanıyoruz.

Sonuçta; İç hastalıkları anabilim dalı içinde, genel dahiliyenin bir üst-yan dal olarak uzmanlık eğitiminde ve yüksek kaliteli hasta bakımında güvenilir kurumsal, yaygın kabul görmüş bir yer edinmesi ve bununla birlikte takım lideri ve koordinasyon görevlerini en iyi şekilde sağlayabileceği bir kimlik kazanması gerekmektedir. Çalışma grubumuz hedef ve aktivitelerini sağlam adımlarla gerçekleştirmek konusunda azimle devam edecektir.

TEŞEKKÜR

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği adına Prof. Dr. Serhat Ünal ve Uzm. Dr. Erdal Eskiöğlu'na katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Kenan Sağlam'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Available from: <http://www.tihud.org.tr/main/content>.
2. Tanriover MD, Rigby S, van Hulsteijn LH, Ferreira F, Oliveira N, Schumm-Draeger PM, et al. Working Group on Professional Issues, European Federation of Internal Medicine (EFIM). What is the role of general internists in the tertiary or academic setting? *Eur J Intern Med* 2015; 26: 9-11.
3. Duffy FD. The US model of internal medicine in and outside the hospital. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1864-9.
4. Oz SG, Guven GS, Sozen T, Iskit AT, Kilicarslan A. İç hastalıkları anabilim dalının yan dalı olarak genel dahiliye. *İç Hastalıkları Dergisi* 2005; 12: 155-60.
5. Levinson W, Linzer M. What is an academic general internist? Care eroptions and Training pathways. *JAMA* 2002; 288: 2045-8.
6. Kramer MH, Bauer W, Dicker D, Durusu-Tanriover M, Ferreira F, Rigby SP, et al. Working group on Professional issues; European Federation of Internal Medicine. Thechanging face of internal medicine: patient centred care. *Eur J Intern Med* 2014;25:125-7.
7. Armstrong K, Keating NL, Landry M, Crotty BH, Phillips RS, Selker HP; Council of the Society of General Internal Medicine. Academic general internal medicine: a mission for the future. *J Gen Intern Med* 2013; 28: 845-51.
16. FDA MedWatch 2011 Aug 4, FDA Press Release 2010 Sep 17.
17. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-22.

Erken Evre Meme Kanserinde Endokrin Tedavi

Endocrine Treatment in Early Stage Breast Cancer

Uzm. Dr. Aydın AYTEKİN

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

ÖZET

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörleri genetik yatkınlık, östrojenlere maruziyet (endojen veya eksojen), düşük parite ve atipik hiperplazi öyküsüdür. Meme kanseri tanısı klinik incelemeye ek olarak patolojik inceleme ve görüntüleme yöntemlerinin kombine edilmesi ile konulur. Evrelemede TNM sistemi kullanılmaktadır. Erken evre meme kanseri olguları klinik evre 1, 2A ve evre 2B'nin bir alt grubunu (T2N1M0) içermektedir. Erken evre meme kanserinde en önemli risk faktörleri; östrojen/progesteron/HER-2 reseptör ekspresyon durumu, tutulan aksiller lenf nodu oranı, tümör histolojisi, genişliği ve derecesi ile peritümoral vasküler invazyon varlığıdır. Yüksek östrojen reseptör ekspresyonu genellikle kemoterapiden düşük fayda görüleceği ile ilgilidir. Meme kanseri tanısı alan kadınların %60-75'inde östrojen reseptör pozitifliği varken bu hastaların %65'inde progesteron reseptör pozitifliği de vardır. Bunun yanı sıra sadece endokrin tedavi ile 10 yıllık takip sürecinde bu hastaların %85'inde rekürrens saptanmamış olacaktır. Kemoterapinin eklenmesi ise sadece %30'luk rölatif risk azalması ve sonuçta rekürrens riskinde %5'lik azalma sağlayacaktır. Bundan dolayı östrojen reseptörü pozitif hastaların büyük kısmı, sadece endokrin tedavi yeterli iken kemoterapi ile fazladan tedavi edilmiş olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, erken evre, endokrin tedavi, tamoksifen, aromataz inhibitörleri

SUMMARY

Breast cancer is the most common cancer in women. The most important risk factors causing breast cancer are genetic predisposition, exposure to estrogens (endogen or exogen), low parity and having atypical hyperplasia. Diagnosis of breast cancer is combined with imaging and pathologic examinations in addition to clinical examination. TNM system is used for staging disease. Early stage breast cancer is defined clinical stage 1, stage 2 A and a sub-group of stage 2 B (T2N1M0). The most important risk factors in early stage breast cancer are existence of estrogen/progesterone/HER2 receptor expressions, positive axillary lymph node ratio, histology, size and grade of tumors and positive vascular invasion. High estrogen receptor expression is usually associated with low benefit from chemotherapy. The women diagnosed breast cancer have 60%-75% estrogen receptor positivity and 65% of these patients have also progesterone receptor positivity. Besides with, 85% of them may be recurrence free during the 10 years follow-up time with only adjuvant endocrine therapy. The addition of chemotherapy provides a relative reduction of recurrence risk only 30% on average, that is mean an absolute benefit in the rate of recurrence free time of up to 5 percent age points. Therefore, majority of estrogen-receptor positive breast cancer patients would be over treated with chemotherapy while they might been treated with endocrine therapy alone.

Key Words: Breast cancer, early stage, endocrine treatment, tamoxifen, aromatase inhibitors

GİRİŞ

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserlerdendir (1). Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörleri genetik yatkınlık, östrojenlere maruziyet (endojen veya eksojen), düşük parite ve atipik hiperplazi öyküsüdür. Batı tipi diyet, obezite ve alkol kullanımı da meme kanseri insidansını arttırmaktadır (2). Meme kanserinde uzak metastaz rekürrensleri gelişmesinde tedaviden bağımsız risk faktörleri; tümörün boyutu ve derecesi gibi klinikopatolojik özellikler ve aksiller metastatik lenf nodu tutulum oranıdır (3).

Evrelemede TNM sistemi kullanılmaktadır (4). Erken evre meme kanseri olguları klinik evre 1 (T1N0M0, T1N1miM0, T1N1miM0), evre 2A (T2N1M0, T2N1M0, T2N0M0) ve evre 2B'nin bir alt grubunu (T2N1M0) içermektedir. Hastaların hangi tedavilerden fayda göreceğini belirleyen prediktif faktörler östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) ekspresyonu (endokrin tedaviden fayda görürler) ile human epidermal growth faktör-2 (HER-2) ekspresyonudur (bu reseptörü hedefleyen biyolojik tedaviden fayda görürler) (5,6).

ER pozitifliği meme kanserli hastaların %60-70'ini oluşturur, bunların %65'inde PR'de pozitifdir (7). Tek başına adjuvan endokrin tedavi (ET) alan nod negatif, ER pozitif meme kanseri olgularının %85'i 10 yıllık süreçte nüksüz seyredecektir. Kemoterapinin eklenmesi ile rekürrens riskinde ortalama %30'luk bir rölatif risk azalması ve %5 net risk azalması sağlanmaktadır (8,9). Sonuç olarak ER pozitif çoğu hastada klinikopatolojik özellikleri temel alınarak sadece ET yeterli olduğu halde kemoterapi ile fazladan tedavi edilmiş olmaktadır (10).

RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Erken evre meme kanserinde en önemli risk faktörleri; ER/PR/HER-2 ekspresyon durumu, tutulan bölgesel lenf nodları, tümör histolojisi, tümörün genişliği, derecesi ve peritümoral vasküler invazyon varlığıdır. Hormon reseptör durumuna göre meme kanseri şu şekilde gruplandırılmıştır (11):

1. Luminal A benzeri: ER (+), HER-2 (-), Ki-67 düşük (< %20), PR yüksek (> %20)

2. Luminal B benzeri:

a. HER-2 (-) tip: ER (+), Ki-67 yüksek (> %20), PR düşük (< %20)

b. HER-2 (+) tip: ER (+), herhangi bir PR (+), herhangi bir Ki-67

3. HER-2 (+) tip: HER-2 (+), ER (-), PR (-), herhangi bir Ki-67 değeri

4. Bazal Like tip: Üçlü negatif [ER (-), PR (-), HER-2 (-)]

Luminal A tip meme kanseri tüm alt tipler içinde en iyi prognoza sahip olup, erken evre meme kanseri içerisinde yaklaşık %20'lik bir grubu oluşturur. Meme kanserinde rekürrens ve ölüm olasılığını tahmin etmek için yaş, tümör evresi, ER ekspresyonu, histolojik derece gibi klinik parametreler risk skorlama sistemlerine entegre edilmiştir; örn. Nottingham Prognostic Index (NPI), adjuvant online (www.adjuvantonline.com) veya PREDICT skoru gibi (12-14). Urokinaz plazminojen aktivatör-plazminojen aktivatör inhibitör 1 (uPA-PAI1) (FEMTELLE, Seksui Diagnostics) bir ELISA testi olup meme tümörlerinin metastaz potansiyelini değerlendirmek için kullanılmaktadır. 2015 ESMO klavuzlarına göre seviye 1A prognostik değeri olmasına rağmen olasılıkla değerlendirme yapılması için taze doku gerektiğinden Almanya dışında kullanılmamaktadır (15).

Adjuvan tedavinin faydasını belirlemek için patolojik değerlendirmeye ek olarak prognostik ve/veya prediktif bilgi sağlayacak gen ekspresyon profilleri örn; OncotypeDx Risk Skoru (Genomic Health, Redwood City, CA), Prosigna (Nanostring Technologies, Seattle, WA) ve Endopredict (Myriad Genetics) geliştirilmiştir. Mammprint ve OncotypeDx testlerinin klinik yararı hala prospektif geniş randomize çalışmalarla değerlendirilmektedir; örn. Mammprint için MINDACT, OncotypeDx için WSG PLAN B çalışması-TAILORx ve RxPONDER çalışmaları. ER (+) meme kanserinde prospektif çalışmaların retrospektif analizlerinde Mammprint, OncotypeDx, Prosigna ve Endopredict testleri için seviye 1A, 1B düzeyinde kanıtlara ulaşılmıştır (15,16).

TAILORx (The Trial Assigning Individualized Options for Treatment) çalışması prospektif bir çalışma olup, multiparametrel gen ekspresyon ölçümlerini (OncotypeDx Rekürrens Skoru) baz alarak, ER (+), HER-2 negatif, aksiller lenf nodu negatif meme kanserinde ET ile kemoendokrin tedavinin rolünü araştırmak üzere dizayn edilmiştir (17). Çalışmaya 75 yaş altı, ER (+), HER-2 negatif, primer tümör çapı 0.6-5 cm arasında, negatif aksiller lenf nodu olup NCCN klavuzu baz alınarak tipik olarak kemoterapi önerilen veya en azından düşünülen hastalar alınmıştır. Sonuç olarak

ER (+), HER-2 negatif, aksiller LN negatif olup klasik klinikopatolojik özellikleri baz alınarak kemoterapi önerilen veya düşünülen ve düşük risk skorlu (skor < 11) olan hastalarda endokrin tedavi ile 5 yıllık takipte mükemmel klinik sonuçlar alınmıştır ve bu hastalar rahatlıkla kemoterapiden muaf tutulabilir denilmiştir.

ER/PR ve HER-2 durumu, ET ve anti-HER-2 tedavi seçimini belirleyen yegane onaylanmış prediktif faktörlerdir. Yüksek ER ekspresyonu genellikle kemoterapiden daha düşük yarar sağlanacağı ile ilgilidir.

LOKAL ve LOKAL İLERİ HASTALIĞIN YÖNETİMİ

Tedavi seçimi hasta ile detaylı olarak tartışılmalı ve hastanın seçimleri gözönüne alınmalıdır. Karar verirken tümör yükü/lokasyonu (tümör genişliği ve lokasyonu, lezyon sayısı, lenf nodu yayılımının genişliği) ve biyolojisi (patoloji, biyomarker ve gen ekspresyonu dahil) ile birlikte hasta yaşı ve genel sağlık durumu temel alınmalıdır. Yaş faktörü diğer faktörlerle birleştirilmeli fakat tek başına tedaviyi vermeme veya önerme nedeni olmamalıdır. Herediter kanser olasılığı değerlendirilmeli ve gerekirse profilaktik prosedürler tartışılmalıdır.

Genç, premenopozal ve fertilite olasılığı olan kadınlar tedavi başlangıcından önce fertilite koruyucu teknikler açısından değerlendirilmelidir.

ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ KARARI

Sistemik adjuvan tedavi kararı belirli tedavi tiplerinin tahmini sensitivitesine, bunların kullanımından sağlanacak faydaya ve bireysel relaps riskine göre belirlenmelidir. Son tedavi kararı hastanın biyolojik yaşı, genel sağlık durumu, komorbiditesi ve tercihiyle kombine edilmelidir. Tedavi cerrahi sonrası 2-6 hafta içinde başlanmalıdır. Veriler cerrahiden 12 hafta sonra başlanan sistemik tedavilerin etkinliğinde belirgin azalma olduğunu göstermiştir (18).

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) tarafından yapılan çalışmada kemoterapiden rölatif fayda görme durumunun yaş, evre, histopatolojik grade ve ER durumundan bağımsız olarak tüm alt gruplarda benzer olduğu gösterilmiştir (19). Bireysel risk biyoloji ve tümör yükü ile belirlenir. Örn. adjuvan kemoterapinin faydası düşük yüklü, luminal A meme kanserinde oldukça düşüktür. Sonuç olarak luminal kanserlerde sistemik kemoterapi endikasyonları açık değildir ve tedavi kararı ER/PR, HER-2, ki-67 değerlendirmesini içeren intrinsik fenotipe göre verilmelidir. Genetik test imkanı varsa (özellikle MammaPrint,

OncotypeDx, Prosigna ROR ve Endopredict) bu seçime katkısı olabilir.

Tüm luminal kanserler ET ile tedavi edilmelidir. Çoğu luminal A tümörlerde yüksek relaps riski olanlar (yaygın nodal tutulum) hariç, kemoterapiye gerek yoktur. Buna karşın luminal B HER-2 negatif tümörlerde sistemik kemoterapi endikasyonu ile ilgili yüksek belirsizlik vardır. Bu subtipde kemoterapi endikasyonları; bireysel relaps riski, tümör yaygınlığı ve agresivitesini belirleyen özellikler (örn. grade, proliferasyon, vaskülerin vazyon), ET'e cevap tahmini ve hastanın seçimine göre verilmelidir. Endokrin tedaviye düşük yanıtla ilişkili durumlar; düşük steroid reseptör ekspresyonu, PR ekspresyonunun olmaması, yüksek tümör derecesi ve proliferasyon markerlerinin yüksek ekspresyonudur. Rekürrens riskini ve belirli tedavilerden faydayı belirlemede adjuvantonline, PREDICT ve Nottingham Prognostik İndeks gibi skorlama sistemleri karar vermeye yardımcı olabilir (12-14). uPA-PAI1 tümör markeri prognostik faktör olarak kanıt 1 düzeyinde değere sahiptir ve erken evre meme kanserinde tedavi seçimine yardımcı olabilir (20).

Ayrıca adjuvan kemoterapi konusunda belirsizlik olan durumlarda gen ekspresyon ölçümleri (Mamma Print, OncotypeDx, Prosigna ve Endopredict) olanak varsa faydalı olabilir. Bu ölçüler bireysel rekürrens riskini olduğu kadar kemoterapiden potansiyel fayda görme olasılığını da değerlendirir (21-26).

Luminal B HER-2 pozitif tümörler kemoterapi, ET ve trastuzumab ile tedavi edilir. Bu grupta kemoterapinin gözardı edilmesini destekleyecek randomize veri yoktur. Buna karşın nod negatif küçük bir grupta tek ajan paklitaksel ve trastuzumab ile mükemmel sonuçlar sağlandığı bildirilmiştir (27). Buna ek olarak kemoterapi için kontraendikasyon olan veya tedaviyi istemeyen olgularda ET ve trastuzumab tedavi kombinasyonu önerilebilir. Triple negatif tümörler düşük riskli histolojik alt tipler (sekretuar juvenil, apokrin veya adenoid kistik karsinom) hariç adjuvan kemoterapiden fayda görürler. HER-2 (nonluminal) pozitif tümörlere, çok düşük riskli seçilmiş olgular (T1aN0M0) hariç KT ve trastuzumab tedavisi önerilir.

Genel olarak kemoterapi, ET ile eş zamanlı kullanılmamalıdır (28). Trastuzumab ise rutin olarak antrasiklin dışı kemoterapiler ve ET ile kombine edilebilir. Antrasiklinle eş zamanlı kullanım klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir. Çoğu hasta için antrasiklin bazlı kemoterapiyi takiben taksan-trastuzumab kombinasyonunu verilmektedir. Radyoterapi sırasında

trastuzumab, ET, antrasiklin dışı ve taksan dışı kemoterapiler kullanılabilir (kategori 3B). Eğer kemoterapi ve radyoterapi ayrı ayrı kullanılacaksa genellikle kemoterapi, radyoterapiden önce tercih edilir.

ENDOKRİN TEDAVİ ve SÜRESİ

Hormon reseptör (ER ve PR) pozitif meme kanseri tanı konulan meme kanseri olgularının en büyük kısmını oluşturur. ET, ER (+) meme kanserinde anahtar tedavi modalitesidir. ET, preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) ve metastatik ileri evre hastalıkta kullanılabilir. Tarihsel olarak ET, meme kanseri tedavisinde kullanılan en eski sistemik tedavidir.

Endokrin tedavi ajanları iki ana kategoride değerlendirilir: Selektif ER modülatörleri (SERM) ve aromataz inhibitörleri. SERM'ler ER'lere ile yarışır ve ko-reseptörleri kapatarak DNA sentezini bloke eder, böylece hücre siklusunun G0-G1 fazına ilerlemesini bloke eder. Bu kategorideki üç temel ilaç; tamoksifen, raloksifen ve toremifendir.

Aromataz inhibitörleri daha farklı çalışır. Aromataz enzimini inhibe ederek testosteronun östradiole ve androstenedionun östrona aromatisasyonunu engeller. Diğer hormonların östradiole bu tip periferik dönüşümü özellikle postmenopozal kadınlarda östrojenin temel kaynağıdır. Bu nedenle östrojenin primer kaynağı çalışmadığında (menopozal durum, oofektomi, LHRH ile östrojen deprivasyon tedavisi) aromataz inhibitörleri işe yarar. Eksemestan, anastrozol ve letrozol bu kategorinin üç temel ilacıdır.

EBCTCG yaptığı bir değerlendirmede randomize çalışmalarda ER (+) meme kanserinde kısa ve uzun süreli tamoksifenin etkisi incelenmiş 5 yıl kullanım, 1-2 yıllık kullanıma üstün bulunmuştur (8). On beş yıllık takipte 5 yıllık tamoksifen ile rekürrens riskinde %47, meme kanseri mortalitesinde %29 azalma saptanmıştır.

Tamoksifenin beş yıllık kullanım süresi ise yıllardır standart tedavi haline gelmiştir. Scottish adjuvan tamoksifen çalışmasının 15 yıllık ve National Surgical Adjuvant Breast ve Bowel Project B-14 çalışmasının 12 yıllık güncelleştirmesi incelendiğinde 10 yıllık tamoksifen kullanımının meme kanseri rekürrensi ve mortalitede belirgin azalma sağlamadığı gösterilmiştir (29,30).

Buna karşın ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) çalışmasında daha uzun süre tamoksifen kullanımının faydası gösterilmiştir. Bu çalışmada 12.894 kadın 5 yıl tamoksifen ve 10 yıla uzatılmış

tamoksifen kollarına randomize edilmiştir. Uzatılmış kolda meme kanseri ilişkili mortalitede %4'lük iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (31). Bu sonuçlar aTTom (Adjuvant Tamoxifen Treatment offers More) çalışması ile desteklenmiştir (32). Bu çalışma ATLAS çalışmasına benzer olarak dizayn edilmiş ve 10 yıllık tamoksifen kullanım sonrası mortalitede %24 rölative risk azalması gözlenmiştir.

Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri tedavi seçeneği olup, daha önce yapılmış çalışmalarla tamoksifene üstünlüğü gösterilmiştir. ATAC (Anastrozole Tamoxifen, Alone or in combination) çalışmasında anastrozol ile tamoksifenin postmenopozal kadınlarda adjuvan tedavide etkinliği karşılaştırılmıştır. Median 68 aylık takip süresinde anastrozol ile tamoksifene göre istatistiksel anlamda daha uzun hastaliksız sağkalım ve uzak metastaz riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (324 vs. 375; HR 0.86 ve karşı memede 35 vs. 59; %42 risk azalması). Fakat tamoksifen sonrası anastrozol ile sağkalım faydası gösterilememiştir (33).

Beş-on yıllık endokrin tedavi sürecinde hastanın menopozal durumu (premenopozalden postmenopozale) değişebilir. Bu durum tamoksifen-aromataz inhibitörleri arasında geçiş sorusunu akla getirmiştir. MA-17 çalışmasında adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlayan 5170 postmenopozal kadın yer aldı ve hastalar ek 5 yıl letrozol ve plasebo kollarına atandı. Dört yıllık takipte hastaliksız sağkalım letrozol kolunda %94.4 iken, plasebo kolunda ise %89.8 (hastalık riskinde %4.6'lık bir azalma) olarak bulunmuştur. Hem uzak rekürrens hem de kontralateral meme kanseri insidansı ek letrozol kolunda düşük bulunmuştur (34).

Ma.17, ATLAS ve aTTom çalışmaları baz alındığında uzun süreli ET kullanımı ile sağkalım gösterilmiş ve ASCO (American Society of Clinical Oncology) klavuzlarında endokrin tedavinin 10 yıla uzatılmasının göz önünde bulundurulması yer almıştır.

BIG-98 çalışmasında 3 grup (letrozol 5 yıl, tamoksifen 5 yıl ve ardışık tedavi alan) karşılaştırılmıştır. Letrozol kolu superior (8 yıllık takipte tamoksifene göre %4.4 risk azalması) olsa da DFS (hastaliksız sağkalım) ve OS ardışık tedavi kolunda letrozol tedavisi ile benzer bulunmuştur. Sonuç olarak birinci basamakta letrozol tedavisinin tamoksifen-letrozol ardışık tedavisine göre üstünlük gösterdiği saptanmıştır (35).

Dowsett ve arkadaşları bir meta-analizde postmenopozal hastalarda iki grubu karşılaştırmışlardır. Grup 1 hastalar ET'e aromataz inhibitörleri ile başlamış ve

almaya devam etmiş veya tamoksifenden aromataz inhibitörleri tedavisine dönmüş hastalardan oluşmuştur. Beşinci yılda aromataz inhibitörleri tedavisi ile %2.9 rekürrens azalması (%9.6 aromataz inhibitörleri vs. %12.6 tamoksifen, $2p < 0.0001$) ve anlamlı olmayan düzeyde %1.1'lik meme kanseri mortalitesinde azalma (aromataz inhibitörleri için %4.8, tamoksifen için %5.9, $2p = 0.1$) gözlenmiştir. Grup 2 hastalar tamoksifenle ET'e başlayıp 2 yıl sonra tamoksifene devam eden ve aromataz inhibitörlerine randomize edilen gruptur. Tedavi ayırımıdan 3 yıl sonra aromataz inhibitörlerine geçiş yapan grupta rekürrenste %3.1 ve meme kanserine bağlı mortalitede %0.7 azalma gösterilmiştir (36).

IES (Intergroup Exemestane Study) çalışmasında 2 yıl tamoksifen sonrası 3 yıl eksemestan kullanıldığında 5 yıl tamoksifen kullanımına göre hastalık rekürrensinde anlamlı düzeyde azalma sağlanmıştır (8 yılda net risk azalması %4.5) (37).

Bu datalar ASCO klavuzları için de temel oluşturmuş ve postmenopozal kadınlarda adjuvan tedavide aromataz inhibitörleri kullanımı 5 yıllık primer tedavi veya 2 yıl tamoksifen sonrası 3 yıllık kullanım şeklinde klavuzlarda yer almıştır (38).

Tüm bu datalar göz önüne alındığında postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri birinci basamak hormonal tedavide altın standart olarak düşünülebilir.

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE ENDOKRİN TEDAVİ NEREYE KADAR?

Meme kanserinde hastalık rekürrens artışı en sık tanıdan 2-3 yıl sonra görülmektedir ve daha sonra azalmaktadır. Hormon reseptörü (HR) negatif tümörlerde yıllık nüks riski %7.5 iken, HR pozitif olanlarda bu risk daha düşük olup yıllık yaklaşık olarak %1.5-2'dir (39). HR negatif grupta risk azalması hormon reseptörü pozitif olanlarla karşılaştırıldığında (bu grupta daha kademeli risk azalması görülürken) çok daha belirgindir. Yaklaşık tanıdan sonraki yedinci yılda riskler kesişirken, sonrasında HR negatif olgularda azalmaya devam ederken HR pozitif olgularda ise stabil kalmaktadır (40). HR pozitif tanıdan 20 yıl sonrasında bile gecikmiş nüksler görülebilir (41). Uzamış tamoksifen tedavisi (5 + 5 yıl) alan kadınlarda almayanlara kıyasla endometrial kanser riski belirgin artmış olarak bildirilmiştir (%3.1-%1.6 kümülatif risk: ATLAS çalışması, %2.9-%1.3 insidans farkı: aTTom çalışması). Pulmoner emboli riski de artmıştır. Uzamış tamoksifen alanlarda iskemik kalp hastalığı riski ise azalmıştır. İskemik serebrovasküler olay insidansında ise fark saptanma-

mıştır (31,32). ATLAS çalışmasının aksine NSABP B-14 çalışmasında ise iskemik kalp hastalığı riskinde artış olduğu bildirilmiştir (42).

Sonuç olarak HR pozitif kadınlarda optimal tedavi stratejileri belirlenmeyi beklemektedir. Her ne kadar klavuzlar 5 yıl tamoksifen sonrası 5 yıl tamoksifenle veya aromataz inhibitörleri ile genişletilmiş ET'e devam etmeyi desteklese de uzun süreli tedaviden daha fazla fayda görecektir hastaları belirlemek için yeterli data yoktur. Erken evre meme kanserinin tanımlayıcı anatomik özellikleri prognostik bilgi için veri sağlasa da hastalığın tam biyolojisini özellikle de geç rekürrensi belirleyecek özellikleri yansıtmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-907.
2. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist* 2003; 8: 326-34.
3. Hayes D, Padnos SB. Predictive and prognostic markers in cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9: 130-2.
4. American Joint Committee on Cancer (AJCC). TNM Staging System for Breast Cancer. 2010.
5. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784-95.
6. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
7. National Cancer Institute. Hormone Therapy for Breast Cancer. Access date: 2012. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/hormone-therapy-breast>.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-84.

10. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 721-8.
11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-23.
12. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR, Ellis IO, Elston CW, Mitchell MJ, et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545-7.
13. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980-91.
14. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 411-7.
15. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev* 2014. 40: 434-44.
16. Wazir U, Mokbel K. Emerging gene-based prognostic tools in early breast cancer: First steps to personalised medicine. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 795.
17. Sparano J, et al. Prospective trial of endocrine therapy alone in patients with estrogen-receptor positive, HER2-negative, node-negative breast cancer: Results of the TAILORx low risk registry. in *European Journal of Cancer*. 2015. Elsevier Sci Ltd the boulevard, langford lane, kidlington, oxford ox5 1gb, oxon, England.
18. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888-94.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-44.
20. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Krüger A, et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n=3424). *Cancer Res* 2002; 62: 4617-22.
21. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533-46.
22. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133: 929-36.
23. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-26.
24. Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013; 24: 647-54.
25. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2783-90.
26. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2-breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 2959-64.
27. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134-41.
28. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 374: 2055-63.
29. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest APM. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 456-62.
30. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-42.
31. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-16.
32. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6.953 women with early breast cancer. 2013 ASCO Annual Meeting.
33. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.

34. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1948-55.
35. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-76.
36. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509-18.
37. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 709-17.
38. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2255-69.
39. Anderson WF, Chen BE, Jatoi I, Rosenberg PS. Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 121-6.
40. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2301-4.
41. Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E, et al. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 607-16.
42. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684-90.

Hafif Şişman ve Obez Kadınlarda Prediyabet ve Dislipidemi Risk Göstergelerinin Araştırılması

Investigation of Prediabetes and Dyslipidemia Risk Indicators in Overweight and Obese Women

Öğr. Gör. Hilal HIZLI¹, Dr. Alpay Medet ALİBEYOĞLU², Prof. Dr. Adil Doğan AZEZLİ²

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Giriş: Son yıllarda obezitenin görülme sıklığı hızla artmakta, büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Obeziteye paralel olarak, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitusun çeşitli toplumlarda hızla artmasıyla birlikte “prediyabet” ve “dislipidemi” gibi klinik dönem öncesi bozuklukları ifade eden terimler sıklıkla gündeme gelmeye başlamıştır. Bu çalışmanın amacı hafif kilolu ve obez kadınlarda prediyabet ve dislipidemi risk göstergelerinin varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmaya yaş ortalaması 40.6 ± 13.4 yıl olan 493 kadın hasta dahil edildi. Bireylerin boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, bel ve kalça çevreleri, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Biyokimyasal ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve insülin direnci (HOMA-IR) değerleri hesaplandı. Açlık kan glukoz değerinin “prediyabet” grubunu, serum lipid düzeylerinin ise “dislipidemi” grubunu belirlediği çalışmada bireyler prediyabet ($n=89$), dislipidemi ($n=259$), prediyabet + dislipidemi ($n=71$) ve kontrol grubu ($n=74$) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Çeşitli parametrelerin arasındaki ilişki SPSS 18.0 paket programı ile belirlendi, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kadınların ortalama VKİ’sinin 39.4 ± 8.6 kg/m², bel çevresinin 108.8 ± 16.0 cm olduğu saptandı. Prediyabet ve dislipidemi grupları arasında açlık kan glukozu, HDL ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı farklılık belirlendi ($p < 0.05$). Prediyabet grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ, bel çevresi, açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Prediyabet + dislipidemi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, açlık kan glukozu, HbA1c, açlık insülin, HOMA-IR, ürik asit, ALT, trigliserit, total, HDL ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Obezitenin prediyabet ve dislipidemi ile ilişkili olduğu bulundu. Tüm gruplar arasında araştırılan parametrelerde en fazla bozukluğun hem prediyabet hem de dislipidemisi olan hastalarda olduğu saptandı. Hafif kilolu ve obez kadın hastalarda prediyabet ile dislipideminin birlikte bulunmasının kardiyovasküler riski daha da artırdığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Obezite, prediyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diabetes mellitus

SUMMARY

Introduction: The prevalence of obesity is increasing rapidly in recent years. Rapid increase in obesity and associated diseases like cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in many societies revealed contemporary terminology such as “prediabetes” and “dyslipidemia” that refer pre-clinical disorders. The aim of this study was to investigate the presence of prediabetes and dyslipidemia risk indicators in overweight and obese women.

Yazışma Adresi: Öğr. Gör. Hilal HIZLI

İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İSTANBUL
E-posta: hhizli@medipol.edu.tr

Materials and Methods: This retrospective study included 493 female patients with a mean age of 40.6 ± 13.4 years. Height, weight, waist and hip circumference, systolic and diastolic blood pressure were measured. Biochemical measurements were taken. Body mass index (BMI) and HOMA-IR values were calculated. To determine fasting blood glucose levels of "prediabetes" and serum lipid levels of "dyslipidemia", individuals were divided into four groups: prediabetes ($n=89$), dyslipidemia ($n=259$), prediabetes + dyslipidemia ($n=71$) and control group ($n=74$). The relationship between various parameters analyzed with SPSS 18.0 package program, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Mean BMI was 39.4 ± 8.6 kg/m² and waist circumference was 108.8 ± 16.0 cm. Between prediabetes and dyslipidemia groups, significant differences were identified in fasting plasma glucose, HDL and LDL cholesterol levels ($p < 0.05$). Between prediabetes and control group BMI, waist circumference, fasting plasma glucose, triglycerides, total, HDL and LDL cholesterol levels were significantly different ($p < 0.05$). Comparison between prediabetes + dyslipidemia and control groups showed significant differences in age, systolic and diastolic blood pressure, weight, BMI, waist and hip circumference, waist/hip ratio, fasting plasma glucose and insulin, HbA1c, HOMA-IR, ALT, triglycerides, total, HDL and LDL cholesterol levels ($p < 0.05$).

Conclusion: It was concluded that obesity caused prediabetes and dyslipidemia. Among all parameters in studied groups, it was found that the most disorders was in prediabetes + dyslipidemia group. In conclusion, the coexistence of prediabetes and dyslipidemia in overweight and obese female patients increased the risk of cardiovascular more than other diseases.

Key Words: Obesity, prediabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus

GİRİŞ

Obezite, dünyada hızla artan, sadece kişinin kendisini değil toplumu da etkileyen fizyolojik, hormonal, metabolik, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilen bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir (1,2). Metabolik sendromun bileşenlerinden birisi olan obezite, en önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline gelmiştir (3). Obezite prevalansının 1980'lerden günümüze iki kat arttığı; gelişmiş ülkelerde, çeşitli hastalık ve ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olduğu ve tedavi edilmediği takdirde birçok organ ve sistemi olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır (2,4-6). Obezitenin; tip 2 diyabet, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik hastalıklar ve birçok metabolik ve kardiyovasküler problemlerin altında yatan nedenlerden biridir ve tek başına obezitenin dislipidemi, tip 2 diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak da kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı kanıtlanmıştır (3). Özellikle; plazma açlık glukoz konsantrasyonunun diyabet için belirlenmiş sınırların altında ancak, normal değerlerin üzerinde olduğu durum olarak tanımlanan "prediyabet" ve lipoproteinlerin bir veya birkaçının serum düzeylerindeki anormallikleri olarak tanımlanan "dislipidemi", diğer başka parametreler

ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar için önemli birer risk faktörüdür (7-10) (Tablo 1). Bu çalışmanın amacı da hafif kilolu ve obez kadınlarda prediyabet ve dislipidemi risk göstergelerinin varlığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmaya 2006-2011 yılları arası İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Obezite Polikliniği'ne başvuran 493 hafif şişman ve obez kadın hasta alındı. Çalışmaya glukoz metabolizmasını etkileyen başka kronik sistemik hastalıklara sahip olanlar, gebeler, bilinen bir malign hastalığı olanlar dahil edilmedi. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izinler alındı.

Hastaların anamnezleri alındı, demografik bilgileri (yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı vb.) kaydedildi. Sistolik ve diyastolik damar basıncı ölçümü bireyler oturur pozisyonda iken 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden havalı manometre ile ölçüldü. Vücut ağırlığı ölçümü klasik baskül düz ve dengeli bir zemin üzerine oturtularak, birey ayakkabısız, hafif kıyafetlerle dik ve hareketsiz dururken alındı.

Tablo 1. Prediyabet tanı kriterleri (11)

Bozulmuş açlık glukozu	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
Bozulmuş glukoz toleransı	OGTT (75 g) sonrası 2. saat PG 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)
HbA1c	%5.7-%6.4
OGTT: Oral glukoz tolerans testi.	

Boy uzunluğu ise stadiometre ile birey ayakkabısız, hafif kıyafetlerle, topukları bitişik ve stadiometreye dayalı olarak, başı Frankfurt düzleminde olmak üzere dik bir şekilde dururken ölçüldü. Bel ve kalça çevresi esnemeyen mezür ile bireyler ayakta durur pozisyonda iken ölçüldü. Bel çevresi sağ iliakkrestin hemen üzerinden, yere paralel olarak karın çevresinden geçecek şekilde en dar çap olarak ölçüldü. Kalça çevresi ise arkada gluteus maksimuslar ve önde pubis üzerinden geçecek şekilde en geniş çap ölçülerek belirlendi. Bel/kalça oranı, bel çevresi kalça çevresine bölünerek hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün VKİ sınıflamasına göre, VKİ değeri 25-29.9 kg/m² aralığında olan bireyler hafif şişman, 30 kg/m² ve üzerinde olanlar obez olarak belirlendi.

Biyokimyasal analizler için gece boyu açlıktan (12 saat) sonra kan örnekleri alındı. Analizler İstanbul Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. İnsülin direnci göstergesi olan HOMA-IR düzeyleri [İnsülin (µU/mL) x glukoz (mg/dL)/405] formülü ile hesaplandı. Açlık kan glukoz düzeyleri 100-125 mg/dL arasında olan bireyler "bozulmuş açlık glukozu" olarak değerlendirildi. Hastaların hiçbirine oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmadı ve bozulmuş açlık glukozuna göre bu bireyler "prediyabet" olarak gruplandırıldı. Kan lipid profiline göre ise total kolesterol düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde, trigliserit düzeyi 150 mg/dL ve üzerine, LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dL ve üzerinde ve/veya HDL kolesterol düzeyi premenopozal kadınlarda 50 mg/dL ve altında olan bireyler "dislipidemi" olarak değerlendirildi.

Bu kriterlere göre çalışmaya alınan hastalar dört gruba ayrıldı:

- Grup 1: Prediyabetik olgular (89 birey).
- Grup 2: Dislipidemik olgular (259 birey).
- Grup 3: Prediyabet ve dislipidemi beraber bulunanlar (71 birey).
- Grup 4: Açlık kan glukozu ve kan lipid profili normal olanlar (kontrol grubu) (74 birey).

Bu dört grup arasında çeşitli parametrelerin istatistiksel açıdan anlamlılığı SPSS (18.0 versiyonu) paket programı ile araştırıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Grup ortalamaları arasındaki farklılık tek yönlü ANOVA (one-way ANOVA) ile yapıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda, hesaplanan değerler $p < 0.05$ düzeyinin altında anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 18 ila 68 arasında değişen 493 kadın alındı. Çalışma grubunu oluşturan kadınların yaş ortalaması 40.6 ± 13.4 yıl iken; %19.3'ünün ilkökul, %5.7'sinin ortaokul, %13.6'sının lise, %6.9'unun üniversite mezunu olduğu belirlendi. Kadınların %8.8'inin hafif şişman, %91.2'sinin obez olduğu ve hafif şişmanların ailesinde %40.8 oranında obezite, %38.8 oranında tip 2 diyabet ve obezlerin ailesinde %44.6 oranında obezite, %45.3 oranında tip 2 diyabet olduğu saptandı.

Bireylere ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 2'de gösterilmiştir. Bireylerin ortalama vücut ağırlıklarının 98.1 ± 20.7 kg, VKİ'lerinin 39.4 ± 8.6 kg/m², bel çevresinin 108.8 ± 16.0 cm ve bel/kalça oranının 0.85 ± 0.11 olduğu saptandı. Çalışmaya katılan bireylerin ortalama açlık kan glukozunun 92.1 ± 12.0 mg/dL ve HOMA-IR değerinin 2.1 ± 1.6 olduğu tespit edildi. Bireylerin serum lipid düzeyi göstergelerinde ise trigliserit düzeylerinin 127.8 ± 57.7 mg/dL, total kolesterolünün 195.7 ± 43.6 mg/dL, HDL kolesterolünün 49.3 ± 12.4 mg/dL ve LDL kolesterolünün 122.1 ± 35.0 mg/dL olduğu belirlendi.

Tablo 3'te parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmiştir. Karşılaştırılan parametrelerde, grup 2 ve 3 ile grup 3 ve 4 arasında yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı göstergelerinin tümü anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). Antropometrik ölçümlerde ise grup 1 ve 4 arasındaki karşılaştırmada VKİ ve bel çevresi değeri anlamlı farklılık gösterirken, grup 2 ve 3 arasında vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi göstergelerinde anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Grup 3 ve 4 arasındaki karşılaştırmada ise vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı değerlerinde anlamlı farklılık belirlendi ($p < 0.05$).

Grupların ortalama açlık kan glukozu değerlerinin sırasıyla 112.7 ± 7.9 , 87.3 ± 7.4 , 111.1 ± 5.9 ve 87.0 ± 6.3 mg/dL, HbA1c değerlerinin ise 5.6 ± 0.2 , 5.5 ± 0.3 , 5.8 ± 0.3 ve 5.4 ± 0.2 olduğu saptandı. Araştırılan göstergelerden HOMA-IR ve açlık insülin düzeylerinin yalnızca grup 3 ve 4 arasındaki karşılaştırmada anlamlı farklılık gösterdiği görüldü ($p < 0.05$). Açlık kan glukozunun ise grup 1 ve 2, grup 1 ve 4, grup 2 ve 3 ile grup 3 ve 4 arasında anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi ($p < 0.05$). Diğer laboratuvar göstergelerinden ALT'nin yalnızca grup 3 ve 4 arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p < 0.05$). Yapılan karşılaştırmalarda ürik asitin grup 2 ve 4 ile grup 3 ve 4 arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 2. Tanımlayıcı bilgiler

Yaş ve kan basıncı değerleri	Sayı	Ort ± SS	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	493	39.8 ± 13.3	18	68
Sistolik kan basıncı (mmHg)	493	134.8 ± 21.2	90	189
Diastolik kan basıncı (mmHg)	493	82.7 ± 15.6	39	108
Antropometrik ölçümler				
Boy uzunluğu (cm)	493	158.0 ± 6.0	138.2	181.7
Vücut ağırlığı (kg)	493	98.1 ± 20.7	50.1	189.0
VKİ (kg/m ²)	493	39.4 ± 8.6	28.5	48.6
Bel (cm)	493	108.8 ± 16.0	78.0	163.0
Kalça (cm)	493	126.6 ± 15.2	89.0	187.0
Bel/kalça oranı	493	0.85 ± 0.11	0.80	0.88
Açlık kan glukoz ve insülin göstergeleri				
HOMA-IR	248	2.1 ± 1.6	0.4	6.4
Açlık insülin (µU/mL)	248	15.3 ± 8.6	2.7	23.8
Açlık kan glukozu (mg/dL)	493	92.1 ± 12.0	69.0	125.0
HbA1c (%)	286	5.5 ± 0.3	4.3	6.4
Serum lipid düzeyleri				
Trigliserit (mg/dL)	475	127.8 ± 57.7	152.0	407.0
Total kolesterol (mg/dL)	475	195.7 ± 43.6	200.0	259.0
HDL kolesterol (mg/dL)	475	49.3 ± 12.4	34.0	49.0
LDL kolesterol (mg/dL)	475	122.1 ± 35.0	131.0	346.0
Diğer laboratuvar göstergeleri				
hsCRP (mg/L)	128	6.7 ± 6.2	1.0	17.6
Ürik asit (mg/dL)	366	4.3 ± 1.0	2.2	7.7
AST (U/L)	366	20.3 ± 8.4	10.0	48.0
ALT (U/L)	366	22.4 ± 11.4	14.0	52.0

VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: İnsülin direnci.

Gruplar arasında serum trigliserit düzeylerinin sırası ile 98.1 ± 24.0, 156.8 ± 55.6, 165.9 ± 58.9 ve 76.4 ± 23.7 mg/dL iken LDL kolesterol düzeylerinin ise 100.9 ± 16.5, 143.2 ± 33.6, 146.6 ± 42.0 ve 94.3 ± 13.1 mg/dL olduğu belirlendi. Serum lipid düzeyleri incelendiğinde grup 1 ve 2, grup 1 ve 3, grup 2 ve 4 ile grup 3 ve 4 arasındaki karşılaştırmalarda tüm parametrelerde anlamlı farklılık bulundu (p < 0.05).

TARTIŞMA

Günümüz insanın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezite, dünyadaki hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği hastalık riskleri nedeniyle güncelliğini korumakta olan bir sorundur. Obezite ile ilişkili sağlık sorunlarının başında insülin direnci ve tip

2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, safra kesesi hastalığı, hiperürisemi ve osteoartrit ile bazı kanser tipleri gelir (12-14). Çalışmamızda da 493 kadının 74 (%15.0)'ünün açlık kan glukozu ve kan lipid profili normal sınırlar içerisindeydi. Buna karşılık 89 (%18.0) kadında prediyabet, 259 (%52.5) kadında dislipidemi ve 71 (%14.4) kadında hem prediyabet hem dislipidemi olduğu saptandı. Bu da çalışmadaki kadınların %84.9'unun risk altında olduğunu gösterdi.

Vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan hormonal ve nöral etmenlerin çoğu genetik olarak düzenlenmektedir. Obezitenin oluşumunda genetik yatkınlığın %25-70 dolayında olduğu tahmin edilmektedir (15).

Tablo 3. Gruplar arasında çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

	Gruplar				p					
	Grup 1 prediyabet	Grup 2 dislipidemi	Grup 3 prediyabet ve dislipidemi	Grup 4 kontrol	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Yaş ve kan basıncı değerleri										
Yaş (yıl)	46.2 ± 16.1	38.7 ± 13.0	48.4 ± 9.8	35.1 ± 12.6	0.34	0.99	0.07	0.01	0.18	0.01
Sistolik kan basıncı (mmHg)	142.8 ± 20.9	132.9 ± 21.3	145.5 ± 21.9	131.4 ± 16.5	0.22	0.96	0.18	0.01	0.95	0.01
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83.1 ± 13.5	81.7 ± 14.6	89.6 ± 20.4	80.5 ± 13.6	0.99	0.55	0.98	0.03	0.98	0.02
Antropometrik ölçümler										
Boy uzunluğu (cm)	157.1 ± 0.0	157.8 ± 0.0	158.0 ± 0.0	158.9 ± 0.0	0.97	0.96	0.75	0.99	0.58	0.83
Vücut ağırlığı (kg)	104.3 ± 19.6	97.5 ± 20.1	106.0 ± 21.9	91.4 ± 19.8	0.53	0.99	0.08	0.01	0.10	0.01
VKI (kg/m ²)	43.1 ± 6.1	39.2 ± 8.7	42.3 ± 8.5	36.4 ± 7.9	0.26	0.98	0.02	0.02	0.07	0.01
Bel çevresi (cm)	114.0 ± 14.5	108.4 ± 15.8	115.1 ± 15.6	102.5 ± 14.9	0.09	0.92	0.04	0.01	0.04	0.01
Kalça çevresi (cm)	129.8 ± 10.8	126.1 ± 15.0	131.6 ± 15.9	123.5 ± 15.2	0.81	0.97	0.49	0.06	0.58	0.01
Bel/kalça oranı	0.90 ± 0.10	0.85 ± 0.11	0.87 ± 0.10	0.82 ± 0.11	0.36	0.88	0.06	0.39	0.16	0.02
Açlık kan glukoz ve insülin göstergeleri										
HOMA-IR	2.0 ± 0.7	1.9 ± 1.0	2.4 ± 1.1	1.7 ± 1.1	0.99	0.72	0.90	0.07	0.77	0.04
Açlık insülin (µU/mL)	14.6 ± 4.7	15.1 ± 8.4	18.4 ± 9.5	13.2 ± 8.7	0.99	0.58	0.96	0.14	0.57	0.04
Açlık kan glukozu (mg/dL)	112.7 ± 7.9	87.3 ± 7.4	111.1 ± 5.9	87.0 ± 6.3	0.01	0.83	0.01	0.04	0.99	0.01
HbA1c (%)	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.3	5.8 ± 0.3	5.4 ± 0.2	0.65	0.25	0.39	0.01	0.69	0.01
Serum lipid düzeyleri										
Trigliserit (mg/dL)	98.1 ± 24.0	156.8 ± 55.6	165.9 ± 58.9	76.4 ± 23.7	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01	0.01
Total Kolesterol (mg/dL)	169.9 ± 23.1	211.0 ± 44.1	225.6 ± 47.7	171.4 ± 14.6	0.01	0.01	0.04	0.01	0.01	0.01
HDL kolesterol (mg/dL)	60.3 ± 11.3	46.9 ± 11.8	48.5 ± 12.1	60.2 ± 9.5	0.01	0.01	0.04	0.71	0.01	0.01
LDL kolesterol (mg/dL)	100.9 ± 16.5	143.2 ± 33.6	146.6 ± 42.0	94.3 ± 13.1	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Diğer laboratuvar göstergeleri										
hsCRP (mg/L)	7.7 ± 7.0	7.1 ± 6.0	7.8 ± 8.7	3.3 ± 2.3	0.99	0.99	0.49	0.97	0.10	0.14
Ürik asit (mg/dL)	4.0 ± 0.8	4.3 ± 1.0	4.7 ± 0.8	3.8 ± 1.1	0.79	0.22	0.97	0.10	0.02	0.01
AST (U/L)	22.5 ± 12.8	19.8 ± 7.3	23.8 ± 13.8	18.8 ± 4.9	0.77	0.96	0.58	0.29	0.71	0.10
ALT (U/L)	20.3 ± 8.3	22.0 ± 10.6	27.8 ± 15.5	19.7 ± 9.8	0.98	0.21	0.99	0.09	0.51	0.01

VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: İnsülin direnci.

Seksen kadın üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre katılımcıların %71.2'sinin ailesinde obezite sorununun olduğu ve bu sorunların %82.5'inin birinci dereceden akrabalar (anne, baba, kardeş) bulunduğu belirlenmiştir (16). Çalışmamızda da ailesinde obezite olan bireylerin oranı % 37.1 tip 2 diyabet olanların oranı %37.3'tür.

Prediabetik bireyler diyabet açısından riskli kabul edilmektedir, nitekim önlem alınmazsa prediyabet hızlı bir şekilde aşikar diyabete ilerlemektedir (17,18). Tip 2 diyabet gelişim riskinin yüksek olduğu bir popülasyon olan Meksika kökenli Amerikalılarda yapılan bir çalışmada, bireylerde tip 2 diyabet gelişmeden önce HDL kolesterol düşüklüğü, LDL, total kolesterol ve trigliserit, açlık kan glukozu, insülin seviyesi, VKİ ve kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörleri seviyelerinin yüksekliği belirlenmiştir (10). Bu çalışmada da grup 1 (prediyabet grubu), grup 4 (kontrol grubu) ile karşılaştırıldığında VKİ ve bel çevresi antropometrik ölçümlerinin arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. VKİ'sinin, ayrıca vücut yağ miktarı göstergelerinin yüksek olması, tip 2 diyabet gelişme risk faktörleri arasındadır ve prediyabet gelişimi için de bir gösterge olabileceği varsayılabilir.

Açlık kan glukozu yüksek olmasına rağmen, uzun dönem glukoz kontrolünün bir göstergesi olarak kabul edilen HbA1c değerleri bu çalışmada prediyabet grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak prediyabet + dislipidemi grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıdır. Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada hafif şişman ve obez prediyabetik bireylerin diyabet gelişme riski göstergelerine bakılmış, üç aylık tıbbi beslenme ve fiziksel aktivite programı takibi sonucunda anlamlı değişikliğin HbA1c değerlerinde olduğu görülmüş ve prediyabetik bireylerde HbA1c ile VKİ'nin ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Bu çalışmada prediyabet grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol parametrelerinin anlamlı derecede yüksek; buna karşılık HDL kolesterol değerinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Kan lipid düzeylerindeki bozukluklar prediyabet döneminden başlayan kardiyovasküler riskin ve metabolik bir bozukluğun göstergesi olabilir. Ancak en fazla parametrede bozulma grup 3 (prediyabet + dislipidemi)'te görülmüştür. Yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı ile vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile bel/kalça oranı antropometrik değerleri grup 3'te kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca grup 3'te açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol parametreleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha

bozuktur. Obezite ile birlikte görülen insülin direncinin lipid metabolizmasında bozukluklara neden olduğu iyi bilinmektedir (20,21). Sonuçlarımızda da bu bireylerin kardiyovasküler hastalıklar bakımından daha fazla risk altında olduğunun birer göstergesidir.

Sonuç olarak prediyabet ve dislipidemi birbiri üzerine biriktirici etki yapmakta, risk göstergelerini daha da bozmaktadır. Bu bireylerde metabolik sendrom göstergelerinin aşikar olarak görüldüğü ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Yüksek kan basıncı, dislipidemi ve bozulmuş açlık kan glukozu düzeltilebilir kardiyovasküler risk faktörleridir. Yaşam biçimi yönetimi tedavinin ana unsurudur.

KAYNAKLAR

1. Maskarinec G, Takata Y, Pagano I, Carlin L, Goodman MT, Le Marchand L, et al. Trends and dietary determinants of over weight and obesity in a multiethnic population. *Obesity* 2006; 14: 717-26.
2. Fouad MF, Rastam S, Ward KD, Maziak W. Prevalence of obesity and its associated factors in Aleppo, Syria. *Prev Control* 2006; 2: 85-94.
3. Ekiz Bilir B. Prediyabetik vakalarda yağ dağılımı ve çeşitli adipokinlerin insülin direncine etkisi (tez). *Trakya Üniversitesi, Edirne: 2011.*
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. *Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2013-2017)*, Ankara.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Obezite ile Mücadele Programı ve Ulusal Eylem Planı (2008-2012), Ankara.
6. Pekcan G. Türkiye'de Beslenme sorunları ve boyutları: Besin ve beslenme politikalarının önemi. *Yeni Türkiye (Sağlık Özel Sayısı)* 2001; 39: 572-85.
7. Ceyhan K, Altunkaş F. Prediyabet koroner arter hastalığı eşdeğeri olma yolunda. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012; 40: 458-65.
8. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012 ; (Suppl 1):S1-S78.
9. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.

10. Hoda P. Prediyabetik metabolik sendromlu erişkin hastalarda beslenme içeriğinin değişmesinin HDL kolesterol üzerine etkisi (tez). Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2010.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; (Suppl 1): S14-S80.
12. Şanlı Ak G. Abdominal, obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (tez). İstanbul: İstanbul Haliç Üniversitesi; 2012.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara, 2013.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S1-S45.
Doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
15. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM, Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* 2008; 134: 933-44.
16. Artan N. Zayıflama diyeti uygulanan yetişkin kadınlarda biyokimyasal ve antropometrik bulguların izlenmesi (tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2003.
17. Kural Aydın F. Prediyabetik bireylerde yoğun yaşam tarzı değişimi ile klinik diyabetin önlenmesi: İnflamatuvar belirteçlerin (CRP, ADMA ve Visfatin) prediktif değeri ve önemi (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2009.
18. Larson M, Lindgarde F, Berglund G, Ahren B. Prediction of diabetes using ADA or WHO criteria in post-menopausal women: A 10 year follow-up study. *Diabetologia* 2004; 43: 1224-8.
19. Franklin J, Thanavaro J, Ellis P. Body mass index as a guide for diagnosing pre diabetes and diabetes. *JNP* 2011; 7: 634-40.
20. Mohiudein AH, Hasan M, Al-Harbi KK, Alodailah SS, Azahrani RM, Al-Mushawwah SA. Dyslipidemia and reduced total antioxidant status in young adult Saudis with prediabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 9: 287-91 doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.017
21. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovas* 2014; 24: 670-6.

Karaciğer Sirolu ve Karaciğer Transplantasyonlu Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Araştırılması

Endothelial Dysfunction in Cirrhosis and After Liver Transplantation

Uzm. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN¹, Doç. Dr. Binnur PINARBAŞI², Uzm. Dr. Nihat POLAT³,
Uzm. Dr. İpek YÖNAL HİNDİLERDEN⁴, Prof. Dr. Hüseyin OFLAZ³, Prof. Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU⁵

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, İstanbul

² İstanbul Liv Hospital, Gastroenterohepatoloji Kliniği, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁵ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Giriş: Endotel disfonksiyonu (ED), ateroskleroz patogeneğinde geri dönüşümlü bir aşamadır. Koroner akım hızı rezervi (KAHR), epikardiyal koroner arterlerin endotel fonksiyonlarını gösteren invaziv olmayan bir testtir. Karaciğer sirozu (KS) ve portal hipertansiyon (PHT) varlığında ED mekanizması ile ilgili farklı görüşler bildirilmiştir. Karaciğer transplantasyonu (KTx) sonrası ED ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu çalışmada sirotik ve KTx'li hastalarda transtorasik Doppler ekokardiyografi (TDE) ile KAHR ve Doppler ultrasonografi (USG) ile karotis intima-media kalınlığı (İMK) ölçülerek ED değerlendirildi. Sonuç olarak KS olan hastalarda ve KTx sonrası farklı immünsüpresif ilaçların kullanım sürelerine bağlı olarak ED araştırılması planlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya KTx yapılmış immünsüpresif ajan kullanan 37 hasta, KS tanılı 31 hasta ve 26 sağlıklı gönüllü alındı. Bazal ve dipiridamol infüzyonu sonrası (hiperemik) transtorasik Doppler ultrasonografi ile koroner diyastolik pik akım hızı ölçüldü. Hiperemik diyastolik pik akım hızının bazale oranı olan KAHR hesaplandı ve karotis arter İMK ölçüldü.

Bulgular: KAHR ortalama değerlerinin dağılımı açısından KTx-sağlıklı ($p=0.001$) ve sirozlu-sağlıklı gruplar arasında anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$). KAHR ortalama değeri, siroz ve KTx grupları arasında fark göstermedi ($p>0.05$). KAHR ortalama değeri, KTx ve siroz grubunda sağlıklılara göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$). İmmünsüpresif ilaç kullanım süresi, farklı immünsüpresif rejimlerinin kullanımı, hipertansiyon varlığı, KTx sonrası tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişmesi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düzeyleri ile KAHR arasında ilişki saptanmadı ($r<0.3$). KAHR ortalama değeri Child A ve Child B karaciğer sirozlu olgularda farklılık göstermedi ($p>0.05$). İMK ortalama değeri (İMKort), tüm gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0.135$).

Sonuç: Çalışmamız, KS ve KTx sonrası ED'yi karşılaştırmalı araştıran ilk kapsamlı çalışmadır. Brakiyal arter Doppler USG yöntemine göre daha duyarlı olan KAHR ve İMK ölçümü ilk defa çalışmamızda KS'de ve KTx sonrası ED'yi araştırmada kullanılmıştır. KTx öncesi ve sonrasında farklı mekanizmalara bağlı olarak koroner mikrodolaşımda bozukluk görülmektedir. KTx ve sirozda ED patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi, ED'e bağlı morbidite ve mortalitenin engellenebilmesi ve koruyucu tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Endotel disfonksiyonu, koroner akım hızı rezervi, transtorasik Doppler ultrasonografi, intima-media kalınlığı, karaciğer sirozu, karaciğer transplantasyonu

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, İSTANBUL
E-posta: drfehmi_hindi@yahoo.com

SUMMARY

Introduction: Endothelial dysfunction (ED) is an early and reversible feature in the pathogenesis of atherosclerosis. Coronary flow velocity reserve (CFRV) is a noninvasive test showing endothelial function of epicardial coronary arteries and coronary microcirculatory function. Studies investigating the pathophysiology of ED in cirrhosis and portal hypertension report different results. Data regarding ED after liver transplantation (LTx) is limited. This study aimed to investigate ED in cirrhotic patients and after LTx under various immunosuppressive treatments by coronary flow reserve measurement (CFRM) using transthoracic Doppler echocardiography (TDE) and carotis intima media thickness measurement (IMT) by carotis Doppler USG measurement.

Materials and Methods: Thirty-one patients with cirrhosis and 37 patients who underwent LTx were included. The control group included 26 healthy individuals. ED was assessed by TDE and carotis IMT measurement by carotis Doppler USG measurement. To evaluate ED, coronary diastolic peak flow velocities were measured at baseline, and then dipyridamole infusion was measured by TDE. The ratio of hyperemic to baseline diastolic peak velocities was calculated and IMT of the carotid arteries were measured.

Results: The mean CFRM showed significant difference between LTx patients and controls and cirrhotics and controls ($p=0.001$, $p=0.001$; respectively). The mean CFRM showed no significant difference between cirrhotics and LTx patients ($p>0.05$). Choice and duration of immunosuppressive treatment, presence of hypertension, development of post LTx diabetes and GFR showed no significant relationship with CFRM ($r<0.3$). CFRM showed no significant difference between Child A and B cirrhotics. The whole study population showed no significant difference for carotis IMT ($p=0.135$).

Conclusion: The present study was the first to thoroughly study ED in cirrhotics and LTx patients by invasive modalities. We showed that CFRV, which establishes coronary microvascular and endothelial functions noninvasively, is impaired in cirrhotics and after LTx. In both cirrhotic and LTx patients, further studies are needed to elucidate the pathophysiology of ED, prevent ED related morbidity and mortality and to develop preventive therapeutic strategies.

Key Words: Endothelial dysfunction, coronary flow velocity reserve, transthoracic Doppler ultrasonography, intima-media thickness, cirrhosis, liver transplantation

GİRİŞ

Karaciğer sinüzoidal endotel hücre disfonksiyonu, karaciğer hasarı gelişme sürecinde ilk basamaktır (1). Sirozda oksidatif stres, inflamasyon ve alkol, çeşitli mekanizmalarla karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir (1). Siroz, endotel disfonksiyonu (ED) ve portal hipertansiyon ilişkisini araştıran çalışmalarda ED patofizyolojisi ile ilgili farklı görüşler bildirilmiştir. Allograft endotelyumu, transplante organ ve alıcının immün sistem hücrelerinin karşılaştığı ilk biyolojik sahadır (2). Beyin ölümü, organ prezervasyon işlemleri, iskemi-reperfüzyon hasarı, donör antijenlerine karşı gelişen alloimmün yanıt, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, immünsüpresif ajan toksisitesi, hiperlipidemi ve glukoz intoleransı, transplantasyon sonrası ED'in gelişmesine yol açabilir (2,3). ED zemininde tetiklenen proliferatif ve fibrotik reaksiyonlar kronik graft vaskülopatisini tetikler (4). Bu durum, transplantasyon başarısı için ciddi tehdittir. Karaciğer transplantasyonu (KTx) ile ED ilişkisini araştıran veriler sınırlıdır. 2009 yılında yayınlanmış olan 16 hastanın dahil edildiği küçük ölçekli bir çalışmada, KTx sonrasında takrolimus kullanan hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırılarak ED varlığı araştırılmış ve takrolimus kullananlarda ED artışı olmadığı gösterilmiştir (4).

Arter endoteli, aterosklerotik süreç için hedef olup aterosklerozun ilk evrelerinden itibaren ED başlar (5). Brakiyel arter Doppler ultrasonografi (USG), ED tespiti için sıkça kullanılmış olup temeli endotel bağımlı ve/veya bağımsız brakiyel ve femoral arterlerin vazodilatasyonuna dayanmaktadır (6). Karotis intima media kalınlığı (İMK) ölçümünün de ileri aterosklerozun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (7). Transtorasik Doppler ekokardiyografi (TDE), epikardiyal koroner arterlerin yapısal ve fonksiyonel statüsünü belirleyen ucuz ve noninvasif bir testtir (8). Son yıllarda TDE mikrovasküler hipoperfüzyonun göstergesi olan koroner akım hızı rezervi (KAHR) tayini için sıkça kullanılmaktadır. KAHR indüklenmiş maksimum koroner akım hızının istirahat koroner akım hızına oranı olarak tanımlanmıştır (9). KAHR, koroner arter hastalığı, tip 2 diabetes mellitus (DM), hemodiyaliz ve nonalkolik hepatosteatozda koroner mikrovasküler yetersizliğini göstermek için kullanılmıştır (9-11).

KS olan ve KTx yapılmış hastalarda ED'in seyir ile ilişkisini araştırmak için bu çalışma tasarlanmıştır. Çalışmaya sağlıklı gönüllüler, nakil adayı KS olan hastalar ve takrolimus (TAC), siklosporin (Cy-A) ve mikofenolat mofetil (MMF) adlı immünsüpresif ilaç veya kombinasyonlarını kullanan KTx tanılı hastalar dahil edilmiştir. TDE ile KAHR ölçümü ve Doppler USG

ile İMK ölçümü yöntemiyle ED'in tayin edilmesi planlanmıştır. Sonuç olarak sirozun, transplantasyonun, kullanılan farklı sınıf ilaçların ve ilaç kullanım süresinin ED üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

MATERYEL ve METOD

Hastalar

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Hepatoloji Polikliniğinden takipli KTx yapılmış 38 hasta (immün-süpresif olarak 15 olgu Cy-A, 13 olgu TAC-MMF kombinasyonu, 5 olgu Cy-A-MMF, 4 olgu TAC kullanmaktaydı) ve Child A (13 hasta) veya Child B (18 hasta) KS tanısıyla takipli toplam 31 hasta alındı. Kontrol grubu olarak 26 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, KTx sonrası en az iki yıldır takipte olunması, pretransplant dönemde renal yetmezlik olmaması (HRS hariç), transplantasyon sonrası kreatinin < 1.5 mg/dL olması, sigara ve alkol kullanımı olmaması olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri, transplantasyon öncesi dönemde diyabeti saptananlar, transplantasyon sonrası bir yıldan uzun süredir diyabeti olanlar, dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlar, komplet sol veya sağ dal bloğu olanlar, atriyal fibrilasyon gibi önemli aritmisi olanlar, kronik böbrek yetersizliği olanlar, hepatoselüler karinomu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlar olarak belirlendi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilo (kg)/boy (m)² formüne göre hesaplandı. VKİ= 18-24.9 arasındaki olgular normal, 25-29.9 arasındaki olgular fazla kilolu ve 30'dan fazla olanlar obez kabul edilmiştir. Tüm hasta ve kontrol grubuna dahil olan katılımcılardan kan sayımı, glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, albumin, total kolesterol, trigliserid ve hsCRP için kan alındı. CRP, trigliserid ve total kolesterol için sırasıyla 5 mg/dL, 150 mg/dL ve 200 mg/dL üzeri değerleri yüksek kabul edilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplandı.

Ekokardiyografi ve Koroner Akım Hız Rezervi (KAHR) Ölçümleri

Normalde koroner arterler, miyokardiyal kan akımını oksijen ihtiyacına göre yaklaşık 4-6 kat artırabilmektedir (12). Arterioller yatakta vazodilatasyon yaparak vasküler rezistansı düşürerek kan akımını artırmaktadırlar. KAHR, miyokardın metabolik ihtiyacının artışına göre koroner kan akımının artış kapasitesini gösterir ve ED göstergesidir. Çalışmaya katılan tüm bireylere VIVID 7 (GE, General Electric) cihazı kullanılarak 3 MHz probe ile sol lateral dekübitüs pozisyonunda

transtorasik ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Sol lateral dekübitüs pozisyonunda midklaviküler hattın 4-5. interkostal aralığı kestiği noktada, sol ventrikülün apikal 2 boşluk uzun eksen görüntülenmesinde, optimal velosite 12-15 cm/saniye olacak şekilde renkli Doppler ile LAD mid-distal akımı görüntülendi (13). Kürsör LAD akımı üzerine yerleştirildi. Pulse wave Doppler aracılığı ile önce koroner akım hızının maksimum bazal değeri (Pdv bazal) ve ortalama bazal değeri (Mpdv bazal) ölçüldü. Daha sonra bireylere 4 dakika süre ile 0.56 mg/kg dipiridamol infüzyonu uygulandı. Eğer kalp hızında bazale göre %10'dan daha az artış olduysa 2 dakika süre ile 0.28 mg/kg dipiridamol infüzyonu ek olarak yapıldı. Dipiridamol infüzyonu bittikten 2 dakika sonra hiperemik peak diyastolik velosite (Pdv hiper) ve hiperemik ortalama diyastolik velosite (Mpdv hiper) ölçüldü. Hiperemik peak diyastolik velosite/bazal peak diyastolik velosite formülü ile KAHR hesaplandı (13). Dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında işlem bitene kadar hasta monitörize edildi ve tansiyon arteryel takibi yapıldı. KAHR değeri ≤ 1.5 çok düşük, 1.5 ile 2 arasındaki değerler düşük, ≥ 2 normal kabul edilmiştir.

Karotis İntima Media Kalınlığı (İMK) Ölçümü

Karotis arterlerinin incelenmesi VIVID 7 ekokardiyografi cihazı ile 10 MHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Her iki karotis kommunis, bulbus, karotis interna ve karotis eksterna arterleri incelendi. Karotis arterlerinde İMK ölçümü, karotis bulbusunun 15-20 mm proksimalinden olmak üzere distal karotis kommunisten yapıldı. Arteriyel duvardaki iki parlak ekojen çizgi intima ve media tabakaları olarak teşhis edildi. Her olguda sağ ve sol karotis kommunis arterden üçer ölçüm yapılarak ortalamaları sağ ve sol karotis arter İMK'leri olarak kayıt edildi. Aterosklerotik plak olan bölgeden ölçüm yapılmadı. Sağ-sol karotis arter değerlerinin ortalaması alınarak İMK ortalaması (İMKort) belirlendi. Aterosklerotik plak olan bölgeden ölçüm yapılmadı. İMKort ≥ 1 cm artmış, < 1 cm normal kabul edildi (14).

İstatistiksel Analiz

KS tanılı, KTx'li olgular ve normal sağlıklı bireylerde elde edilen sonuçlar SPSS istatistik programı (Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey)'na yüklendi. Parametrik verilerin iki grup arasındaki farklılıkları Student's t testi ile değerlendirildi. Üç grup arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (Anova) ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırılma için Tukey HSD (Tukey testi) kullanıldı. Oranlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Güven aralığı %95 (Confidence Interval: CI) ve p değeri

belirlendi. Nonparametrik karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sayısal veriler ile ilişkiyi değerlendirme için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

P değeri < 0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi. Nonparametrik korelasyon testinde r değeri: ≥ 0.3 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi. ($r = 0.3-0.4$ = hafif, $r = 0.4-0.6$ = orta, $r = 0.6-0.8$ = iyi, $r = 0.8-1$ = ileri derecede ilişki olarak tanımlandı). Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU'ya uygun yürütülmüştür. Çalışmaya katılan bütün hastaların rızası alınarak yazılı onamları alınmıştır.

BULGULAR

KS tanılı, KTx'li ve sağlıklı kontrollerin klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Kontrol grubu ile olgu grupları karşılaştırıldığında VKİ ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0.038$). VKİ ortalama değeri, KTx olan hastalarda sağlıklı ve sirozlu gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla $p = 0.024$, $p = 0.038$). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Glukoz değeri, KTx olan grupta ve sirozlularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p = 0.025$, $p = 0.001$). Kreatinin değeri, KTx'lilerde sirozlulara göre anlamlı yüksek saptanırken sirozlularda sağlıklı gruba göre anlamlı

düşük saptandı (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.001$). GFR açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.001$). GFR, KTx'lilerde en düşük, sağlıklı bireylerde en yüksek saptandı. KTx'lilerde GFR'deki düşüş immünsüpresif ilaç kullanımına bağlandı. Kolesterol, trigliserid ve hsCRP düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Sistolik ve diyastolik kan basınç değerleri KTx'lilerde ve sağlıklı bireylerde, sirozlulara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.001$). Hipertansiyon açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.001$). Hipertansiyon 37 nakilli olgunun 17'sinde saptanırken, sirozlu ve sağlıklı bireylerde gözlenmedi. Hipertansiyon gelişimi, KTx'lilerde kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlandı. Farklı immünsüpresif ilaç kullananlar (Cy-A, Cy-A-MMF kombinasyonu, TAC, TAC-MMF kombinasyonu) biyokimyasal parametreler açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece trigliserid ortalama değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0.008$). Trigliserid, Cy-A-MMF kombinasyonunda en yüksek, TAC kullananlarda ise en düşük düzeyde saptandı.

Koroner Akım Hızı Rezervi (KAHR) Ölçümleri

KAHR ölçümleri Tablo 2'de gösterilmiştir. KAHR kontrol grubunun hepsinde normal saptandı. KTx'lilerin %35.1'inde normal, %45.9'unda düşük, %18.9'unda çok düşük; KS olan bireylerin %20'sinde normal,

Tablo 1. Karaciğer sirozlu, karaciğer nakilli ve normal sağlıklı bireylerin klinik ve laboratuvar verileri

Parametreler	Karaciğer nakilliler	Karaciğer sirozlular	Sağlıklı kontrol	p
Olgu sayısı	37	31	26	-
Ortalama yaş	49.7 $\pm$ 9.5	49.9 $\pm$ 10.2	46.1 $\pm$ 5.6	0.209
Kadın/erkek	18/19 (%48.6)	17/14 (%54.8)	11/15 (%42.3)	0.641
Boy	165.5 $\pm$ 10.4	165.5 $\pm$ 10.4	166.6 $\pm$ 6.1	0.129
Kilo	70.6 $\pm$ 12.5	71.7 $\pm$ 12.2	73.1 $\pm$ 10.8	0.739
VKİ	24.4 $\pm$ 2.4	26.1 $\pm$ 3.9	26.3 $\pm$ 2.7	0.038
Glukoz	92 $\pm$ 12	100 $\pm$ 24	80.8 $\pm$ 10.5	0.001
Kreatinin	0.98 $\pm$ 0.26	0.77 $\pm$ 0.17	0.8 $\pm$ 0.19	0.001
GFR	86.6 $\pm$ 19.8	113 $\pm$ 35	115 $\pm$ 29	0.001
Kolesterol	162.8 $\pm$ 31.2	153.5 $\pm$ 43.8	176.1 $\pm$ 28	0.06
Trigliserid	88 (50-156)	86 (42-478)	109 (34-255)	0.306
Albumin	4.3 $\pm$ 0.36	3.83 $\pm$ 0.55	4.47 $\pm$ 0.51	0.001
hsCRP	3.24 (0.2-32)	3.18 (0.01-17)	1.82 (0.24-19)	0.12
Hipertansiyon	17/37 (%45.9)	0	0	0.001

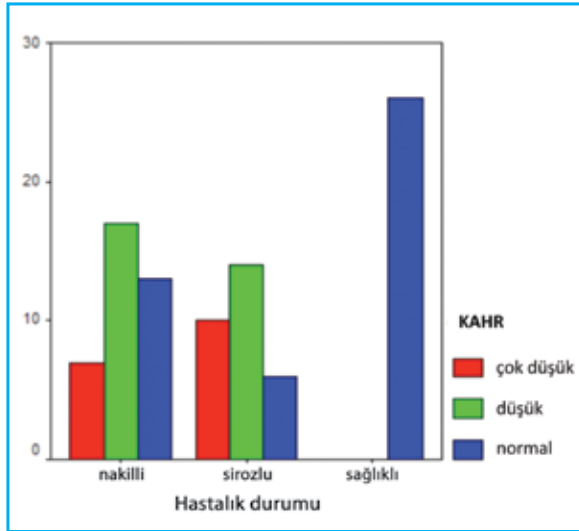
VKİ: Vücut kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı.

Tablo 2. Olgu gruplarında KAHR ölçümleri

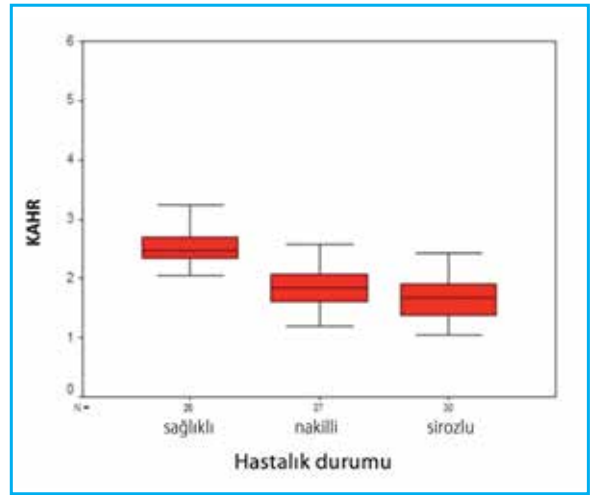
	Karaciğer nakilliler (n= 37)	Karaciğer sirozlular (n= 31)	Sağlıklı kontrol (n= 26)	p
KAHR	1.84 ± 0.33	1.67 ± 0.35	2.56 ± 0.65	0.001
Pdvdazal	32.2 ± 7.7	38.6 ± 10.1	28.4 ± 10	0.001
Pdvdhiper	58.3 ± 12.3	61.4 ± 16.1	73 ± 29.5	0.014
Mpdvdhiper	42.4 ± 10.2	43.3 ± 13.8	54.3 ± 20.7	0.005
Mpdvdazal	25.2 ± 6.2	29.7 ± 8.6	23.1 ± 8.3	0.005

KAHR: Koroner akım hızı rezervi.

%46.7'sinde düşük ve %33.3'ünde çok düşük saptandı (Şekil 1). KAHr ortalama değerleri, KTx-sağlıklı ve KS-sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark gösterdi (sırasıyla p= 0.001 ve p= 0.001). KAHr ortalama değerleri, KS olan grup ve KTx yapılmış grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermedi (p> 0.05). KAHr ortalama değeri, sağlıklı bireylerde 2.56 ± 0.65, KTx yapılmış olgularda 1.84 ± 0.33 ve KS olan hastalarda 1.67 ± 0.35 olarak saptandı (Şekil 2). KAHr ortalama değerleri, KTx yapılmış ve KS olan bireylerde sağlıklılara göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p= 0.001, p= 0.001). KS olan ve KTx yapılmış hastalar



Şekil 1. Kroner akım hızı rezervi (KAHR)'nin üç grup arasındaki dağılımı. Sağlıklı bireylerin hepsinde KAHr normal saptanmıştır. Karaciğer sirozu (KS) olan bireylerin KAHr ortalaması diğer iki gruba göre en düşüktür. KS olan ile sağlıklı bireyler arasında ve KTx yapılmış ile sağlıklı bireyler arasında KAHr ortalama değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken KS olan ile KTx yapılmış bireyler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 2. Üç grupta kroner akım hızı rezervi (KAHR) ortalama değerlerinin karşılaştırılması. KAHr ortalama değeri, sağlıklı bireylerde 2.56 ± 0.65, KTx yapılmış olgularda 1.84 ± 0.33 ve KS olan hastalarda 1.67 ± 0.35 olarak saptandı. KAHr ortalama değerleri, KTx yapılmış ve KS olan bireylerde sağlıklılara göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p= 0.001, p= 0.001).

arasında anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05). KAHr ortalama değerleri Child A ve Child B, KS olan olgularda fark göstermedi (p> 0.05). Farklı immünsüpresif ilaç kullananlar arasında (Cy-A, Cy-A-MMF kombinasyonu, TAC, TAC-MMF kombinasyonu) KAHr değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Nakil süresi, immünsüpresif ilaç kullanımı ve süresi, transplantasyon öncesi hipertansiyon varlığı, transplant sonrası hipertansiyon varlığı, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basınçları, transplant sonrası diyabet varlığı, VKİ, GFR, kreatinin, kolesterol, trigliserid, albumin, hsCRP ortalama değerleri ile KAHr arasında anlamlı ilişki saptanmadı (r< 0.3).

Ortalama İntima Media Kalınlığı (İMKort) Ölçümleri

Ortalama intima media kalınlığı (İMKort) değeri sağlıklı grupta, KTx yapılmış grupta ve KS olan grupta sırasıyla 0.7 ± 0.12 cm, 0.76 ± 0.11 cm ve 0.72 ± 0.1 cm olarak saptandı (Tablo 3). Her üç grup arasında İMKort değeri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Child A ve Child B, KS olan olgular İMKort değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Farklı immünsüpresif ilaç kullananlarda (Cy-A, Cy-A-MMF kombinasyonu, TAC, TAC-MMF) İMKort değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Nonparametrik korelasyon testinde İMKort değeri ile nakil süresi, immünsüpresif ilaç kullanımı ve süresi, transplantasyon öncesi hipertansiyon ve transplantasyon sonrası diyabet varlığı, hsCRP, GFR, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve VKİ arasında ilişki saptanmadı ($r < 0.3$). İMKort değeri ile transplantasyon sonrası hipertansiyon varlığı arasında hafif derecede ilişki saptandı ($r = 0.309$).

TARTIŞMA

Çalışmamız, KS olan ve KTx yapılmış hastalarda endotel fonksiyonlarını karşılaştırmalı olarak araştıran ilk kapsamlı çalışma olmuştur. Brakiyel arter Doppler USG yöntemine göre daha duyarlı olan KAHR tayini ve İMK ölçümü ilk defa çalışmamızda KS olan ve KTx yapılmış hastalarda ED araştırmasında kullanılmıştır. Sirozda hipertansiyon, hiperlipidemi, tromboza eğilim, diyabet gibi ED risk faktörleri nadiren gözlemlendiği için siroz, kardiyovasküler hastalık için düşük riskli olarak kabul edilir. Çalışmamızda, kardiyovasküler risk faktörlerini taşımayan KS olan hasta grubumuzda, koroner arterlerde aterosklerozun öncül bulgusu olan ED varlığı ve koroner mikrovasküler dolaşımda bozulma gözlenmektedir. Sirozda artan hepatik vasküler direnç zemininde hepatik mikrodolaşımda endotel bağımlı relaksasyon bozulmaktadır (15). Endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin-2, norepinefrin, prostaglandin F₂, tromboksan A₂ (TXA₂) ve trombin, hepatik stellat hücrelerde kontraksiyona neden olarak ve asetilkolin, vazointestinal peptid, nitrit oksit (NO), karbonmo-

noksit (CO), prostaglandin E₂ ve adrenomedullin ise stellat hücrelerde relaksasyona neden olarak hepatik vasküler tonusu düzenlemektedirler (15). Sistemik vasküler tonus regülasyonun belirleyicileri olan ET-1 ve NO, sirozdaki hepatik sinüzoidal mikrodolaşımda da önemli rol oynamaktadır (15,16). Siroz varlığında artmış oksidatif stres, inflamasyon ve alkol kullanımı, ET-1'in düzeyini ve etkinliğini artırmakta; NO düzeyini ise azaltmaktadır. Böylece hepatik mikrodolaşımda vasküler tonus artmakta ve sirotik pulmoner hipertansiyon (PHT)'un ciddi komplikasyonlarının sebebi olan hiperdinamik dolaşımın gelişim süreci başlamaktadır (17). Verilerimiz, sirozda görülen ED'nin hepatik mikrosirkülasyon ve gastrointestinal sistem düzeyinde sınırlı kalmayıp ciddi sistemik etkilere yol açabileceğini göstermektedir. Hepatik mikrodolaşımdaki durumun aksine splanknik ve sistemik dolaşımdaki hiperaktif endotel hücreleri, NO düzeyinde artışa sebep olur. Böylece splanknik dolaşımda vazodilatasyona neden olarak düşük sistemik vasküler direnç ve hipotansiyon ile tanımlı sirozdaki hiperdinamik dolaşım sendromunu tetikler. NO'nin göstermiş olduğu bu dual etkiye rağmen koroner arter düzeyinde ED saptanması, NO yolağından ziyade ET-1'in vazokonstriktif etkisinin sirozdaki sistemik ED'de ana belirleyici olabileceğini düşündürmüştür. Normal fizyolojik durumda ET-1, ET-B reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyona neden olurken shear stres, inflamasyon, hipoksi ve oksidatif stres varlığında ET-A reseptörleri aktif hale gelir ve sonuç olarak intrahepatik vasküler tonusta belirgin artışa neden olur (18). Sirozda renin-anjiyotensin-aldosteron sentezi artar. Anjiyotensin, NAD(P)H oksidazı stimüle ederek vasküler inflamasyonu uyarır. Sonuç olarak koroner arter düzeyinde ED gelişmesine yol açabilir (19,20). Kardiyovasküler hastalık açısından klasik risk faktörlerini taşımayan siroz hastalarımızda koroner arterler düzeyinde ED saptanması siroz hastalarında da kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından takibin gerekliliğine işaret edebilir. Hepatik dolaşımdaki NO düzeyinin artırılmasının, PHT tedavisinde faydalı olduğu yönünde kanıtlar vardır (21,22). Östrojen, simvastatin ve vitamin C tedavisi alan sirotik

Tablo 3. Üç grupta ortalama intima media kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması

Karaciğer nakilliler (n= 37)	Karaciğer sirozlular (n= 31)	Sağlıklı kontrol (n= 26)	p
0.76 ± 0.11	0.72 ± 0.1	0.7 ± 0.12	0.135

hastalarda portal basıncın azaldığı, intrahepatik kan akımının arttığı ve NO düzeyinin arttığı görülmüştür (23,24). Çalışmamızda sirozun koroner endoteliumu üzerindeki etkileri göz önüne alındığında sirozda ED'i engelleyecek yaklaşımların koroner arter hastalığını önlemeye katkısı olabileceğini düşünüyoruz. Child A ve Child B siroz evresinde olan hasta grubumuzda her iki grup arasında KAHR açısından fark saptanmamıştır. KAHR açısından daha kötü evrede olup sirotik kardiyomyopatinin eşlik edebileceği Child C grubu hastaların çalışma grubunda yer almaması siroz evresi-ED ilişkisinin net olarak saptanmamasına sebep olmuş olabilir.

Bulgularımız, KTx yapılmış olgularda KAHR'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını göstermiştir. Oflaz ve arkadaşları, nakil sonrası üremik ortamın bir süre sebat etmesinin böbrek nakli sonrası gelişen ED'e katkıda bulunabileceğini savunmuştur (25). Benzer şekilde KTx sonrası karaciğer yetersizliğinin metabolik etkilerinin bir süre sebat etmesi nakil grubunda ED'in düşük saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Jeanmart ve arkadaşları, böbrek nakli sonrası renal fonksiyonları stabil olanlarda lipid peroksidasyon ürünlerinde artış (malondialdehit düzeyinde azalma) ve antioksidan kapasitede azalma sonucunda (glutasyon peroksidaz düzeyinde azalma) NO düzeylerinin azalarak oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir (26). Lang ve arkadaşları, KTx sonrası NO inhalasyon ve L-Arginin tedavilerinin hepatik iskemi zeminindeki oksidatif stresi ve graft vaskülopatisi riskini azalttığını göstermiştir (27). Transplantasyon sonrası oksidatif stresi azaltacak önlemlerin alınmasıyla ED'in önlenmesi, uzun vadede ortaya çıkabilecek vasküler hasarı engelleyebilir. Moreno ve arkadaşları, böbrek nakillerinde gecikmiş graft disfonksiyonu, mikroalbuminüri ve CMV enfeksiyonu varlığında antioksidan kapasitenin azaldığını göstermiştir (26). Transplantasyonlu dört olgumuzda mikroalbuminüri dışında yukarıdaki risk faktörleri saptanmadı. Bir çalışmada karaciğer nakli sonrası kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının ve koroner arter hastalığı görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (21). Neal ve arkadaşları, karaciğer nakli sonrası hastaların %77'sinde hipertansiyon, %56'sında hiperkolesterolemi geliştiğini ve transplantasyonun ilk iki yılında VKİ'lerinde artış olduğunu bildirmiştir. Bu metabolik etkilerin ön planda immünsüpresif ilaçlara bağlı olduğu düşünülmüştür (21). Bizim çalışmamızda nakil grubunda %45.9 olguda hipertansiyon saptanırken lipid profili ve VKİ normal sınırlarda saptandı. Bu sonuç, KTx yapılmış grupta

saptanmış olan KAHR düşüklüğünün, immünsüpresif ilaçların metabolik yan etkilerinin dışındaki etki mekanizmalarıyla ED'e neden olduğunu düşündürmektedir.

Transplantasyon sonrası ED ile ilişkili çalışmaların çoğu böbrek ve kalp transplantasyonu uygulananlarda yapılmıştır. Bu çalışmalarda, transplantasyon sonrası endotel düzeyinde NO biyoyararlılığının azaldığı ve ET-1'in etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. Bu zeminde gelişen vazomotor instabilite, ED'in nedeni olarak öne sürülmüştür. Çalışmalar kalsinörin inhibitörü grubu immünsüpresif ajanların ED'e neden olduğunu göstermiştir (28,29).

Kalsinörin türevi ilaçlar, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve nefrotoksisite gibi komplikasyonlar dışında ek bazı mekanizmalarla da ED'e neden olurlar (30). Cy-A, süperoksit sentezini indükleyerek NO katabolizmasını artırır, kalmodulin inhibisyonu yaparak kalsiyum-kalmodulin bağımlı bir enzim olan NOS'u inhibe eder. Cy-A, fibrojenik sitokin TGF-B'nin salınımında artışa sebep olarak düz kaslarda vazokonstriksiyonu tetikler (26). İn vitro ve in vivo ortamda kalsinörin kullanımına bağlı olarak endotelin-mRNA transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir (31). Çalışmalar, diğer bir kalsinörin inhibitörü olan TAC'in, Cy-A'ya oranla daha az hipertansiyon, hiperlipidemi ve NO inhibisyonu yaptığını göstermiş olup bu bulgularla uyumlu olarak böbrek ve kalp nakillilerde TAC ile endotel fonksiyonlarının Cy-A'ya göre daha iyi korunduğunu göstermiştir (25,26,32). Moreno ve arkadaşları, TAC ve Cy-A kullanan böbrek nakli yapılmış hastalarda oksidatif stres yükünün benzer olduğunu ortaya koymuş olmasına rağmen farklı şiddette endotel hasarı geliştirmelerini ilaçların farklı etki mekanizmalarıyla açıklamışlardır (26).

Transplantasyon grubumuzda koroner arter hastalığı risk faktörleri benzer nakil serileriyle karşılaştırıldığında daha az saptanmıştır. Bu yüzden, diğer çalışmalarla paralel olarak KTx yapılmış hasta grubumuzda KAHR azalmasının ön planda kalsinörin inhibitöründen kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca transplantasyon yapılan hastalarımızda hipertansiyon ve GFR düşüklüğü tespit edilmiştir ve kalsinörin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. KTx grubumuzda, GFR düzeyleri normal sınırlardaydı ve antihipertansif ilaç kullanımıyla etkin kan basıncı kontrolü sağlanmıştı. Bundan dolayı GFR ve hipertansiyon varlığı ile ED arasında ilişki saptanmamış olabilir. Son yıllarda kalsinörin inhibitörleri MMF ile kombine edilerek dozu azaltılıp yan etkileri azaltılmaya çalışılmıştır. MMF, endotelial hücre migrasyonu, proliferasyonu, anjiyogenezi engellemekte

olup daha düşük oranda endotel hasarı yapmaktadır (30). Çalışmamızda farklı immünsüpresif kullananlar arasında (Cy-A, Cy-A + MMF, TAC + MMF, TAC) ED açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum farklı immünsüpresif kullanan nakil grubumuzun kendi içinde kan basıncı, lipid ve glukoz düzeyleri ile GFR açısından anlamlı fark göstermemesiyle açıklanabilir. Rouyer ve arkadaşları, brakiyal Doppler USG ile akım aracılı dilatasyon tayini yöntemiyle ortotopik karaciğer transplantasyonu sonrası TAC kullanan 8 hastayı ED açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırmıştır. Bu çalışmada TAC grubunda anlamlı ED saptanmamıştır. TAC'ın ED yapıcı etkilerinin Cy-A'a göre daha az olduğu bilinmesine rağmen bu sonuç şaşırtıcı olmuştur (33). Rouyer ve arkadaşları diğer çalışmalarda TAC ile ED saptanmasını, TAC'ın suprafizyolojik dozlarda kullanılmasıyla açıklamıştır (33,34). Ancak bu çalışmadaki olgu sayısının azlığı nedeniyle bu bulgunun güvenilir olmadığını ve ek çalışmalarla doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, Oflaz ve arkadaşlarının bulgularından farklı olarak immünsüpresif kullanım süresi ile ED'in şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (35). Mercanoğlu ve arkadaşları, renal transplantasyon sonrası ilk üç ayda ED'in daha belirgin olduğunu saptamışlardır (35). Araştırmacılar, bu durumu nakil sonrası erken dönemde sebat eden üremik ortamın ED'e eğilim yaratması ve kullanılmış olan yüksek immünsüpresif ilaç dozlarıyla açıklamıştır (35). KTx sonrası farklı immünsüpresif ilaç kullanımı ve ilaç kullanım süresinin endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İmmünsüpresif ajan kullananlarda Chlamydia, CMV, hepatit A ve herpes simpleks infeksiyonları gibi persistan infeksiyonların daha sık görülmesi nakilli hastalarda ED'in gelişmesine katkıda bulunabilir (36). Bizim hasta grubumuzda bu infeksiyonlar saptanmadığından ED üzerine olan etkilerini tartışmak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda sirozlu grup ile nakilli grup KAHR açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamız ED açısından bu iki grubu karşılaştıran ilk çalışmadır. Siroz ve transplantasyon sonrası gelişen ED'e ortak risk faktörü inflamasyondur. Ancak çalışmamızda inflamatuvar gösterge olan CRP açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. KTx yapılan sirozlu hastalarımızda KTx evveli ED araştırılmadığından sirozlu hastalarda KTx'in endotel fonksiyonları üzerindeki net etkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda ED belirlenmesi için kullanılan ikinci yöntem karotis İMK ölçümüydü. Koroner aterosklerozun erken evrelerinin tespitinde karotis İMK ölçümünün iyi bir gösterge olduğu vurgulanmış olup "American Heart Association (AHA)" tarafından 45 yaşından sonra koroner kalp hastalığı riskini değerlendirmede karotis arter İMK ölçümü önerilmektedir (37,38). Çalışmamızda İMK ölçümleri açısından gruplar arasında farklılık gözlenmezken KAHR açısından anlamlı farklı bulunmuştur. KAHR, damar çapı olarak karotis arterinden daha ufak kalibrede olan koroner arterlerdeki ED'i yansıtmaktadır. Bunun sonucu olarak KAHR, transplantasyon sonrası erken dönemde vasküler endotel hasarının saptanmasında daha hassas ve güvenilir bir yöntem olarak önerilebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda karaciğer sirozlu, KTx uygulanmış ve sağlıklı kontrol grubunda KAHR tayini ve karotis İMK ölçümü yöntemleriyle ED araştırılmıştır. KTx sonrası ve sirozda ED açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızın eksik yönü ED'in araştırmasının sadece görüntüleme yöntemleri (KAHR ve karotis İMK) ile tespit edilmiş olmasıdır. ED belirteci olan NO, endotelin-1, anjiyotensin-2 veya ADMA gibi parametrelerle KAHR sonuçlarının beraber değerlendirilmesi daha aydınlatıcı olacaktır. Vizzutti ve arkadaşları, kompanse sirozlularda artan ADMA düzeylerinin intrahepatik NO düzeyini azaltarak PHT'yi tetiklediğini bildirmiştir (39). NO ve ET-1'in sadece endotel kaynaklı olmadığı göz önüne alındığında sirozda ve transplantasyonda ED araştırılması için ADMA uygun bir biyobelirteç olabilir (39,40). Bu konuda yapılacak ek çalışmalar sonucunda elde edilecek sonuçların sirozlu ve KTx yapılmış olgularındaki ED'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi önleyerek koruyucu tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Iwakiri Y, Groszman RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46: 927-34.
2. Valentine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant "atheroma" transplantation 2003; 76: 891.
3. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Circulation* 1997; 96: 2069.
4. Nickel T, Schlichting CL, Weis M. Drugs modulating endothelial function after transplantation. *Transplantation* 2006; 82: S41-S46.

5. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004; 110: 2918-23.
6. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473-80.
7. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045-50.
8. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography: noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Heart Views* 2004; 5: 55-65.
9. Tok D, Gullu H, Erdogan D, Topcu S, Ciftci O, Yildirim I, et al. Impaired coronary flow reserve in hemodialysis patients: a transthoracic Doppler echocardiographic study. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: c200-6.
10. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, Teramoto K, Toyoda T, Sekine T, et al. Effect on coronary flow velocity reserve in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II type 1 receptor antagonist. *Am Heart J* 2006; 151: 798.e9-15.
11. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
12. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116: 77-165.
13. Rigo F, Richieri M, Pasanisi M, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 269-73.
14. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24: 1297-304.
15. Shah V, Wiest R, Garcia-Cardena G, Cadelina G, Groszmann RJ, Sessa WC. Hsp90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol* 1999; 277: 463-8.
16. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276: 1043-51.
17. Groszmann RJ, Loureiro-Silva M, Tsai MH. The biology of portal hypertension. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:679-97.
18. Cahil PA, Redmond EM, Sitzman JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Therapy* 2001; 89: 273-93.
19. Touyz RM, Schiffrin EL. Ang II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 34: 976-82.
20. Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: Benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 911-3.
21. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004 15; 77: 93-9.
22. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926-31.
23. Kitamura Y, Hayashi K. Imbalance between expression of endothelin receptors A and B in terminal liver cirrhosis due to hepatitis C viral infection: immunohistochemical study of autopsy cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e451-6.
24. Zafra C, Abalde JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garca-Pagan JC, et al. Simvastatin and estrogen enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 749-55.
25. Oflaz H, Pusuroglu H, Gencallac H, Demirel S, Bugra Z, Sever MS, et al. Endothelial function is more impaired in hemodialysis patients than renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003; 17: 528-33.
26. Jeanmart H, Malo O, Carrier M, Nickner C, Desjardins N, Perrault LP. Comparative study of cyclosporine and tacrolimus vs newer immunosuppressants mycophenolate mofetil and rapamycin on coronary endothelial function. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 990-8.
27. Lang JD Jr, Teng X, Chumley P, Crawford JH, Isbell TS, Chacko BK, et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation. *J Clin Invest* 2007; 117: 2583-91.
28. Pinney SP, Mancini D. Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 170.
29. Oflaz H, Turkmen A, Turgut F, Pamukcu B, Umman S, Ucar A, et al. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transplant International* 2006; 19: 333.
30. Nickel T, Christoph L, Schlichting, Weis M. Drugs modulating endothelial function after transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 41-6.
31. Charreau B, Coupel S, Goret F, Pourcel C, Souillou JP. Association of glucocorticoids and cyclosporin A or rapamycin prevents E-selectin and IL-8 expression during LPS- and TNF alpha-mediated endothelial cell activation. *Transplantation* 2000; 69: 945-53.

32. Ovuworie CA, Fox ER, Chow CM, Pascual M, Shih VE, Picard MH, et al. Vascular endothelial function in cyclosporine and tacrolimus treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 1385.
33. Rouver O, Talha S, Di Marco P, Ellero B, Doutreleau S, Diemunsch P. Lack of endothelial dysfunction in patients under tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Clinic Transplant* 2009; 28.
34. Can C, Erol A, Cinar M, Olukman M, Ulker S, Evinc A. Therapeutic concentrations of tacrolimus do not interfere with endothelial nitric oxide synthesis in rat thoracic aortas and coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 399.
35. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R, Kayacan SM, Bunyak B, Genchallac H, et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2003; 17: 212-6.
36. Haubytz M, Brunkhorst R. C reactive protein and chronic *Chlamydia pneumoniae* infection-long term predictors for cardiovascular disease and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 809.
37. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J* 2007; 83: 114-9.
38. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing group III. *Circulation* 2000; 101: E16-22.
39. Vizzutti F, Romanelli RG, Arena U, Rega L, Brogi M, Calabresi C, et al. ADMA correlates with portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 509-15.
40. Watschinger B, Sayegh M. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 151-5.

Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Programında Olan Hastalarda Tiroid Disfonksiyonu ve Hasta Ötiroid Sendromu Sıklığı

Frequencies of Thyroid Dysfunctions and Sick Euthyroid Syndrome in Patients on Hemodialysis or Peritoneal Dialysis Program

Doç. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK¹, Uzm. Dr. Metin KARADABAN¹, Uzm. Dr. Gülay ORTOĞLU², Uzm. Dr. Fatma Ülkü ADAM³, Doç. Dr. Tayyibe SALER¹

¹ Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adana

² Adana Çukurova Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adana

³ Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Adana

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında tiroid disfonksiyonu ve hasta ötiroid sendrom sıklığının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Retrospektif olarak planlanan çalışmaya 100 hemodiyaliz, 81 periton diyaliz hastası ve 102 kontrol (sağlıklı) olmak üzere toplam 283 birey dahil edildi. Tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, diyaliz tipi, diyaliz süresi, tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3, serbest T4) kaydedildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde MedCalc 12.5 (MedCalc Belgium) istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: TSH ve sT4 düzeyleri hemodiyaliz hastalarında daha düşük bulundu ($p < 0.001$, her biri için). Gruplar arasında hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroidi sıklığı bakımından fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0.751$, $p = 0.319$, $p = 0.796$, $p = 0.757$). Hasta ötiroid sendromu; hemodiyaliz grubunda 68 (%68), periton diyaliz grubunda 49 (%60.4), sağlıklı grupta ise 0 (%0) oranında bulundu. Hemodiyaliz grubunda hasta ötiroid sendrom sıklığının daha sık olduğu görüldü ($p = 0.014$).

Sonuç: Sistemik hastalıkların seyrinde tiroid hormonlarının hücre içine alımında, reseptörlere ve taşıyıcı proteinlere bağlanmasında bir takım değişiklikler olabilir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda gelişen üremik tablonun sistemik etkilerine bağlı olarak bu tür değişikliklerin olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid disfonksiyonu, hasta ötiroid sendromu, hemodiyaliz, periton diyalizi

SUMMARY

Introduction: In this study we aimed to investigate the frequencies of thyroid dysfunctions and sick euthyroid syndrome in patients who were undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis.

Materials and Methods: A total of 283 subjects were included in this retrospective study. The participants were divided into three groups, including a study group of 100 hemodialysis patients, a study group of 81 peritoneal dialysis patients and a control group of 102 healthy subjects. Age, sex, type and duration of dialysis and thyroid hormone levels (TSH, free T3, free T4) were recorded. MedCalc 12.5 (MedCalc Belgium) software program was used for statistical analyses.

Results: The serum levels of TSH and free T4 were lower in hemodialysis patients ($p < 0.001$, respectively). There were no statistical significant differences between the groups according to the frequencies of hyperthyroidism, hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism ($p > 0.05$, for each). Frequency of sick euthyroid syndrome was higher in hemodialysis patients ($p = 0.014$).

Conclusion: Abnormalities in thyroid hormone levels due to the some changes in binding and cellular uptake of thyroid hormones can be found in case of systemic diseases. It should not be forgotten that uremia due to the end stage renal disease may lead to changes in thyroid hormone levels in the absence of underlying thyroid disease.

Key Words: Thyroid dysfunction, sick euthyroid syndrome, hemodialysis, peritoneal dialysis

GİRİŞ

Tiroid fonksiyon bozuklukları sık olarak izlenmektedir. Hipotiroidi sıklığı erişkin kadınlarda %2, erişkin erkeklerde %0.1-0.2 civarındadır (1). Subklinik hipotiroidi prevalansı %1-10 arası değişmekle birlikte kadınlarda ve yaşlılarda daha sık olarak görülmektedir (2,3). Tirotoksikozun görülme sıklığı ise 1/2000 olup, yaşam boyu tüm insanların %1'ini etkilemektedir (4). Sistemik hastalıkların seyri sırasında tiroid hormonlarının hücre içine alımında, reseptörlere ve taşıyıcı proteinlere bağlanmasında bir takım değişiklikler olabilir. Bu durum tiroid bezinde bir hastalık olmadığı halde serum tiroid hormon düzeyinde farklılıklara sebep olabilir (hasta ötiroid sendromu) (5).

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'ndaki değişiklikler tiroid hormonlarının serum düzeylerini etkilediği görülmüştür (6,7). Nefron kaybı %50'yi aştığında ve GFR 80 mL/dakikanın altına inmeye başladığında serum T3 ve T4 düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır (8). Özellikle KBY ve diğer sistemik hastalıkların seyri sırasında periferik T4'ün T3'e dönüşümünde rol alan 5'deiyodinaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak serum T3 düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (9).

KBY'de meydana gelen tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler; tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısında zorluklara yol açtığı gibi yanlış tanımlara ve gereksiz tedavilere de neden olmaktadır. Bu çalışmada hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) programında olan hastalarda tiroid disfonksiyon ve hasta ötiroid sendrom sıklığının araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma; iç hastalıkları ve nefroloji kliniklerinde kayıtlı olup HD ve PD programında olan kişilerin dosyaları incelenerek yapıldı. Çalışmamız hastanemizin eğitim ve planlama koordinatörlüğünün 09.04.2013 tarih ve ANEAH.EK.2013/18 sayılı yazılı kararı ve 2008 yılında revize edilen Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü.

Çalışmaya 100 HD, 81 PD hastası ve 102 kontrol (sağlıklı) olmak üzere toplam 283 birey dahil edildi. Daha önceden bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar (santral nedenler de dahil), tiroid fonksiyon testlerine etki eden ilaç kullananlar, sistemik hastalığı olanlar, akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, gebe veya emzirenler çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, diyaliz tipi, diyaliz süresi, tiroid fonksiyon testleri [TSH, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4)] kaydedildi. TSH, sT3 ve sT4 Roche C-601 (Japonya) cihazı ve Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışılmaktaydı.

Klinik hipotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, serum sT3 ve/veya sT4'ün ise normal sınırların altında olması şeklinde tanımlandı. Klinik hipertiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması, sT3 ve/veya sT4'ün yüksek olması şeklinde tanımlandı. Subklinik hipotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, sT3 ve sT4'ün normal sınırlar içinde olması ve subklinik hipertiroidi ise serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması, sT3 ve sT4'un normal sınırlar içinde olması şeklinde tanımlandı. Hasta ötiroid sendromu; TSH normal iken sT3 değeri düşük

veya hem sT3 hem de sT4 değeri düşük olanlar hasta otiroid sendromu kabul edildi (10).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde MedCalc 12.5 (MedCalc Turkey) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Gruplar arasındaki sıklıkların ve demografik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında dağılım şekillerine göre Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında ise ANOVA testi veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki'den fazla grupların birbirinden farkını göstermede Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Tüm sonuçların değerlendirilmesinde ise $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

HD, PD ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla; 51.3 ± 16.4 , 46.0 ± 15.3 ve 47.6 ± 13.0 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.031$) (Tablo 1).

HD uygulanan grupta 42 (%42) erkek, 58 (%58) kadın, PD uygulanan grupta 39 (%48.1) erkek, 42 (%51.9) kadın ve kontrol olarak alınan grupta ise; 48 (%37.3) erkek, 64 (%62.7) kadın vardı. Cinsiyet olarak gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p = 0.333$) (Tablo 1).

Grupların TSH, sT3 ve sT4 düzeyine göre yapılan karşılaştırılmasında TSH düzeyi HD hastalarında daha düşük bulundu. TSH değeri HD, PD ve kontrol grubunda sırasıyla 1.78 ± 2.15 , 2.89 ± 3.37 , 2.01 ± 1.71 bulundu ($p < 0.001$). Benzer şekilde sT4 değeri HD hastalarında daha düşük ölçüldü (2.45 ± 0.56 , 2.48 ± 0.68 , 3.05 ± 0.68 , $p < 0.001$). Grupların sT3 değerleri ise sırasıyla HD, PD ve kontrol grubunda 2.45 ± 0.56 , 2.48 ± 0.68 , 3.05 ± 0.68 olarak ölçüldü. Gruplar

arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p = 0.154$) (Tablo 1).

Diyaliz sürelerine göre yapılan karşılaştırılmada HD hastalarının daha uzun süredir diyalize alındığı izlendi (5.3 ± 4.4 vs. 3.7 ± 2.6 , $p = 0.035$) (Tablo 2).

Diyaliz hastaları birbirleriyle karşılaştırıldığında HD ve PD hastaları arasında sT3 ve sT4 bakımından fark bulunmazken (sırasıyla $p = 0.074$, 0.713) TSH değeri HD hastalarında daha düşük bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 3'te gruplara göre tiroid disfonksiyonlarının dağılımı görülmektedir. HD grubunda; 1 hipertiroidi, 3 hipotiroidi, 4 subklinik hipertiroidi ve 2 subklinik hipotiroidi tespit edildi. PD grubunda; 2 hipertiroidi, 5 hipotiroidi, 3 subklinik hipertiroidi ve 3 subklinik hipotiroidi tespit edildi. Kontrol grubunda ise 2 hipertiroidi, 2 hipotiroidi, 6 subklinik hipertiroidi ve 3 subklinik hipotiroidi tespit edildi. Buna göre gruplar arasında hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroidi sıklığı bakımından fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0.751$, $p = 0.319$, $p = 0.796$, $p = 0.757$). Hasta otiroid sendromu açısından yapılan araştırmada; HD grubunda 68 (%68), PD grubunda 49 (%60.4), sağlıklı grupta ise 0 (%0) oranında bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 3). HD grubu ile PD grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında ise HD grubunda hasta otiroid sendrom sıklığının daha sık olduğu görüldü ($p = 0.014$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızda son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda tiroid disfonksiyonu sıklığını, bu hastalardaki tiroid fonksiyonu düzeylerini, HD ve PD uygulanan hastalardaki durumunu araştırdık.

Tiroid fonksiyon bozuklukları, altta yatan nedenlerle de ilişkili olarak genelde orta yaşlarda ve kadınlarda

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Hemodiyaliz (n= 100)	Periton diyalizi (n= 81)	Kontrol (n= 102)	p
Yaş (yıl)	51.3 ± 16.4	46 ± 15.3	47.6 ± 13	0.031
Cinsiyet (kadın)	58 (%58)	42 (%51.9)	64 (%62.7)	0.333
TSH (μ U/mL)	1.78 ± 2.15	2.89 ± 3.37	2.01 ± 1.71	< 0.001
sT3 (pg/mL)	2.45 ± 0.56	2.48 ± 0.68	3.05 ± 0.68	0.154
sT4 (ng/mL)	1.09 ± 0.22	1.19 ± 0.72	1.46 ± 0.35	< 0.001

Tablo 2. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının klinik ve demografik özellikleri

	Hemodiyaliz (n= 100)	Periton diyalizi (n= 81)	p
Yaş	51.3 ± 16.4	46 ± 15.3	0.025
Diyaliz süresi (yıl)	5.3 ± 4.4	3.7 ± 2.6	0.035
TSH (µIU/mL)	1.78 ± 2.15	2.89 ± 3.37	< 0.001
sT3 (pg/mL)	2.45 ± 0.56	2.48 ± 0.68	0.074
sT4 (ng/mL)	1.09 ± 0.22	1.19 ± 0.72	0.713

Tablo 3. Grupların tiroid disfonksiyonu ve hasta ötiroid sendrom sıklığı

	Hemodiyaliz (n= 100)	Periton diyalizi (n= 81)	Kontrol (n= 102)	p
Hipertiroid	1 (%1)	2 (%2.4)	2 (%1.96)	0.751
Hipotiroid	3 (%3)	5 (%6.1)	2 (%1.96)	0.319
Subklinik hipotiroid	2 (%2)	3 (%3.7)	3 (%2.9)	0.796
Subklinik hipertiroid	4 (%4)	3 (%3.7)	6 (%5.8)	0.757
Hasta ötiroid sendromu	68 (%68)	49 (%60.4)	0 (%0)	< 0.001

Tablo 4. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında tiroid disfonksiyonu ve hasta ötiroid sendrom sıklığı

	Hemodiyaliz (n= 100)	Periton diyalizi (n= 81)	p
Hipertiroid	1 (%1)	2 (%2.4)	0.881
Hipotiroid	3 (%3)	5 (%6.1)	0.517
Subklinik hipotiroid	2 (%2)	3 (%3.7)	0.811
Subklinik hipertiroid	4 (%4)	3 (%3.7)	0.776
Hasta ötiroid sendromu	68 (%68)	49 (%60.4)	0.014

daha sık görülür ve bu sıklık bazı durumlarda yaşla beraber artar (1,4). Çalışmamızda grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak fark bulunsada yaşların dağılım aralığı orta-ileri yaş aralığı olup tiroid fonksiyon bozuklukları açısından en uygun dönemdir. Ayrıca grupların cinsiyet dağılımı da benzer bulunmuştur. Türk Nefroloji Derneğinin verilerine göre ülkemizde HD ve PD tedavisi alan hastaların erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür (10). Çalışmamızda ise küçük bir oranla kadınlar daha fazla bulunmuştur. Bu durum genetik, bölgesel ve örneklem büyüklüğünün farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda HD tedavisi gören hastaların TSH, sT3 ve sT4 değerleri, PD tedavisi alan gruba ve sağlıklı gruba göre daha düşük bulundu. Böbreğin tiroid hormon metabolizmasında önemli bir role sahip olması nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğunda tiroid testlerinde de değişiklik görülmektedir (11). Son dönem böbrek yetersizliğinde en belirgin tiroid hormon değişikliği sT3 düşüklüğüdür (11,12). Çalışmamızda hem HD olan grupta hem de PD olan grupta sağlıklı bireylere göre karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşük sT3 düzeyi saptandı. Bu sonuç yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu (11-13).

Son dönem böbrek yetersizliğinde hastalık sürecinde beliren periferik hormon metabolizmasındaki değişim, tiroid hormon bağlayan proteinlerdeki bozukluklar, iyot metabolizmasındaki değişiklikler, sekonder hipertiroidizm, metabolik asidoz, diyalize bağlı komplikasyonlar, beslenme bozuklukları diğer sebepler olarak söylenebilir (5,14). PD ile HD hastaları arasında fark olması ise, PD hastalarının daha iyi şartlara sahip olmasına ve periton diyalizinin sistemik etkilerinin daha az olmasına, ayrıca bu hastaların daha iyi beslenebilmesine bağlanabilir. Ek olarak diyaliz hastalarında uygulanan heparinin de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (15,16). Verilerimize bakıldığında periton diyalizi olan hastaların daha genç olduğu, bu da onların hemodiyaliz hastalarına göre şartlarının kısmen de olsa iyi olduğuna işaret edebilir. Ayrıca yapılan bazı önceki çalışmalarda PD tiroid hormonlarını normale getirmede HD'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (17-19). Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda bulunan farklı sonuçlar hastaların o dönemdeki mevcut fiziki şartlarına, yaşam şekillerine, eşlik eden diğer hastalıklara, kullanmış oldukları ilaçlara ve diyalizin etki düzeyine bağlanabilir (12,20,21).

Çalışmamızda HD ve PD olan hastaların diyaliz sürelerine bakıldığında HD olan hastaların diyaliz sürelerinin daha fazla olduğu görüldü. PD'de hastaların sosyodemografik özelliklerinin önemli olduğu düşünüldüğünde (hastaların yeterli düzeyde bilgi sahibi olması, eğitim düzeyi, ekonomik durum, yaşam şekli) bölgemizdeki hasta popülasyonunun daha düşük sosyoekonomik düzeye sahiptir. Bu durumda kişiden kaynaklanan komplikasyon sıklığı arttığından PD hastaları erken dönemde HD tedavisine geçmektedir. Bu durum PD hastalarının daha kısa diyaliz süresine neden olduğu gibi HD hastalarının da sayısını artırmaktadır (22). Çalışmamızda HD ve PD tedavisi alan hastalarda tiroid disfonksiyon sıklığı (klinik ve subklinik) sağlıklı bireylerle eşit oranda bulundu. Çalışmamızda tiroid disfonksiyonlarının sadece klinik formları değil subklinik formları da araştırıldı. Araştırmamız bu özelliği ile literatürdeki diğer çalışmalardan farklı niteliktedir. Çalışmamızı destekler şekilde Kaptein ve arkadaşları son dönem böbrek yetersizliği hastalarında hipertiroidi sıklığını sağlıklı popülasyonla eşit oranda bulmuştur (12). Akay ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada son dönem böbrek yetersizliği hastalarında hipotiroidi sıklığını %5, hipertiroidi sıklığını ise %4 oranında saptamış olup bu oran bizim hastalarımızdaki oranla uyumluydu (23). Çalışmamızda dikkat çekici olarak, son dönem böbrek yetersizliği hastalarında TSH genelde normal düzeyde

beklenmesine karşın, subklinik hipertiroidi sıklığı klinik hipertiroididen daha sık gözlemlendi.

Araştırmamızın önemli sonuçlarından bir tanesi de hasta ötiroid sendromu sıklığıydı. HD ve PD diyalizi hastalarının önemli bir kısmında hasta ötiroid sendromu tespit edildi. HD hastalarındaki olgu sayısı ise PD hastalarına göre anlamlı düzeyde fazla idi.

Bu çalışmanın retrospektif olması önemli kısıtlılıklardan biriydi. Prospektif olarak planlanan bir çalışmada; hastaların erken dönem böbrek yetmezliği, prediyaliz ve diyaliz dönemlerindeki tiroid fonksiyon testlerine bakılarak böbrek yetersizliğinin tiroid fonksiyon testlerini ne ölçüde etkilediği daha net bir şekilde anlaşılabilirdi. Ayrıca daha büyük ölçekli ve çok merkezli bir çalışma ülkemizdeki bu tür hastalar hakkında daha iyi bilgi verebilirdi.

Sonuç olarak, sistemik hastalıkların seyrinde tiroid hormonlarının hücre içine alınımında, reseptörlere ve taşıyıcı proteinlere bağlanmasında bir takım değişiklikler olabilir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda gelişen üremik tablonun sistemik etkilerine bağlı olarak bu tür değişikliklerin olabileceği unutulmamalıdır. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda böbrek bozukluğu bir çok doku ve organda komplikasyona neden olmakta ayrıca kalp damar hastalıkları gibi bir çok hastalığın daha ileri seviyelere ulaşmasına sebep olmaktadır. Bu tür hastalarda kliniğe eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğu durumun daha da ağırlaşmasına, farklı komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. Hasta ötiroid sendromu dışındaki tiroid fonksiyon bozukluklarının son dönem böbrek yetersizlikli olgular da tespit edilip tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Mandel JS, Weetman PA. Disorders of The Thyroid Gland. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Lango DL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed.* USA: The McGraw-Hill Companies, 2015: 2283-308.
2. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 197-208.
3. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
4. Kim M, Ladenson P. Tiroid. In: Goldman L, Schafer AI (eds). *Cecil Medicine (Türkçe)*. 24. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2015: 1450-62.
5. Çömlekçi A, Gedik A. Ötiroid hasta sendromu. In: Özata M (ed). *Endokrinoloji metabolizma ve diyabet*. 2. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2011: 177-83.

6. Lim VS. Renal failure and thyroid function. *Int J Art Org* 1986; 9: 385-6.
7. Sennsael JJ, Verbeelen DL, Jonckheer NH. Thyroid disfunction in patients on regular hemodialysis evaluation of the stable intrathyroidal iodine pool, incidence of goiter and free thyroid hormon concentration. *Nephron* 1982; 41: 141-5.
8. DeSanto NG, Carella C, Fine RN, Leumann E, Fine S, Amato G, et al. Thyroid function in uremic children-studies at various stage of nephron loss and during treatment with hemodialysis and/or CAPD. *Nephron* 1985; 49: 56-62.
9. Lim VS, Flanigan J, Zavala D, Freeman RM. Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with CRF. *Kidney Int* 1985; 28: 541-9.
10. National Hemodialysis, Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2011.
11. Lim VS. Thyroid function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 1): S80-S4.
12. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocrin Rev* 1996; 17: 45-63.
13. Demirbaş B, Çakır B, Yalçın B, Yöner A, Karaahmetoğlu S. Kronik böbrek yetmezliği ve tiroid fonksiyonları. *Türkiye Tıp Dergisi* 1999; 6: 86-91.
14. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 657-72.
15. Liewendahl K, Tikanoja S, Mähönen H, Helenius T, Välimäki M, Tallgren LG. Concentrations of iodothyronins in serum of patients with chronic renal failure and other nonthyroidal illnesses: Role of free fatty acids. *Clin Chem* 1987; 33: 1382-6.
16. Munro SL, Lim CF, Hall JG, Barlow JW, Craik DJ, Topliss DJ, et al. Drug competition for thyroxine binding to transthyretin (Prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1141-7.
17. Spector AD, Davis PJ, Helderman H. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann of Int Medicine* 1976; 85: 724-30.
18. Semple CG, Beatal GH, Henderson IS, Thomson JA, Kennedy AC. Thyroid function and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1982; 32: 249-52.
19. Verger M, Cerger C, Hatt-Magnien D, Perrone F. Relationship between thyroid hormones and nutrition in chronic renal failure. *Nephron* 1987; 45: 211-5.
20. Şahin İ, Eminov L, Üstün Y, Mercan R, Koca D. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinik Dergisi* 2003; 23: 437-41.
21. Şen S, Altun DG, Çiftçi Ş. Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında izlenen tiroid fonksiyon testi ve tiroid morfolojisi değişiklikleri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2000; 3: 180-3.
22. Arık N, Dilek M. Kronik böbrek hastalığı. In: Yenicesu M (ed). *Nefroloji*. 2. baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş., 2008: 318-35.
23. Akay H, Altay M, Yılmaz FM, Tekeli N, Parpucu H, Öztürk H, et al. Diyaliz tipinin tiroid hormonları üzerine etkisi. *Haseki Tıp Bülteni* 2007; 4: 208-12.

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Hastalara Uygulanan Fiziksel Kısıtlayıcılarla İlgili Deneyimleri

Experiences of Intensive Care Nurses About the Physical Restraints for the Patients

Uzm. Hmş. Ayla DEMİRTAŞ, Doç. Dr. Hatice SÜTÇÜ ÇİÇEK, Doç. Dr. Ayla YAVA, Yrd. Doç. Dr. Berna EREN FİDANCI, Dr. Fatma İlknur ÇINAR, Prof. Dr. Nalan AKBAYRAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hemşirelik Yüksek Okulu, Ankara

ÖZET

Giriş: Bireyin vücuduna veya vücudunun bir parçasına bağlanan, birey tarafından kontrol edilemeyen ve kolayca çıkarılamayan, vücudunun normal pozisyonu dışında serbest hareket etmesini engelleyen cihaz, araç gereç veya malzemeye fiziksel kısıtlayıcı denir. Bu çalışma yoğun bakım hemşirelerinin, hastalara fiziksel kısıtlayıcı uygulanması ile ilgili deneyimlerinin incelenmesi amacıyla niteliksel olarak yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Bir eğitim ve araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde çalışan, amaçlı örneklem yöntemiyle seçilmiş, 41 hemşire çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak, derinlemesine görüşmeler sonucunda elde edilmiştir. Verilerin analizinde Colaizzi yöntemi kullanılmış; açık kodlama yapılarak, içerik analizi ile temalar ve kategoriler belirlenmiştir. Demografik veriler ile ilgili bulgular sayısal ve ortalamalarla ifade edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada, iki kategori ve bunların altında toplam dört tema belirlenmiştir. Bu kategorilerden ilki hemşirenin etik kaygılarıdır. Temaları; hemşirelerin hastalarla kurdukları empati nedeniyle stres yaşamaları ve hemşirelerin fiziksel kısıtlayıcı kullanımının fayda ve zararı konusundaki çelişkili duygu ve düşünceleridir. İkinci kategori hemşirelerin hasta yakınları ile etkileşimleridir. Temaları; fiziksel kısıtlayıcı kullanan hemşirelere karşı olumsuz tepkiler ile hemşire ve ailelerin çözüm konusundaki ortak noktalarıdır.

Sonuç: Çalışmamıza katılan yoğun bakım hemşirelerinin fiziksel kısıtlayıcıları; hastanın, çevrenin ve kendilerinin emniyeti, bakımın ve tedavinin devamının sağlanması amacıyla, istemeyerek uyguladıkları belirlenmiştir. Ancak uygulamada etik ikilemler ve ailelerin olumsuz tutumlarından etkilendikleri tespit edilmiştir. Yoğun bakımlarda ajite hastaların kontrolünde ve zorunlu durumlarda en güvenli fiziksel kısıtlayıcı yönteminin seçilmesi, hastanın sürekli gözetim altında tutulması ve sağlık ekibinin bütün üyelerinin sorumluluklarının belirtildiği ülke politikalarının oluşturulması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, fiziksel kısıtlayıcı, hemşirelik bakımı

SUMMARY

Introduction: Physical restraints are some kind of equipment, supplies, or materials that connected to an individual's body or part of the body, can not be controlled by the individual and can not be removed easily and prevents the free movement of the body. This qualitative research is planned phenomenological to define the feelings and experiences of intensive care nurses about the physical restraints for the patients.

Yazışma Adresi: Uzm. Hmş. Ayla DEMİRTAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hemşirelik Yüksek Okulu, Etlik-ANKARA
E-posta: ayserdemir@yahoo.com

Material and Methods: This study was carried out with 41 intensive care nurses, chosen by purposive sampling technique, working in 3rd level intensive care units in a research hospital in Ankara. Data were collected by in-depth interviews with semi structured interview forms. Colaizzi is used as a phenomenological analyzing method in the analysis of the data. Data is categorized by open coding and categories and sub themes are determined with content analysis. Demographic data is presented as mean and standard deviation.

Results: In the study 2 categories and 4 themes are identified. The first category is the ethical concerns of nurses. The themes of this category are stress experienced by the nurse because of empathizing with the patients, the dilemmatic feeling for benefits and harms of physical restraints usage. The second category is interaction between family and nurse. The themes are negative reactions to nurses who use physical restraints and midpoint of nurses and families for solution.

Conclusion: It is determined that the intensive care nurses who participated our study use physical restraints unwillingly to ensure safety for the patients, environment and themselves. They also use them to provide continually care. However the nurses are affected negatively by the attitudes of the families and ethical dilemmas. It is recommended to watch patients continuously and to choose the safest physical restraints in obliged situations to control agitated patients and to make some protocols all over the country that define the responsibility of the health professionals.

Key Words: Critical care, physical restraint, nursing care

GİRİŞ

Yoğun bakım hastalarında ajitasyon sıkça rapor edilen durumlardan birisidir. Ajitasyona neden olan en önemli problemlerden birisi de hastaların deliryum tablosuna girmesidir. Deliryum yoğun bakım hastalarında % 80-84 gibi yüksek oranlarda görülebilen, önemli ve yaygın bir sorundur. Bu durum bakım komplikasyonlarında artışa, bilişsel işlevlerde azalmaya ve hastanede kalış sürelerinde artışa neden olmaktadır (1,2). Bazı deliryumlu hastalar; halusinasyon nedeniyle korku yaşamak, kateterlerini çekmeye çalışmak, servis personeline vurmak, etrafında olan ve erişebileceği şeyleri ısırmak gibi, davranışsal ve bilişsel bozukluklar gösterebilirler (3). Bu durumda hastanın kendine zarar vermesini engellemek ve tedavinin aksamamasını önlemek için, çeşitli fiziksel ve kimyasal kısıtlayıcılar kullanılmaktadır. Bireyin vücuduna veya vücudunun bir parçasına bağlanan, birey tarafından kontrol edilemeyen ve kolayca çıkarılamayan, vücudunun normal pozisyonu dışında serbest hareket etmesini engelleyen cihaz, araç gereç veya malzemeye fiziksel kısıtlayıcı (FK), denilmektedir (4-7). Hastanın ajitasyonunu kontrol altına almak için uygulanan kısıtlayıcıların kullanım nedenleri aşağıda özetlenmiştir.

a. Personel ve organizasyonel kaynaklı nedenler:

Personel azlığını kompanse etmek, sağlık bakım çalışanları ve yönetimin sorumluluğunu azaltmak.

b. Sosyal durumdan kaynaklı nedenler:

Diğer hastaları ve personeli korumak, yaşlı bireyi korumak, yoğun bakım veya servis ortamında huzurun bozulmasını engellemek.

c. Tedavi kaynaklı nedenler:

Hastanın tedavisi ile ilgili tıbbi cihazlara zarar vermesini engellemek.

d. Hasta kaynaklı nedenler:

Hastanın güvenliğini sağlamak, ajitasyonunu kontrol altına almak, dav-

ranışlarının kontrolünü sağlamak, başı boş dolaşmasını önlemek, hastanın pozisyonunu ve dengesini sağlayamaması gibi durumlarda destek kaynakları sağlamaktır. Bu nedenler arasında en çok hasta kaynaklı durumlar ve hasta ajitasyonu nedeniyle FK'nin kullanıldığı belirtilmektedir (5,6,8,9).

FK kullanımıyla ilgili yakın ilgi ve gözlem artmış olup kısıtlayıcıların kullanım teknikleri, tekniklerin güvenliği ve etkisi hakkında tartışmalar yaygın olarak yapılmaktadır. Bu uygulamanın, hastaları potansiyel olarak suistimale açık bir hale getirdiği bile düşünülmektedir (5,10,11). Bu nedenlerle FK kullanılan hastaların beklenenin aksine, hemşirenin yoğun ilgisine ihtiyacı artmaktadır.

Demir'in belirttiği gibi The Hartford Courant'da kısıtlayıcı uygulanan hastalarla 10 yılın üstünde yapılan bir çalışmada 142 hastanın öldüğü, bunun %26'sının çocuk ve adölesan olduğu yayınlanmıştır. "Joint Comission on Accreditation of Health Care Organization (JCAHO)"ın 2004'te ve "Center for Medicare and Medicaid Services"ın 2002'de yayınladığı raporda FK kullanımı nedeniyle 1995 ile 2004 tarihleri arasında 113 kişi, Ağustos 1999 ile Mart 2002 tarihleri arasında ise 75 kişinin öldüğü belirtilmiştir. Böylece hemşireler arasında, FK'nin kullanımı ile ilgili tartışmalar ve yarar-zarar arasında ikilemlerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (7).

FK'lerin uygulanması hastanın ajitasyonunda artışa, duygusal olarak geri çekilmeye, çöküntüye, korku ve saygı kaybı gibi duygusal etkilere neden olabilmektedir. FK'lerin fiziksel etkilerinin; hareketsizliğe bağlı dolaşımın bozulması, ödem, siyanoz, nekroz, sinir hasarı, basınç ülserleri, kontraktürler, enfeksiyon, inkontinans, fonksiyonel yetersizlik, asfiksi ve kemik kırıkları gibi durumların olduğu belirtilmektedir (5,12).

Çocuklarda ise yüksek oranda yiyeceği reddetme gibi tepkilerin görülebileceğinden bahsedilmektedir. Genellikle fiziksel kısıtlayıcıların, psikiyatrik sorunlu adölesan ve çocuk hastada %20 ila %60 oranında kullanıldığı, yetişkinlerde ise %7 ila %17 arasında kullanıldığı belirtilmektedir (13,14). Çocuklarda korku, ceza ve ihmal edildiğini hissetmek, incinme duygusu, duygusal kontrolün kaybı, kızgınlık anksiyete, can sıkıntısı, kafa karışıklığı, utanma, mahcup olma, depresyon, küçük düşme, terk edilmişlik, yalnızlık, üzüntü, güçsüzlük, halusinasyon, umutsuzluk, itibar yoksunluğu gibi duygular görülebilmektedir. Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda veya adölesanda, ajitasyonun yönetiminde kullanılan FK'ler etik sorunları da beraberinde getirmektedir (7,15).

Sağlık ekibi üyeleri arasında hemşirenin, hastanın çevresel ve bireysel düzeninin sağlanmasında birincil sorumluluğu vardır. Fiziksel kısıtlamanın en çok bilinçsiz ve ajitasyonlu hastada uygulanması nedeniyle, hemşireler hastanın anksiyetesinde ve ajitasyonunun yönetiminde önemli rol almaktadırlar (12,16). FK kullanma kararını vermek sağlık personeli için zor olmakla beraber yasal olarak da dikkatli yapılması gereken bir uygulamadır. Hemşirelik yönetmeliğinde belirtilen hemşirenin görev, yetki ve sorumlulukları başlıklı 6. madde "e" bendinde "Tıbbi tanı ve tedavi girişimlerinin hasta üzerinde etkilerini izler, istenmeyen durumların oluşması halinde gerekli kayıtları tutarak hekime bildirir ve gerekli önlemleri alır" ifadesi ile hemşirenin FK kullanma sorumluluğunun sınırları yasal olarak da belirtilmektedir. FK kullanan hemşirenin etik ilkeler çerçevesinde hareket etme gerekliliği, aynı hemşirelik yönetmeliğinin "ı" bendinde "hizmet sunumunda, hizmetten faydalananların bireysel farklılıklarını kabul ederek, insan onurunu, mahremiyetini ve kültürel değerini azami ölçüde göz önünde bulundurur" cümlesi ile belirtilmiştir (17).

Dodds ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FK uygulanan 72 yaşındaki hastanın kendini aşağılanmış hissettiğini ifade ettiği belirtilmiştir (10). Bireyin kişisel bütünlüğünün bozulduğu ve özgüven kaybının yaşatıldığı kısıtlama kararının verilmesi ve uygulanması sağlık bakım üyeleri için de sıkıntı verici olduğu düşünülmektedir. Bu konuda hemşirelerin duygu ve deneyimlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışma FK kullanma konusunda sorumluluğa sahip olan hemşirelerin, FK uygulamasındaki deneyimlerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, yoğun bakımda görev yapan hemşirelerin hastalara uygulanan FK'lerle ilgili deneyimlerini belir-

lemek amacıyla, fenomenolojik yöntemin kullanıldığı niteliksel bir çalışmadır. Fenomonolojik araştırmalar, konunun bütün ile birleştirilmesi esasına dayanmakta olup yaşam deneyimi olarak belirli fenomenleri veya ortaya çıkan şeylerin görünüşünü tanımlamayı amaçlamaktadır. Genellikle fenomen hakkında belirli bilgiler temel alınarak çalışmaya dahil edilecek kişilerin belirlendiği amaçlı örneklem kullanılır. Amaçlı örneklemen mantığı ve gücü, derinlemesine çalışma olgularından seçilmiş kapsamlı bilgiler sağlamasıdır. Bilgiden zengin olgular, önemli olan temel konular hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlayabilir (18,19). Bu nedenle katılımcıları seçerken çalışma konusuna uygun, amaçlı olarak yoğun bakımlarında çalışan hemşireler seçilmiştir.

Bu araştırma, bir eğitim ve araştırma hastanesinin genel cerrahi, beyin cerrahisi, göğüs cerrahisi, koroner, kalp damar cerrahisi, yanık merkezi, nöroloji, anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitelerinde yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı yoğun bakım üniteleri üçüncü düzey ünitelerdir. Bu yoğun bakım üniteleri başında bir sorumlunun bulunduğu, yoğun bakım uzmanlarının sürekli olarak servis içerisinde hizmet verdiği, uzun süreli yapay solunumun tüm yöntemlerinin uygulanabildiği, 24 saat tüm radyoloji ve laboratuvar hizmetlerinin verilebildiği, gelişmiş cihazlarla donatılmış ileri monitörizasyon sağlanabilen servislerdir (20).

Çalışma, bu yoğun bakım ünitelerinde 24 saat hizmet veren hemşirelerle 01 Ocak 2011-01 Mart 2011 tarihleri arasında yapılmıştır. Yerel etik kuruldan (no: 170) araştırma için izin alınmıştır. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan 41 hemşireye çalışma hakkında bilgi verilerek onamları alınmıştır. Klinikteki görüşmeler iş yüklerinin en az olduğu saatlere göre planlanmıştır. Veri toplamak amacıyla yüz yüze derinlemesine görüşme tekniği kullanılmıştır.

Katılımcıların demografik özelliklerinin yanı sıra yarı yapılandırılmış sorulardan oluşan görüşme formu (EK1) kullanılarak veriler toplanmıştır. Görüşme formunun hazırlanmasında literatürün yanı sıra niteliksel araştırma konusunda uzman öğretim üyelerinin de görüşleri alınmıştır. Hemşirelerle görüşmeler özel bir odada, 30 ila 40 dakika sürmüş ve ses kayıt cihazı ile kaydedilmiştir. Görüşmelerin kayıt çözümlemeleri, araştırmacılar tarafından daha sonra yapılmıştır. Görüşme kayıtları çözümlenirken, her hemşireye bir kod numarası verilerek, hep aynı araştırmacı tarafından elektronik ortama kayıt edilmiştir. Veriler Colaizzi'nin fenomenolojik analiz yöntemi ile değerlendirilmiştir (21) (Ek 2). Bu yön-

temde, bütün araştırmacıların katılımı ile veriler açık kodlama yapılarak kategorilere ayrılmış ve altındaki temalar belirlenmiştir. Demografik veriler ile ilgili bulgular ise sayısal ve yüzdelik oranlarla ifade edilmiştir.

BULGULAR

Hemşirelerin yaş ortalaması 28.12 ± 6.56 yıl (23-43), toplam çalışma yılı ortalaması 6.78 ± 8.55 (1-25), yoğun bakımda çalışma yılı ortalaması 3.85 ± 4.74 (1-16) olup, 28'i ön lisans, 11'i lisans ve 2'si yüksek lisans mezunudur.

Derinlemesine görüşmelerin analizinden sonra elde edilen kategori ve temalar Tablo 1'de görülmektedir. Bu kategori ve temaları aşağıdaki şekilde açıklayabiliriz. İki kategori ve her birinin altında ikişer olmak üzere dört tema belirlenmiştir (Tablo 1).

1. Hemşirelerin Etik Kaygıları

a. Hemşirelerin hastalara empatik yaklaşımları nedeniyle stres yaşamaları: Hemşirelerin FK kullanımını isteksiz olarak yaptıklarını, görüşmelerde etik kaygıları nedeniyle en son tercih ettiklerini, empati yaparak kendilerinin aynı konumda olmak istemediklerini, onlar için üzüldükleri ve pişman olduklarını, ancak başka seçenekleri olmadığı için uyguladıklarını ifade etmişlerdir. Bazı hemşirelerin ise FK uygulamasına tamamen karşı olduğu için, zorunlu kaldığında arkadaşlarına uygulamayı yaptırdıkları görülmüştür.

b. Hemşirelerin FK kullanımının fayda ve zararı konusundaki çelişkili duygu ve düşünceleri: Hemşireler ajite, kateterini çıkaran, tedavi ve bakımı engelleyen hastalarla baş edebilmek için, özellikle de yalnız kaldıkları zamanlarda, istemeyerek FK uyguladıklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca FK kullanmak zorunda kaldıklarında huzursuzluk yaşadıkları ve çalışma arkadaşlarına kötü davrandıklarını ve onlarla sorun yaşadıklarını belirtmişlerdir. FK olarak; yatak parmaklıklarının kaldırılması, gazlı bezin içine çocuk bezi, pamuk, kapama konularak yapılan materyaller veya hazır olarak satılan özel yapılmış materyallerle el ve/veya ayak bileklerinin bağlanması, yatak çarşafı ile bel veya göğüsten hastanın bağlanması gibi yöntemleri kullandıklarını söylemişlerdir.

Ancak hastayı kendisine ve çevreye zarar vermekten korumaya çalışırken, FK'nin neden olduğu fiziksel ve psikolojik zararlar nedeniyle çelişkili duygu durumları ile mücadele etmek zorunda kaldıkları ve stres yaşadıkları görülmüştür.

2. Hemşirelerin Hasta Yakınları ile İletişimi

a. Fiziksel kısıtlayıcı kullanan hemşirelerin aldığı olumsuz tepkiler: Hemşireler, yoğun bakımda yatan hastaların yakınlarının özellikle de sosyokültürel düzeyi yüksek olanların, hastalarına fiziksel kısıtlayıcı uygulandığını gördüklerinde hemşireye tepki gösterip suçlayıcı ve uygulamaya karşı çıkan tavırlar içine girdiklerini ifade etmişlerdir. Hasta yakınlarının bu tavırları, zaten FK kullanmak istemeyen hemşirelerde üzüntüye ve strese neden olduğu belirlenmiştir.

b. Hemşire ve ailelerin çözüm konusundaki ortak noktaları: Hemşireler, FK kullanımına karşı çıkan hasta yakınlarının, hastanın tedavi ve bakımı engelleyici, kendilerine zarar verebilecek davranışlarını gördükten ve yeterli açıklama yapıldıktan sonra, FK uygulamasının yapılmasını isteyerek kendileri ile ortak tavır sergilediklerini ifade etmişlerdir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada; yoğun bakım hemşirelerinin, hastaların kendilerine ve çevreye zarar vermelerini, tıbbi uygulamaları ve bakımı kesintiye uğratmalarını engellemek için istemeyerek de olsa FK uyguladıkları belirlenmiştir. FK uygulanmasının hem hastaya fiziksel ve psikolojik zarar verdiği, hem de hemşirede suçluluk, pişmanlık ve üzüntü hisleri yaşattığı, aynı zamanda etik olarak rahatsızlığa ve hasta yakınları ile çatışmaya neden olduğu görülmüştür.

Yoğun bakımlardaki kritik hastalar ağrı, ilaçların yan etkileri, sıvı elektrolit dengesizliği, psikolojik veya çevresel etkenler nedeniyle anksiyete, ajitasyon ve deliryum yaşayabilirler. Hastalar bu durumdayken planlanmamış şekilde tüplerini çıkarmak gibi davranışlarla bakımı ve tedaviyi kesintiye uğratabilir, yataktan kalkmaya çalışabilir ya da çevredeki insanlara zarar verebilirler. Sonuçta da hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ve komplikasyon gelişme olasılığı artabilir (4-6,12).

Çalışmada oluşturulan ilk kategori uygulamadan doğabilecek etik kaygılardır. Tektaş'a göre bir sağlık bakım girişiminin başarılı olması için iki testten geçirilmesi gerekmektedir. Bunlardan ilki etkili olup olmadığı, diğeri ise kabul edilir olup olmadığıdır (22). Çalışmadaki görüşmelerden hemşirelerin uyguladıkları FK'lerin etkili olduğu bilgisi elde edilmiştir. Ancak kabul edilebilirlik konusunda sıkıntı yaşandığı görülmektedir. Etik ikilemlerin de daha çok bu noktada çıktığı belirlenmiştir.

Tablo 1. Fiziksel kısıtlayıcı kullanımına ilişkin verilerin analizinden elde edilen kategori ve temalar*

Kategoriler	Temalar
1. Hemşirelerin etik kaygıları	a. Hemşirelerin, hastalara empatik yaklaşımları nedeniyle stres yaşamaları <i>"Yapılacak başka bir şey olmadığı zaman kısıtlayıcı kullanım. Onların gözüyle kendime bakarım, sonra pişman olurum, onlar için üzülür çıkarırım. Ama çoğunlukla tekrar kullanmak zorunda kalıyorum."</i> <i>"Ben fiziksel kısıtlayıcı kullanmaya karşıyım. Hastanın psikolojisini bozuyor, kötü etkiliyor, etik olmadığını da biliyorum. Ben olsam öyle bağlanmak istemezdim. Yapmak zorunda kalırsam arkadaşima yaptırıyorum."</i> b. Hemşirelerin fiziksel kısıtlayıcı kullanımının fayda ve zararı konusundaki çelişkili duygu ve düşünceleri <i>"Kateterleri ve hastayı güvence altına alıyoruz. Ama özellikle kollarından bağladiysak ödem oluyor, moranıyor."</i> <i>"Hasta kendini yataktan atmaya çalışıyor. Özellikle güçlü genç hastalara benim gücüm yetmiyor. Mecburen bağlıyorum. Ancak hastanın kollarında bacaklarında kızarıklıklar, sürtünmeye bağlı aşınmalar, morarma olabiliyor. Hastaların ajitasyonu özellikle geceleri artıyor, tek başıma kontrol altına alamıyorum. Ben de hastayı bağlamak istemem ama mecburum."</i> <i>"Onları tespit etmek kesinlikle yararlı yoksa damar yolunu çekip atıyor, kateterini çıkarıyorlar... Ama bazen bağlanan yerlerde ödem, kızarıklık olabiliyor. Ne yapalım? Bende istemem ama (suskunluk)".</i> <i>"Özellikle postop dönemde hasta sürekli hareket ettiği için sondasına serumuna zarar veriyor. Ben de tespit ediyorum, ama o bağlıyken huzursuz oluyorum."</i> <i>"Ben ajite hastayı bağladığımda çok sinirli oluyorum, o zaman çalışma arkadaşlarıma ters cevaplar verebiliyorum, hastanın bileği zarar görecektir diye korkuyorum. Zaten bağlamak istemiyorum."</i>
2. Fiziksel kısıtlayıcı kullanan hemşirelerin aldığı olumsuz tepkiler	a. Hemşirelerin hasta yakınları ile iletişimi <i>"Aileler dışardan bakınca hastalarını bağlanmış görüp bizi kötü ve acımasız olarak değerlendirebiliyorlar. Hastama ne yapıyorsunuz? Buna gerek yok diye kızıyorlar."</i> <i>"Bir gün önce iyi olan hastanın bir gün sonra bilinci kapanabiliyor. O zaman da hasta yakınları Ne oldu da hastamı bağlıyorsunuz? Daha dün böyle değildi. Ne yaptınız hastama? diye bize bağırabiliyorlar."</i> <i>"Öyle hasta yakınları var ki, kendisi iyi eğitilmiş, doktor, mühendis, müdür falan anlatsanız da anlamıyorlar. Onlar bize karşı daha tepkili hemen şikayet ediyorlar."</i> b. Hemşire ve ailelerin çözüm konusundaki ortak noktaları <i>"Aileler bazen bize tepki verebiliyorlar. Hastanın durumunu açıklarsanız da anlamıyorlar. Ancak onlar yanındayken sondasını ya da intravenöz kateterini çıkarınca, yataktan kendini atmaya çalışınca, hemşire hanım bizim hastayı bağlar mısınız diyorlar."</i> <i>"Hasta yakını fiziksel kısıtlayıcı uygulamasına karşı çıkarsa kullanmıyoruz. Hasta bakımına onları da katıyoruz. Sonra zaten onlar da kabul ediyorlar, haklı olduğumuzu söylüyorlar."</i>

* Hemşirelerin temalara ilişkin ifadeleri *italik* olarak yazılmıştır.

FK kullanımı uygulayıcının otonomisine bağlı olup, hem uygulayıcı hem de uygulanan bireylerde psikolojik ve fizyolojik zarar vermesi, etik açıdan tartışma yaratmaktadır. Ancak bu yöntem ne kadar eleştirilse de geçmişten günümüze devam etmektedir (22). Uygulamayı yapan ve birinci öncelikle sorumluluğu

olan sağlık personeli hemşiredir. Çalışmamızda da hemşirelerin uygulamayı yaparken etik ikilemler yaşadığı belirlenmiştir. Bu ikilemlerle uygulamayı yapmanın hemşirede stres yarattığı ve çalışmasının diğer yönlerine stresinin yansıdığı görülmüştür. Özellikle ekip üyelerine karşı olumsuz tavırlar sergiledikleri ifade edil-

miştir. Eşer ve Hakverdioğlu'nun yaptığı bir çalışmada, hemşirelerin %50'sinin hastayı bağlamak zorunda kaldığı için üzüldüğü, %25'inin ise hastayı bağladığı için kendini suçlu hissettiği sonucu, uygulayıcı hemşirelerin stresini yansıtmaları açısından bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Hemşirelerin etik ilkelerden zarar vermeme, yararlılık ve özerkliğe saygı ilkesi doğrultusunda çalışması gerektiği vurgulanmıştır (11,16).

Aile ve hasta ile daha çok birlikte olmaları nedeniyle etik sorunları ilk tanımlayan ve ele alan sağlık personelinin hemşire olduğu bilinmektedir. FK uygulamasının hastanın otonomisini kısıtlayacağı, onurunu zedeleyip, fiziksel zarara yol açabileceğini düşünen hemşirenin, etik ikileme yaşayabileceği belirtilmiştir (5,11,15). Bu çalışmada da hemşirelerin etik ikilemler yaşadığı, FK uygulamasının yararının mı yoksa zararının mı daha fazla olduğu konusunda kararsız oldukları belirtilmiştir. Tüm bu ikilemlerin yaşanmasının hemşirede stres ve üzüntüye neden olduğu anlaşılmıştır.

Çalışmamıza katılan hemşireler FK olarak çoğunlukla yatak parmaklıkları, gazlı bez, bebek bezi veya pamuk ile desteklenmiş gazlı bez ve yatak çarşafı kullandıklarını söylemişlerdir. Literatürde benzer şekilde FK olarak sıklıkla iki taraflı yatak parmaklığı, sandalye ve yatak kemerleri, el ve/veya ayak bileğinden karyolaya bağlama, göğüs ve bel bölgesinden karyolaya bağlamaya yarayan kumaş parçaları ya da hazır materyallerin kullanıldığı belirtilmiştir (4,23). Ayrıca çalışmada hemşirelerin FK kullanan hastaların yerine kendilerini koyarak uygulamayı yaptıkları ve kendilerine böyle bir uygulamanın yapılmasını istemediklerini belirtmişlerdir. Bu durumun hemşireyi kendi düşünceleri ile çelişir hale getirdiği görülmüştür. Bonner'in FK uygulayan hemşirelerle yaptığı niteliksel bir çalışmada, hemşirelerin "bunu yapmayı sevmiyorum, onunla baş etmenin başka yolu olsaydı daha iyi olurdu, bu son çaredir" sözleri ile belirtilen duyguları, bizim çalışmamızla benzer özellikler göstermektedir (24).

İkinci kategori kısıtlayıcılar bağlamında "hemşirelerin hasta yakınları ile iletişimi"dir. Sağlık personeli ve aile etkileşimi, hastanenin bütün birimlerinde önemle ele alınması gereken konulardan olmasının yanında, yoğun bakım gibi kritik hastaların bulunduğu yerlerde ayrı bir öneme ve özelliğe sahiptir. Yoğun bakımda hastaları olan aileler, hastalarının durumu ile nasıl başa çıkacağını bilmiyorsa, bazen kargaşaya sebep olabilmektedirler. Onlar tedavi ve bakımları ile uğraşırken hastalarını korumaya çalıştıkları, bu durumla mücadele ederken aslında çok kırılgan olabilecekleri de düşünülmektedir (25,26).

Yoğun bakımlarda, kritik hastaların tüm temel ve karmaşık ihtiyaçlarının karşılanması hemşireye aittir. Fiziksel sınırlama hasta için sert bir müdahaledir (16). FK'lerin hastaları potansiyel olarak suistimale açık bir duruma getirdiği görüşü de mevcuttur (11,27). Bu nedenle hasta yakınları, savunmasız yatan hastalarını koruma içgüdüğü ile hareket ederek, hemşirelere öfkeli ve kötü davranışlar sergileyebilirler. Bu durum, onların hastaları ile ilgili daha fazla bilgi almaya ihtiyaçları olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada, hakaret ve şikayet etme davranışı gösteren hasta yakınlarına bilgi vererek sorunu çözmeye çalışan hemşirelerin yanı sıra kızgın ve kırgın olan hemşirelerin de olduğu tespit edilmiştir. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hemşireler FK uyguladıktan sonra kendilerini suçlu ve ailesinin önünde kötü hissetmesine ilişkin tutumlarının olumsuz olduğu, çoğunluğunun bu duyguları hissetmediği bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise, aksine hemşirelerin hem aileye hem de kendilerine karşı olumsuz duygu ve stres yaşadıkları belirtilmiştir. Hemşirelerin çoğunun, FK kullandıktan sonra empati yaptıkları, uygulamak istemedikleri, hatta uygulamayı arkadaşına yaptırdığı, sık sık FK'yi çıkardığı, kontrol ettiği ama tekrar uyguladığı ifade edilmiştir.

FK kullanılan hastaların ailelerinin sıklıkla ilk önce şok, sonra anksiyete, öfke, suçluluk, çaresizlik ve korku yaşayabileceği bilinmektedir. Eğer hasta yakınları etkili bir şekilde bu tepkilerle baş edemezse, ailenin normal fonksiyonları bozulabilir (25). Hemşireler bütüncül hasta bakımının sürdürülebilmesi için ailelerle olumlu iletişim geliştirip, bilgilendirip desteklemelidirler. Bu çalışmada da hemşirelerin, uzlaşmanın yolu olarak hasta yakınlarını bakıma kattıkları ve bundan da olumlu sonuçlar elde ettikleri görülmüştür.

Çalışmamızda özellikle gece tek başına nöbet tutan hemşirelerin, yalnız kaldıklarında daha fazla FK kullanmak zorunda kaldıkları tespit edilmiştir. Demir'in pediatrik hastalarda FK kullanımı ile ilgili yaptığı araştırmada, hemşirelerin %66.9'unun hemşire eksikliği nedeniyle FK kullandıkları bildirilmiştir (7). Evans'ın yaptığı sistematik incelemede ise FK uygulama sebeplerinin başında hemşire sayısının azlığı gösterilmiştir (6). Yoğun bakım ünitelerinde hasta güvenliğinin sağlanabilmesi için Avrupa Yoğun Bakım Derneğinin 1997 yılında üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerinde hasta başına bir hemşirenin çalışması gerektiği yönünde önerisi bulunmaktadır (28). Bu çalışma üçüncü düzey yoğun bakımlarda yapılmıştır. Ancak bir hemşireye bir hastadan fazla düşmesi nedeniyle hasta güvenliğinde

Ek 1. Fiziksel kısıtlayıcı kullanan hemşirelere yönelik yapılandırılmış soru formu

1. Fiziksel kısıtlayıcı kullandığınız hastalarla deneyimleriniz nelerdir?
2. Fiziksel kısıtlayıcı olarak hangi malzeme veya yöntemleri kullanıyorsunuz?
3. Fiziksel kısıtlayıcı kullanmanın olumlu sonuçları nelerdir?
4. Fiziksel kısıtlayıcı kullanmanın olumsuz sonuçları nelerdir?

Ek 2. Colaizzi'nin fenomenolojik veri analizi basamakları

1. Bütün katılımcıların çalışılan konu (fenomen) hakkındaki ifadelerinin okunması
2. Konuyla ilgili olan önemli ifadelerin belirlenmesi
3. Önemli ifadelerin anlamlarına göre gruplandırılması
4. Anlamların temalar halinde organize edilmesi ve bu temaların gruplandırılması ve sonuçta tema kategorilerlerinin oluşturulması
5. Bu sonuçların zengin ve kapsamlı yaşam deneyimleri ile birleştirilmesi
6. Konunun temel yapısının formüle edilmesi
7. Geçerliliği kontrol etmek için katılımcıların deneyimleri ile araştırmacıların tanımlamalarının karşılaştırılması. Gerekli ise araştırmacıların ifadelerinin katılımcıların deneyimlerine uygun olarak değiştirilmesi

sorun yaşanabileceği öngörülebilir. Hemşire sayısı istendik düzeye gelmediği sürece FK kullanma zorunluluğunun devam edeceği tahmin edilmektedir.

Möhlere ve arkadaşlarının yaptığı geriatrik hastalarda FK kullanımı konulu inceleme çalışmasında FK yerine yeni bir uygulama rapor edilmediği, FK kullanımını azaltıcı kaliteli bir çalışma bulunmadığı bildirilmiştir (4). Benzer çalışma sonuçlarına göre çalışmamızdaki hemşirelerin bahsettiği gibi, FK uygulaması istemeden yapılmak zorunda kalmaktadır. Ancak hemşirelerin, FK'lerin faydaları ve risklerini dengelemeleri ve hasta yakınları ile iyi bir iletişim içinde olmaları önerilmektedir (16).

SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamıza katılan yoğun bakım hemşirelerinin fiziksel kısıtlayıcıları hastanın, çevrenin ve kendilerinin emniyeti, bakım ve tedavinin devamını sağlamak amacıyla, istemeyerek uyguladıkları belirlenmiştir. Aynı zamanda uygulamada etik ikilemlerden ve ailelerin olumsuz tutumlarından etkilendikleri tespit edilmiştir. FK, uygulanan kişide fiziksel ve psikolojik sorunlara, uygulayanlarda da strese neden olduğundan, hasta yararına ve son çare olarak yapıldığı tespit edilmiştir. Yoğun bakımlarda hastalara gerekli durumlarda son çözüm olarak FK kullanılması, zorunda olunan durumlarda en güvenli yöntemlerin seçilmesi, hastanın mutlaka sürekli gözlem altında olması ve hasta yakınlarının bilgilendirilmesi önerilmektedir.

Sınırlılıklar

Bu çalışmada elde edilen bilgiler çalışma yapılan grubun deneyimleri ile sınırlı olup niteliksel çalışmanın doğası gereği genellenememektedir.

KAYNAKLAR

1. Woien H, Balsliemke S, Stubhaug A. The incidence of delirium in Norwegian intensive care unit; deep sedation makes assesment difficult. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 294-302. doi: 10.1111/J. 1399-6576.2012.02793.x.
2. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Prac Res Clin Anaesthesiol* 2012; 26: 277-87.
3. Arioğul S. Deliryum. Arioğul S (ed.) *Geriatrı ve Gerontoloji*. 1. baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2006: 361-9.
4. Möhlere R, Richter T, Köpke S, Meyer G. Interventions for preventing and reducing the use of physical restraints in long-term geriatric care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art.No.:CD007546. DOI: 10.1002/14651858.CD007546.pub2.
5. Hofso K, Coyer FM. Chemical and physical restraints in the management of mechanically ventilated patients in the ICU : A patient perspective. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23: 316-22.
6. Evans D, Fitzgerald M. Reason for physicall restraining patient and residents: a systematic review and content analysis. *Int J Nurs Stud* 2002; 39: 735-43.

7. Demir A. The use of physical restraints on children: practices and attitudes of paediatric nurses in Turkey. *Int Nurs Rev* 2007; 367-74.
8. Sailas EES, Fenton M. Seclusion and restraint for people with serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001163. DOI:0.1002/14651858.CD001163.
9. Kaya H, Aşti T, Acaroğlu R, Erol S, Savcı C. Hemşirelerin fiziksel tespit edici kullanımına ilişkin bilgi tutum ve uygulamaları. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2008; 1: 22-9.
10. Dodds S. Exercising restraint: autonomy, welfare and elderly patients. *J Med Ethics* 1996; 22: 160-3.
11. Eşer İ, Hakverdioğlu G. Fiziksel tespit uygulamaya karar verme. *CÜ Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2006; 10: 37-42.
12. Özdemir L, Karabulut E. Nurse education regarding agitated patients and its effects on clinical practice. *Contemp Nurse* 2009; 34: 119-28.
13. Troutman B, Myers K, Borchardt C, Kowalski R, Bubrick J. Case Study: When restraints are the least restrictive alternative for managing aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 554-8.
14. Evans D, Wood J, Lambert L. A review of physical restraint minimization in the acute and residential care settings. *J Adv Nurs* 2002; 40: 616-25.
15. Maccioli GA, Dorman T, Brown BR, Mazuski JE, McLean BA, Kusaj JM, et al. Clinical practice guidelines for the maintenance of patient physical safety in the intensive care unit: Use of restraining therapies-American college of critical care medicine task force 2001-2002. *Crit Care Med* 2003; 31: 2665-76.
16. Bray K, Hill K, Robson W, Leaver G, Walker N, O'Leary M, et al. British Association of critical care nurses position statement on the use of restraint in adult critical care units. *Nurs Crit Care* 2004; 9: 199-212.
17. Hemşirelik yönetmeliği. 8 Mart 2010, Resmi Gazete sayı: 27515.
18. Boyce C, Neale P. Conducting in depth Interviews; A guide for designing and conducting in-depth interviews for evaluation input, Monitoring and evaluation-2. Watertown Massachusetts USA: Pathfinder International Tool Series 2006: 3-12.
19. Polit DF, Beck CT. *Essentials of nursing research, qualitative designs and approaches*. 7th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer/tealth/Lippincott Williams® Wilkins, 2010: 258-83.
20. Akpir K. Yoğun bakım temel ilkeleri. Tüzüner F (ed). *Anestezi yoğun bakım Ağı. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitap Evi*, 2010: 1199-209.
21. Drury J. *Impeded nursing care: nurses' lived experiences (Thesis)*. Australia: this thesis is presented as part of the requirements for the award of the degree of master of science (School of Nursing) of the Curtin University of Technology; 2001.
22. Tekkaş K, Bilgin H. Psikiyatri servislerinde kullanılan profesyonel kontrol yöntemleri: Kullanım nedenleri, türleri, uluslar arası uygulamalar ve algılamalar. *Türk Psikiyatri Derg* 2010; 3: 235-42.
23. Hakverdioğlu G, Demir A, Ulusoy FM. Yoğun bakım hemşirelerinin fiziksel kısıtlamaya ilişkin bilgilerinin değerlendirilmesi. *J Med Sci* 2006; 26: 634-41.
24. Bonner G, Lowe T, Rawcliffe D, Wellman N. Trauma for all: a pilot study of the subjective experience of physical restraint for mental health inpatients and staff in the UK. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2002;9:465-73.
25. El Masri MM, Wasylyshyn SM. Nurses' roles with families: Perception of ICU Nurses. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23: 43-50.
26. Agard AS, Harder I. Relatives' experiences in intensive care-finding a place in a world of uncertainty. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23: 170-7.
27. Çobanoğlu N, Algier L. A qualitative analysis of ethical problems experienced by physicians and nurses in intensive care units in Turkey. *Nurs Ethics* 2004; 11: 445-58.
28. Badır A. Yoğun bakımda hasta güvenliği: enfeksiyon kontrolü. 13. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı. 2011: 298.

Retroperitoneal Maligniteyi Taklit Eden Kronik Spontan Retroperitoneal Hematom

Spontaneous Retroperitoneal Retroperitoneal Hematoma Mimicking Chronic

Uzm. Dr. Mehmet İLHAN¹, Uzm. Dr. Ali Fuat Kaan GÖK¹, Uzm. Dr. Enver ÖZKURT¹,
Uzm. Dr. Murat KÖSE², Uzm. Dr. Cemalettin ERTEKİN¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Acil Cerrahi, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Primer retroperitoneal kitleler nadir görülmekle birlikte %70-80'i malign karakterdedir. Spontan retroperitoneal hematoma ise tanı konması zor bir durum olup travma ve iatrojenik bir duruma bağlı olmadan gelişen, retroperitoneal alana olan kanamalar şeklinde tanımlanmaktadır. Kronik spontan retroperitoneal hematoma olgularımızda belirsiz klinik nedeniyle tanı geç konabilmekte ve organize olan hematoma malign kitleler ile karışabilmektedir. Biz bu olgumuzda retroperitoneal alanda oluşan kronik spontan hematomu olan ve malignite ile ayırıcı tanısı yapılamayan olgumuzu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Retroperitoneal, hematoma, malignite

SUMMARY

Although rare, primary retroperitoneal masses of 70 to 80% are malignant. Spontaneous retroperitoneal hematoma is a difficult condition to diagnose a case of iatrogenic trauma and thriving without being connected to the retroperitoneal space, which is defined as bleeding. In cases of chronic spontaneous retroperitoneal hematoma due to uncertain clinical diagnosis may be placed now and organizing hematoma can be confused with malignant masses. We formed our cases of chronic spontaneous retroperitoneal hematoma in the field and in the differential diagnosis of malignancy can not be presented our case.

Key Words: Retroperitoneal, hematoma, malignancy

GİRİŞ

Primer retroperitoneal kitleler nadir görülmekle birlikte solid ve kistik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (1). Bunların %70-80'i malign karakterdedir (2,3). Spontan retroperitoneal hematoma (SRH) ise tanı konması zor bir durum olup travma ve iatrojenik bir

duruma bağlı olmadan gelişen, retroperitoneal alana olan kanamalara denmektedir (4). Günümüze kadar yapılmış çalışmaların çoğu SRH'nin antiplatelet veya antikoagülan ilaç kullanımı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (5-8). Bu nadir görülen durumda daha da nadir olarak altta yatan hiçbir sebep bulunamamakta ve idiyopatik SRH olarak adlandırılmaktadır.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Murat KÖSE

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL
E-posta: drkosemurat@gmail.com

Biz bu olgu sunumumuzda bası bulguları oluşturan primer retroperitoneal kitle ön tanısı ile ameliyata aldığımız ancak peroperatif olarak kronik retroperitoneal hematoma tespit edilen hastamızı sunduk.

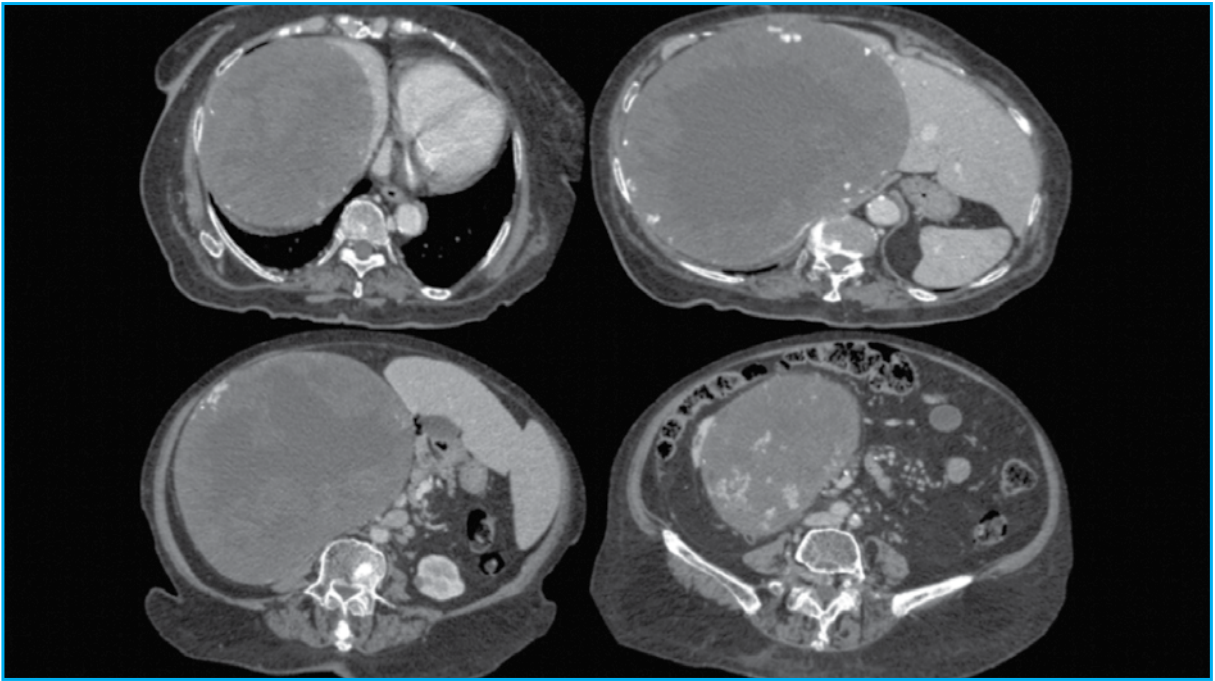
OLGU SUNUMU

Olgumuz, bilinen hipertansiyon, diabetes mellitus (DM) ve talasemi minör tanısı olan 79 yaşında kadın hasta. Hasta hipertansiyon için günde bir defa amlodipin besilat 5 mg ve DM için günde 1 defa glikazid 30 mg kullanıyor. İlk olarak 6 ay önce halsizlik, yorgunluk ve karın ağrısı şikayetiyle dış merkezde yapılan tetkiklerinde anemi tespit edilmiş. Hastaya ferrogisin sülfat 567.7 mg günde 1 defa olacak şekilde başlanmış. Karın ağrısı şikayeti artan hastaya yapılan ultrasonografi (USG) incelemesinde retroperitoneal alanda kitle tespit edilerek hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile merkezimize sevk edilmiş.

Hasta bize karın ağrısı ve halsizlik şikâyeti ile başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde batında distansiyon ve sağ tarafta ele gelen kitle mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde Hb: 7.6 g/dL, Htc: %25, MCV:78 μm^3 , MCH: 25 pg, HbA₂: %4.5 idi. Hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Hb: 10.1 g/dL, Htc: %30.8 oldu. Hastaya çekilen intravenöz kontrastlı batın tomogra-

fide retroperitoneal alan yerleşimli, sağ üst kadranı dolduran 22 x 18 x 24 cm boyutlarında düzgün konturlu, santrali nekrotik periferi vasküler, çevre yapılarla invazyon yapmayan kitle izlendi. Kitle sağ böbreği inferiora, karaciğer sol üst kadrana doğru deplase etmiş, vena kavayı komprese etmiş görünümdeydi (Resim 1). Periferik vaskülarizasyonu belirgin olan kitleden biyopsi alınmadı. Hastada bası bulguları olması ve malign kitle ayırıcı tanısı yapılamadığı için hastaya ameliyat kararı alındı. Ameliyat öncesi 5 ünite eritrosit süspansiyonu ve 5 ünite taze donmuş plazma hazırlandı.

Göbek üstü ve altı median yapılan insizyon ile batına girildi. Sağ üst kadranda retroperitoneal alandan kaynaklanan yaklaşık 25 cm çapında kitle tespit edildi. Kitle karaciğer sağ lobu ve sağ böbreği komprese etmişti. Karaciğer sağ lobu atrofik görünümdeydi. Kitle künt, keskin diseksiyonla ve LigaSure™ yardımı ile çevre dokulardan ayrıldı. Batın dışına alınan kitle tartıldı ve 6100 g ölçüldü. Kanama kontrolü sonrası kitlenin çıkarıldığı loja 1 adet aspiratif silikondren konuldu. Batın katları usulüne uygun olarak kapatıldı ve ameliyat sonlandırıldı. Hastaya ameliyat sırasında 6 ünite eritrosit süspansiyonu ve 4 ünite taze donmuş plazma verildi. Ameliyat sonrası hasta yoğun bakıma alındı. Ameliyat sonrası dördüncü saatte ekstübe edil-



Resim 1. Sağ böbreği inferiora, karaciğer sol üst kadrana doğru deplase etmiş, vena kavayı komprese etmiş kitle görünümü.

di. Dreninden 1400 cc gelen hastaya 2 ünite taze donmuş plazma verildi. Yoğun bakım takiplerinde problem olmayan hasta ameliyat sonrası 2. günde servise alındı. Postoperatif 6. günde dreninden seröz vasıfta 200 cc geleni olan hastanın dreni alındı ve hasta 6. günde sorunsuz olarak taburcu edildi. Hastanın patolojisinde 25 x 21 x 11 cm ölçümlerinde yuvarlak fibröz bir çidar ile örtülü görülen kitle organize hematoma ile uyumlu izlendi. Malign hücreye rastlanmadı. Birinci ve altıncı aydaki kontrollerinde bir problemi olmayan hastanın 6. aydaki kan değerleri Hb: 12.1 g/dL ve Htc: %38.2 şeklindeydi.

TARTIŞMA

Primer retroperitoneal kitleler nadir görülmekle birlikte bunların %70-80'i malign karakterdedir (1). Benign nedenler içinde ise SRH çok daha nadir olarak görülmekte ve özellikle kronik hematoma sarkomlar ile karışabilmektedir (9,10).

SRH altta yatan bir nedene, travmaya veya iyatrojenik bir sebebe bağlı olmadan gerçekleşen retroperitoneal hematoma olarak tanımlanmaktadır (11). Akut olgular daha sık görülmekle birlikte belirgin mortalite ve morbiditeye sahiptir (12-14). SRH'nin gerçek mekanizması net olarak ortaya konulamamıştır ancak bazı hipotezler vardır. Bunlar zorlamaya bağlı kas yırtılması, yaygın küçük damar ateroskleroza, heparinin tetiklediği immün mikroanjiyopati ve hatırlanamayan minör travmadır (15-17).

SRH çok farklı kliniklerle ortaya çıkabilir. Akut gelişen durumlarda karında, bögürde, sırtta, bacak ve kalçada ağrı, bulantı, batında ele gelen kitle ve şok tablosu en sık görülen bulgu ve şikayetlerdir. Kronik olgularda ise ağrı, ele gelen kitle ve bası bulguları görülmektedir (18). Bu nonspesifik semptomların çeşitliliğinden dolayı tanı koymak zordur (19). Rafi ve Muppala yaptıkları çalışmada bu noktayı vurgulayarak multidisipliner çalışmanın ve klinik şüphenin önemini dile getirmişlerdir (19). Sunga ve arkadaşları yaptıkları deneysel kohort çalışmasında SRH'nin yanlış tanıya ve buna bağlı gecikmiş tedaviye neden olabileceğini vurgulamışlardır (4). Bizim olgumuzda hasta öncelikle farklı merkezlerde nonspesifik karın ağrısı nedeniyle 6 ay boyunca değerlendirilmiş, yaklaşık 24 cm çapında retroperitoneal kitle tespit edilince ileri tetkik ve tedavi için merkezimize yönlendirilmiştir.

Retroperitoneal kitlelerin tanısında her ne kadar bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) önemli rol oynasada kesin tanıyı koymak için histopatolojik değerlendirme gerekmektedir (1).

Bizim hastamızda BT retroperitoneal kitleyi düşündürdüğünden ve hastada bası bulguları olduğundan hastaya ameliyat kararı alındı peroperatif yapılan patolojik frozen inceleme organize hematoma olarak değerlendirildi. Hastadan ameliyat öncesi olası bir kitleden kanama nedeniyle biyopsi alınmadı.

SONUÇ

SRH'ler genellikle akut şekilde bir klinik sergilemesine rağmen nadir olgularda kronik olabilmekte ve daha da nadir olarak nedene yönelik net bir sebep ortaya konulamamaktadır. Bu hastalar genel şikayetlerle kliniğe başvurduğundan ve hastaların çoğu yaşlı nüfus olduğundan tanı gecikebilmekte ve kitleler malignite ile karışabilmektedir. Bu hastalarda klinik şüphe ve detaylı anamnez erken tanıya yardımcı olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rajiah P, Sinha R, Cuevas C, Dubinsky TJ, Bush WH Jr, Kolokythas O. Imaging of uncommon retroperitoneal masses. *Radiographics* 2011; 31: 949-76.
2. Neville A, Herts BR. CT characteristics of primary retroperitoneal neoplasms. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004; 45: 247-70.
3. Koh DM, Moskovic E. Imaging tumours of the retroperitoneum. *Imaging* 2000; 12: 49-60.
4. Sunga KL, Bellolio ME, Gilmore RM, Cabrera D. Spontaneous retroperitoneal hematoma: etiology, characteristics, management, and outcome. *J Emerg Med* 2012; 43: 157-61.
5. Gonzalez C, Penado S, Llata L, Valero C, Riancho JA. The clinical spectrum of retroperitoneal hematoma in anticoagulated patients. *Medicine* 2003; 82: 257-62.
6. Jiang J, Ding X, Zhang G, Su Q, Wang Z, Hu S. Spontaneous retroperitoneal hematoma associated with iliac vein rupture. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1278-82.
7. Lissoway J, Booth A. Fatal retroperitoneal hematoma after enoxaparin administration in a patient with paroxysmal atrial flutter. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 860-9.
8. Otrock ZK, Sawaya JI, Zebian RC, Taher AT. Spontaneous abdominal hematoma in a patient treated with clopidogrel and aspirin. *Ann Hematol* 2006; 85: 743-4.
9. Surabhi VR, Menias C, Prasad SR, Patel AH, Nagar A, Dalrymple NC. Neoplastic and nonneoplastic proliferative disorders of the perirenal space: cross-sectional imaging findings. *Radio Graphics* 2008; 28: 1005-17.
10. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, Roche C, McCarthy P, Murphy JM. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 423-31.

11. Pode D, Caine M. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage. *J Urol* 1992; 147: 311-8.
12. Chan-Tack KM. Fatal spontaneous retroperitoneal hematoma secondary to enoxaparin. *South Med J* 2003; 96: 58-60.
13. Curry PV, Bacon PA. Retroperitoneal haemorrhage and neuropathy complicating anticoagulant therapy. *Postgrad Med J* 1974; 50: 37-40.
14. Hodin E, Dass T. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage complicating anticoagulant therapy. *Ann Surg* 1969; 170: 848-51.
15. Heim M, Horoszowski H, Seligsohn U, Martinowitz U, Strauss S. Ilio-psoas hematoma its detection, and treatment with special reference to hemophilia. *Arch Orthop Trauma Surg* 1982; 99: 195-7.
16. Torres GM, Cernigliaro JG, Abbitt PL, Mergo PJ, Hellein VF, Fernandez S, et al. Iliopsoas compartment: normal anatomy and pathologic processes. *Radiographics* 1995; 15: 1285-97.
17. McCort JJ. Intraperitoneal and retroperitoneal hemorrhage. *Radiol Clin North Am* 1976; 14: 391-405.
18. Won DY, Kim SD, Park SC, Moon IS, Kim JI. Abdominal compartment syndrome due to spontaneous retroperitoneal hemorrhage in a patient under going anticoagulation. *Yonsei Med J* 2011; 52: 358-61.
19. Rafi J, Muppala H. Retroperitoneal haematomas in obstetrics: literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 435-41.

Paratiroid Karsinomu: Olgu Sunumu ve Literatür Güncellemesi

Parathyroid Carcinoma: A Case Report and Literature Update

Uzm. Dr. Orkide KUTLU¹, Uzm. Dr. Özgür ALTUN¹, Dr. Sedat IRMAK¹, Uzm. Dr. Yücel ARMAN¹, Uzm. Dr. Çağlar ÇAKIR², Uzm. Dr. Özgür YÜZER³, Uzm. Dr. Gülden AKMEŞE YÜRÜYEN¹, Uzm. Dr. Murat AKARSU¹, Uzm. Dr. Mustafa ÖZCAN¹, Prof. Dr. Tufan TÜKEK⁴

¹ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

² Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

³ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Paratiroid karsinomu dünya genelinde en az görülen endokrin kanserdir. Klinik ve histolojik olarak erken dönemde adenom/karsinom ayrımı yapmak zor olup metastaz, malignitenin tek bulgusudur. Karsinomada parathormon (PTH) düzeyi üst sınırın genellikle 5-10 katı yüksek, kalsiyum değeri genel olarak 14 mg/dL üzerindedir. Paratiroid karsinomlu hastalarda major morbidite ve ölüm nedeni tümör yükü olmayıp kontrolsüz hiperkalsemi nedeniyle. Acil olarak intravenöz hidrasyon ve bifosfanat verilmesi başlangıçta kalsiyum düzeylerinin düşmesini sağlamakta etkilidir. Tedavide kür sağlamak için tek şans, ilk cerrahide en-blok eksizyondur. Hastalar 3 ay ara ile PTH, kalsiyum, ALP testleri ve ultrasonografi ile yakın takip edilmelidir. Burada, acil polikliniğimize ciddi kalsiyum yüksekliği ile başvuran ve paratiroidektomi öyküsü olan hastaya paratiroid karsinomu tanısı koyduğumuzu ve tedavi yaklaşımlarımızı bildirmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid karsinoma, parathormon, hiperkalsemi, en-blok eksizyon

SUMMARY

Parathyroid carcinoma is the least common endocrine cancer worldwide. It is difficult to distinguish adenoma or carcinoma by clinically and histologically; metastasis is the only evidence of malignancy. Parathyroid hormone (PTH) level is higher 5-10 times than upper limit of normal level and the calcium level is generally over 14 mg/dL. Uncontrolled hypercalcemia is the major cause of morbidity and mortality in patients with parathyroid carcinoma. Effective treatment to provide the reduction of calcium levels requires intensive intravenous hydration and bisphosphonate initially. En-bloc excision in the first surgery is the only chance for cure in the treatment of parathyroid carcinoma. Patients should be closely followed by PTH, calcium, ALP tests and ultrasound with an interval of 3 months. Herein, we reported the case of rarely seen parathyroid carcinoma patient who has diagnosed and threatened by us.

Key Words: Parathyroid carcinoma, parathyroid hormone, hypercalcemia, en-bloc excision

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Orkide KUTLU

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL
E-posta: orkidekutlu@windowslive.com

GİRİŞ

Paratiroid karsinomu, ilk olarak 1933'te Sainton ve Millot tarafından tanımlanmış bir patoloji olup dünya genelinde en az görülen endokrin kanserdir (1,2). Primer hiperparatiroid (PHPT)'lerin %0.5-5 kadardır. Paratiroid adenomu kadınlarda daha sık görülürken, karsinoma her iki cinsiyette eşittir ve adenoma hastalarından yaklaşık 1 dekat önce hayatlarının 4-5. dekatlarında tanı alırlar (3). Klinik ve histolojik olarak erken dönemde adenom-karsinom ayrımı yapmak zor olup metastaz, malignitenin tek bulgusudur (4).

Etyolojisi bilinmemekle birlikte boyun bölgesine alınan radyasyon ve son dönem böbrek hastalığı potansiyel rol oynayabilir. Hiperparatiroidi yapan bir genetik sendrom olan "hiperparatiroidi- jaw tümör sendromu (HPT-JT)" artmış risk ile ilişkilidir. Bu durum nadir bir bozukluk olup PHPT yanında maksilla ve mandibulada fibroosöz lezyonlar yapar; %15 hastada paratiroid karsinomu gelişebilir. MEN Tip1 ve 2A'lı hastalarda da malign paratiroid hastalığı bildirilmiştir (2).

Bening durumlarda daha ılımlı bir yükselme olduğu halde karsinomada parathormon (PTH) düzeyi üst sınırın genellikle 5-10 katı yüksektir. Paratiroid karsinomada kalsiyum değeri genel olarak 14 mg/dL üzerindedir. Halsizlik, bulantı, kusma, duyu durum bozuklukları, kilo kaybı gibi genel hiperkalsemi bulguları yanında, %50 olguda görülen kemik (osteitis fibroza sistika, subperiostal kemik rezorpsiyonu, kafa tasında tuz biber görünümü, difüz osteopeni, osteoporoz, patolojik fraktürler) ve böbrek (nefrokalsinoz, azalmış GFR, renal kolik) bozuklukları paratiroid karsinomundan şüphelendirmelidir (4,5). Palpabl boyun kitlesi bening durumlarda nadiren saptanırken karsinomların %15-76'sında saptanabilir. ALP genellikle 300 IU/L üzerinde olup PTH'nın kemik üzerinde etkisini gösterir. PTH, kortikal kemikte süngerimsi kemiğe göre daha erken kayıp yapacağı için fraktür gibi kemik bulgularından önce ALP yüksekliği önemli bir diagnostik belirleyicidir (6). Bazı olgular ise tamamen asemptomatik olabilir (5).

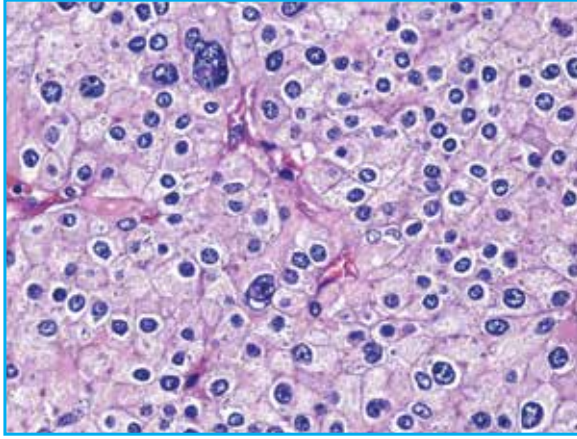
Karsinomaların %10 kadarı nonfonksiyoneldir ki dünya çapında bildirilen olgu sayısı çok azdır. Bu durumda hastalar lokal gelişme sonucu çevre dokulara invazyon ve sistemik tümör yükü ile tanınırlar, hiperkalsemi bulguları olmaz (7). Olguların %80'i disfaji, horlama, vokal kord paralizisi ve dispne oluşturan boyun kitlesi ile prezente olurlar. Lokal progresif hastalık genellikle tiroid veya timik karsinom ile karıştırılır. PTH için immünhistokimya, tiroglobulin, tiroid transkripsiyon

faktör 1 ve kalsitonin doğru tanı koymaya yardımcı olur. Hastaların çoğu 6-7. dekatlardadır. PTH, ALP, kalsiyumu normal olan hastaların tanısı tamamen histolojik bulgular, metastaz ve lokal rekürrens ile (2).

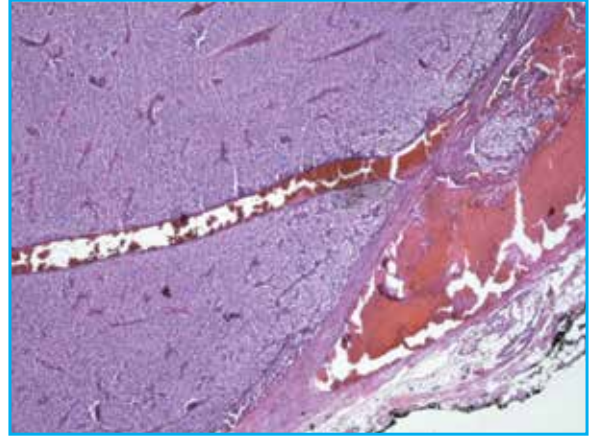
Burada acil polikliniğimize ciddi kalsiyum yüksekliği ile başvuran ve paratiroidektomi öyküsü olan hastada paratiroid karsinomu tanısı koyduğumuzu ve tedavi yaklaşımlarımızı bildirmek istedik.

OLGU SUNUMU

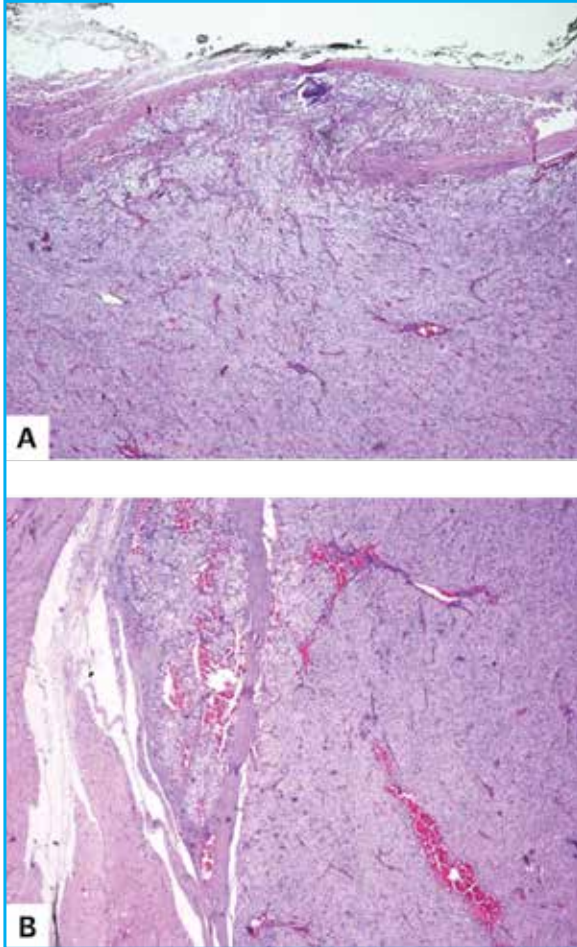
Sekiz sene önce hipertansiyon ve nefrokalsinozisi olup PHPT tanısı ile paratiroidektomi yapılmış olan hasta halsizlik ve sol yan ağrısı şikayetiyle acil dahiliye polikliniğine başvurdu. TA: 150/100, Nabız: 96, Ateş: 36.8°C; genel durumu iyi, bilinç açık koopere, baş-boyun ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde kalsiyum: 18.72 mg/dL (8.4-10.2), fosfor: 2.31 mg/dL (2.7-4.5), PTH: 1202 pg/mL (15-65), ALP: 523 U/L (40-150), sedim: 12 mm/h (0-20), CRP: 13.27 mg/L (0-5), T. protein: 6.17 g/dL (6.6-8.7), alb: 3.86 g/dL (3.5-5.2), Hb: 10.6 g/dL (11.5-15.5) saptanan hastanın ultrasonografisi (USG)'nde", bilateral nefrokalsinoz ve kalkülleri mevcuttu. Batın tomografisinde kemik yapılarında multipl litik lezyon alanları izlenen hasta ileri tetkik amacıyla servisimize yatırıldı. Tiroid USG'de tiroid sol lobu izlenmedi (opere), lojunda 18 x 24 mm boyutlarında paratiroid adenom ile uyumlu olduğu düşünülen düzgün konturlu hipoekoik solid lezyon görüldü. Tc 99 m sestamibi sintigrafisinde sol tiroid lojunda paratiroid adenomu ile uyumlu olduğu düşünülen patolojik aktivite tutulumu izlendi. Hastaya intravenöz yoğun hidrasyon ve furosemid tedavisine ilave olarak zolendronat 4 mg infüzyonu verilerek kalsiyum düzeyi 11.7'e kadar düşürüldü. Cerrahi eksplorasyonda sol inferior paratiroid gland etrafındaki dokulara yapışıklı ve çevre dokular/lenf nodlarında belirgin malignite görünümü mevcuttu. Hastaya paratiroidektomi ve santral/orta juguler lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Operasyon sonrası kalsiyum: 7.15 mg/dL, fosfor 1.22 mg/dL, PTH: 186.4 pg/mL düşen hastadan çıkarılan 3 x 2, 8 x 2.5 cm kapsüllü, solidtümöral lezyon histopatolojik incelemede difüz büyüme paterni gösteren berrak ve oksifilik hücrelerden oluşuyor, genellikle üniform görünümü olup bazı alanlarda pleomorfik hücreler içeriyordu (Resim 1). Tümör fibröz kapsül ile çevrili olmakla birlikte bazı alanlarda kapsülün incelendiği, bir-iki alanda da kapsül invazyonu ve damar invazyonu izlendi (Resim 2A, 2B, 3). Mitoz: 2/10 bba. Ki67 proliferasyon indeksi %11. İmmün histokimya; PTH: (+), ckpan: (+),



Resim 1. Tümörde bazı alanlarda görülen pleomorfik hücreler (HE x400).



Resim 3. Kapsüle komşu damarlarda vasküler invazyon (HE x40).



Resim 2. (A) Tümörün kapsülü invaze ettiği alanlar (HE x40), (B) Tümörün kapsülü invaze ettiği alanlar (HE x40).

chromogranin: %10'un altında (+), tyroglobulin: (-), S100: (-), TTF-1: (-), kalsitonin: (-), synaptofizin: (-), CD34 damarlarda (+), 6 adet lenf nodunda reaktif değişiklikler izlendi. Cerrahi sınırlarda tümör görülmedi.

TARTIŞMA

Paratiroid karsinomlu hastalarda major morbidite ve ölüm nedeni tümör yükü olmayıp kontrolsüz hiperkalsemi nedeniyledir. Acil olarak intravenöz hidrasyon ve bifosfanat verilmesi başlangıçta kalsiyum düzeylerinin düşmesini sağlamakta etkilidir. Oral bifosfanatlar paratiroid karsinomunda etkili değildir. Kalsitonin serum kalsiyumunu düşürebilir fakat etkisi geçicidir. Oktreotit (uzun etkili somatostatin analogu), PTH düzeyini düşürmede sınırlı sayıda hastada etkilidir (8). Kalsimimetikler ise hiperkalsemiyi kontrol etmekte bifosfanatlardan da daha etkili bulunmuştur. Kalsimimetikler paratiroid kalsiyum sensing reseptörlere bağlanarak ve bu reseptörlerin ekstraselüler kalsiyuma karşı duyarlılıklarını artırarak PTH salınımını azaltırlar. İkinci jenerasyon bir kalsimimetik olan cinacalcet, %62 hastada serum kalsiyum düzeyini 1 mg/dL azaltmış, etkisi kalsiyum düzeyi en yüksek grupta en fazla olmuştur (9). PTH'yı hedef alan immünoterapi, büyük ölçüde deneysel olgu çalışmaları şeklinde sentetik insan/domuz PTH peptitleri ile anti-PTH antikorları gelişimine sebep olur ve metastatik paratiroid kanserli hastalarda 1 mmol/L'den fazla düşme sağlanabilir (10). Denosumab, nükleer faktör kappa-bligant reseptör aktivatörüne karşı bir monoklonal antikor olup kemikte güçlü antirezortif etki gösterir ve paratiroid kanserde etkinliği denenmiştir (11).

Görüntüleme metodları tümör lokalizasyonunu belirlemede gerekli olup benign/malign ayırımında yardımcı olmazlar. Ultrason, tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir; 3 cm üzeri, nonhomojen, hipoekoik, sınırları irregüler tümörlerde maligniteden şüphelendirir. Böyle bir durumda tümörü yayma riskinden dolayı ince iğne aspirasyon biyopsisi kontraendikedir (12). Tc 99 m-sestamibi sintigrafisi, ektopik veya abnormal paratiroid dokusunu göstermede yararlı bir incelemedir ancak maligniteden şüphelenildiğinde daha yüksek rezolüsyonlu çalışmalar yapılmalıdır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), tümörün lokalizasyonunu, çevre dokular ile ilişkisini ve invazyonu olup olmadığını net olarak gösterebilir. Gadolinium ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve yağ süpresyonu, boyunda yumuşak dokuları görüntülemde en iyi incelemedir. Tümörün çevre dokular ile birlikte en-blok rezeksiyonunun planlandığı durumda BT ve MRG birlikte istenebilir. Rekürren hastalık durumunda, eski cerrahi alanında bulunan klipsler BT'de artefakt sebebi olabileceği için MR tercih edilmelidir (13). FDG-PET'in, paratiroid karsinomunda kullanımına dair tecrübe çok azdır. FDG-PET'te hem anatomik hem fonksiyonel bilgi alınır, küçük tümör depositleri saptanabilir ancak yanlış pozitifliği önlemek amacıyla en erken cerrahiden 3-6 ay sonra yapılabilir (13). Çok yeni çalışmalarda PET incelemesinde substrat olarak C11-kolin ve fluorine-18-fluorodeoksiglikoz kullanılmıştır. Selektif venöz kateterizasyon ve PTH ölçümü lezyon lokalize edilemediği durumlarda nadiren başvurulabilecek invaziv yöntemlerdir (2,3).

Klinik bulgular ve görüntüleme metodları adenom-karsinom ayırımında farklılık göstermese de tümörün intraoperatif görünümü tanı koydurucu olabilir; 3 cm'den büyük, düzensiz, sert kitle genellikle dens bir fibröz kapsülle çevrilidir, aynı taraf tiroid/kas dokusu/rekürren larengeal sinir/özefagus/trakea gibi çevre dokulara adezyon/infiltrasyon olabilir. Ancak cerrahların %25'i kanseri tanımayabilir (14). Frozen section benign-malign ayırımında fayda sağlamaz. Eksizyonel biopsi intraoperatif olarak malign dokuyu yayma riskinden dolayı tavsiye edilmez. Karsinomanın multiglandüler olabileceği bildirildiği için her 4 glandın da ayrı ayrı değerlendirilmesi önerilir (15).

Neoplastik hücreler genel olarak şef hücreler olup kalın trabeküller ile birbirinden ayrılan lobüler patern gösterir, mitotik aktivite belirgin, kapsül invazyonu sıktır, vasküler invazyon daha düşük oranda bildirilmiştir (16). Kapsül invazyonu kollajen lifler boyunca "dil şeklinde" protrüzyon ile karakteristik olup, adenomalarda tümörün itmesi sebebiyle görülebilen psödoinvazyondan ayırt edilmelidir (17). Paratiroid karsinomu için

TNM evreleme sistemi yoktur; çünkü tümör her zaman lenf nodlarına metastaz yapmaz ve tümör boyutu prognozda rol oynayacak kadar büyümmez (1).

İmmünohistokimyasal çalışmalar ile paratiroid karsinomunda retinoblastoma (Rb) geninde immün boyanma paterni kaybı ve Cyclin D1/paratiroid adenoma 1 (PRAD1) onkogeninde overekspresyon gösterilmiştir. %15 oranında paratiroid karsinomu görülebilen HPT-JT sendromunda ise CDC73/HRPT2 gen mutasyonunu görülür (4,18). CDC73/HRPT2 mutasyonunun bir tümör supresör protein olduğu düşünülen parafibromin ekspresyon veya fonksiyonunda bozukluk yaparak Cyclin D1 aktivitesinde kayıp ve neoplastik transformasyon oluşturduğu düşünülmektedir (64).

Tedavide kür sağlamak için tek şans ilk cerrahide en-blok eksizyondur (3). En-blok eksizyonda tümörü temiz makroskopik sınırlar ile aynı taraf tiroid lobu ve normal paratiroid glandı ile -invazyon durumunda çevre dokular ile- birlikte çıkarmak gerekir. Cerrahi alanına tümör hücrelerini ekmek için tümör kapsülünün rüptüre edilmemesi önemlidir. N. laringeus rekürrens ve bölgesel lenf nodlarının eksizyonu sadece invazyon durumunda yapılmalı; bütün paratiroid glandlar tek tek değerlendirilmeli, gerektiğinde hepsi birlikte çıkarılmalıdır. Profilaktik boyun diseksiyonu yapılması sağkalım üzerine etkili olmayıp morbiditeyi artırmaktadır (20).

Paratiroid karsinomunun radyoterapiye dirençli olduğu bilindiği halde olgu serilerinde adjuvan radyoterapinin lokal rekürrens ve hastalısız sağkalım insidansını azalttığı bildirilmiştir (21). Paratiroid karsinomunda kemoterapinin etkinliği de gösterilememiştir. Tek ajan dakarbazin veya flurourasil/dakarbazin/siklofosamid kombinasyon tedavisi ile kısa süreli yanıtlardan bahsedilmiş ancak sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (22). Akciğerlerinde ve karaciğerlerinde multipl metastazları olan hastaların tedavisinde sırasıyla radyofrekans ablasyon ve transkateter arteriyel embolizasyon ile kombinasyonu uygulanmıştır (1,23). Boyundaki rekürren hastalık ultrason rehberliğinde perkütan alkol enjeksiyonu ile tedavi edilmeye çalışılmış ve benzer şekilde kısa süreli iyileşme görülmüştür (24).

Hastalar üç ay ara ile PTH, kalsiyum, ALP testleri ve USG ile yakın takip edilmelidir. Çoğu hastaya cerrahi sonrası intravenöz kalsiyum vermek gerekmele birlikte sonrasında oral kalsiyum/kalsitriol ile takip edilebilirler. Persistan veya rekürren hastalıkta boyun bölgesinin reeksplorasyonundan önce akciğerler ve kemik metastazlarını ekarte etmek önemlidir. Rekürren hastalıkta boyunda bası semptomlarını kaldırmak veya hiperkalsemiyi tedavi için paliyatif cerrahi gerekebilir.

Tekrarlayan cerrahilerde rekürren larengeal sinir yaralanması, geçici/kalıcı hipoparatiroidi, özefageal, trakeal yaralanma gibi komplikasyonların riski artar (25).

Cerrahi sonrası ilk 2-4 yılda lokal rekürrens saptanabilir. Rekürrens geliştiğinde kür şansı kaybedilmiş olur ve cerrahi/medikal tedaviden kasıt tümör yükünü azaltarak hiperkalsemi semptomlarını kontrol altına almak olacaktır (4). Hem lenfojen hem de hematogen yolla en sık servikal lenf nodları, akciğerler, karaciğer, kemiklere uzak metastaz gelişebilir. Çalışmalar en-blok cerrahi yapılan %28-50 hastada rekürrens olmadan sağkalım göstermiştir (16). Bu grupta beş yıllık sağkalım %90, 10 yıllık sağkalım %67 olarak bildirilmiştir (26). En kötü prognoz tanı anında genellikle lokal/uzak metastazları olan nonfonksiyonel kanserlerindir (7).

Paratiroid karsinomunun çok nadir olması sebebiyle yeni tedavi alternatifleri için klinik çalışmalar yapmak zordur. Son zamanlarda CDC73/HRPT2 gen hedefli tedavi alternatifleri aranmaktadır. Paratiroid karsinoma tanımlanmasında bir altın standart test olmadığı için bu nadir hastalıktan şüphelenmek son derece önemli olup, başlangıç cerrahisinde uygun şekilde geniş çaplı bir rezeksiyonun şifa ve hastalıksız sağkalım süresini uzatan tek şans olduğu unutmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, Vassilopoulos-Sellin R. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer* 2004; 100: 900-5.
2. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland Surgery* 2015; 4: 329-38.
3. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol* 2010; 22: 498-507.
4. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1869-80.
5. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol* 2010; 37: 580-90.
6. Bae JH, Choi HJ, Lee Y, Moon MK, Park YJ, Shin CS, et al. Preoperative predictive factors for parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 890-5.
7. Wilkins BJ, Lewis JS. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 140-9.
8. Denney AM, Watts NB. The effect of octreotide on parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1016.
9. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3803-8.
10. Betea D, Bradwell AR, Harvey TC, Mead GP, Schmidt-Gayk H, Ghayee B, et al. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3413-20.
11. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Cancer-induced hypercalcaemia. *Anticancer Res* 2009; 29: 1551-5.
12. Hara H, Igarashi A, Yano Y, Yashiro T, Ueno E, Aiyoshi Y, et al. Ultrasonic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J* 2001; 48: 213-7.
13. Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, Boschini IM, Pennelli G, Saladini G, et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 348-54.
14. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 347-54.
15. Sahasranam P, Tran MT, Mohamed H, Friedman TC. Multiglandular parathyroid carcinoma: a case report and brief review. *South Med J* 2007; 100: 841-4.
16. Orevi M, Freedman N, Mishani E, Bocher M, Jacobson O, Krausz Y. Localization of parathyroid adenoma by 11C-choline PET/CT: preliminary results. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 1033-8.
17. Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18: 594-8.
18. Duan K, Mete Ö. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Türk Patoloji Dergisi* 2015; 31(Suppl 1): S80-S97.
19. Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene* 2005; 24: 1272-6.
20. Hoeltling T, Weber T, Werner J, Herfarth C. Surgical treatment of parathyroid carcinoma. *Oncol Rep* 2001; 8: 931-4.
21. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 26: 716-26.
22. Calandra DB, Chejfec G, Foy BK, Lawrence AM, Paloyan E. Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DTIC. *Surgery* 1984; 96: 1132-7.
23. Artinyan A, Guzman E, Maghami E, Al-Sayed M, D'Apuzzo M, Wagman L, et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4039-41.
24. Montenegro FL, Chammass MC, Juliano AG, Cernea CR, Cordeiro AC. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 707-11.
25. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136: 878-85.
26. Klempner KP, Lovato JF, Clark PB, Wooldridge T, Norman ES, Bergman S, et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 260-6.

KISA OLGU SUNUMU

Rituksimab ve Bendamustin İndüklediği Tümör Lizis Sendromu Olgusu

A Case Report of Rituximab and Bendamustin-induced Tumor Lysis Syndrome

Uzm. Dr. Can HÜZMELİ¹, Uzm. Dr. Mustafa SAĞLAM¹, Uzm. Dr. Barış DÖNER¹,
Uzm. Dr. Şehnaz Pelin TANIR YAYLA², Uzm. Dr. Eylem ELİAÇIK³

¹ Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kahramanmaraş

² Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Kahramanmaraş

³ Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kahramanmaraş

ÖZET

Tümör lizis sendromu (TLS) hiperpotasemi, hiperürisemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile karakterizedir. TLS kemoterapi tedavisinin veya tümörlerin yaşamı tehdit eden potansiyel bir komplikasyonudur. TLS hematolojik malignansilerde yaygın, fakat kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında çok nadir görülmektedir. Bu yazıda, yedi yıl önce KLL tanısı alan, rituksimab ve bendamustin tedavisinin ikinci kürü sonrası TLS'ye bağlı serum potasyum, serum fosforu, ürik asit düzeyinin dramatik bir şekilde yükseldiği, şiddetli akut böbrek yetmezliği olan 67 yaşında bir olgu tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tümör lizis sendromu, kronik lenfositik lösemi

SUMMARY

Tumor lysis syndrome (TLS) is characterized by hyperkalemia, hyperuricemia, hypocalcemia and hyperphosphatemia. TLS is a potentially life-threatening complication of tumors or chemotherapy treatment. TLS commonly occurs in hematological malignancies, but it is very rare in patients with a chronic lymphocytic leukemia (KLL). In this paper, we describe a 67 year-old patient with a diagnosis of KLL nearly 7 years ago, who developed a severe acute renal failure after the two course of rituximab and bendamustin treatment, resulting in TLS with a dramatic rise in serum potassium, serum phosphorus and uric acid levels.

Key Words: Tumor lysis syndrome, chronic lymphocytic leukemia

GİRİŞ

Tümör lizis sendromu (TLS) hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalsemi ile karakterizedir. Bunun sonucunda şiddetli akut böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler, nöbetler ve ölüm gerçekleşebilmektedir (1). TLS tipik olarak kemoterapi sonrası birkaç gün içerisinde veya spontan olarak tümörlerde meydana gelebilir ve her yaşta ortaya çıkabilir.

TLS hematolojik malignansilerde yaygın gözlenirken kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında nadir görülür. KLL kan, kemik iliği, lenf nodu ve dalakta proliferasyon özelliği olmayan olgun B lenfositlerin artışı ile ortaya çıkan; farklı klinik seyirler gösterebilen bir hastalıktır. KLL sıklıkla ileri yaşlarda görülen bir lösemi formudur. İnsidansı 100.000'de 5 olan bu hastalığın median tanı yaşı 70'tir (2). TLS hematolojik malignen-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Can HÜZMELİ

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, KAHRAMANMARAŞ
E-posta: chuzmeli@hotmail.com

silerde yaygın olarak görülmektedir. KLL'de ise tedavi ilişkili TLS nadirdir ve literatürde olgu sunumları şeklinde bulunmaktadır.

OLGU SUNUMU

Altmış yedi yaşında erkek hasta yaklaşık yedi yıldır KLL tanısı ile takipliymiş. Hasta, 2009 yılında KLL tanısı ile 5 kür fludarabin-siklofosfamid (FC) almış ve remisyon sağlanmış. Takiplerinde relaps olması üzerine 2013 yılında tekrar 5 kür ritüksimab-siklofosfamid-vinkristin-prednizolon (R-CVP) almış, 2015 yılında relaps olması üzerine 3. kez kemoterapi başlanmış; R-B (ritüksimab ve bendamustin), hastanın 2. kür kemoterapi sonrası üçüncü günde nefes darlığı, ateş ve halsizlik şikayetleri olması üzerine acil servise başvurdu. Özgeçmişinde KLL ve kronik böbrek hastalığı varmış. Yapılan fizik muayenesinde kan basıncı 180/100 mmHg, nabız 110/dakika, solunum sayısı 22/dakika, kalp ritmik taşikardik, boyunda en büyüğü 2 x 1.5 cm lenfadenopati, akciğerlerde dinlemekle yaygın ralleri mevcuttu, splenomegali tespit edildi. Hastanın yapılan tetkiklerinde glukoz 208 mg/dL (82-126), kan üre azotu 160 mg/dL (0-40), serum kreatinin 5.8 mg/dL (0.6-1.2), laktat dehidrogenaz 281 IU/L (135-225), alanin aminotransferaz 5 IU/L (0-41), aspartat aminotransferaz 9 IU/L (0-40), total protein 5.3 g/dL (6.4-8.3), serum albumin 3.7 g/dL (3.5-5.2), sodyum 134 mmol/L (136-145), potasyum 9.2 mmol/L (3.5-5.5), kalsiyum 7.2 mg/dL (8.8-10.2), fosfor 34 mg/dL (2.7-4.5), ürik asit 32 mg/dL (3.4-7), lökosit sayısı 3.1 (3.9-10.9), hemoglobin 8.8 g/dL (13-17), hemotokrit 25.6 (40-50), trombosit sayısı 39.000 (150.000-450.000) idi. İlk gelişinde anurik olması üzerine tam idrar tahlili yapılamadı. Kan gazında pH 7.0 (anyon gap 30 olarak hesaplandı), HCO₃ 8, PCO₂ 16 olarak bulundu. Hastaya TLS tanısı kondu. Hasta yoğun bakıma alındı, kalsiyum glukonat ve NaHCO₃ başlandı, beta agonist ve tamponize mayi başlandı. Acil olarak hemodiyaliz kateteri açılarak hasta anurik akut böbrek hasarı KDIGO evre 3, metabolik asidoz, TLS ile hemodiyalize alındı. Hasta toplam beş seans hemodiyalize alındı, daha sonra idrar çıkışı olmaya başladı ve serum kreatinleri düşmesi üzerine hemodiyalize tekrar ihtiyaç duyulmadı. Yapılan tam idrar tahlili normal olarak değerlendirildi. Renal ultrason normal olarak yorumlandı. Kontrol değerlerinde serum kreatinin 1.6 mg/dL, fosfor 2.8 mg/dL, ürik asit 5 mg/dL kalsiyum, 8.4 mg/dL, LDH 134 IU/L, potasyum 3.6, sodyum 140 mmol/L olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

TLS, kanser hastalarında spontan ya da kemoterapi sonrası malign hücrelerin hızlı yıkımı sonucu ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden metabolik bir bozukluktur. TLS tanısı, kemoterapi verilmeden 3 gün önce veya verildikten sonraki 7 günlük süre içerisinde ürik asit düzeyi > 8 mg/dL veya düzeyinde %25 artma, potasyum düzeyi > 6 mEq/L veya düzeyinde %25 artma, fosfat > 4.5 mg/dL veya düzeyinde %25 artma, kalsiyum düzeyi < 7 mg/dL veya düzeyinde %25 azalma bulgularından en az ikisinin bulunması laboratuvar TLS olarak tanımlanır. Bunlara ek olarak serum kreatinin düzeyinde bir buçuk kat artış, kardiyak ritim bozukluğu, konvülsiyon gelişmesi ya da ani ölüm olması durumlarından en az birisinin var olması ise klinik TLS olarak tanımlanmaktadır (3). Bizim olgumuz laboratuvar ve klinik olarak TLS tanı kriterlerini karşılıyordu.

Olgumuzda risk faktörleri arasında ileri yaş ve kronik böbrek hastalığı olması sayılabilir. TLS oluşumunda risk faktörleri; yüksek tümör yükü, yüksek dereceli tümörler ile hızlı hücre döngüsü, ileri yaş, önceden renal bozukluğun olması veya tümör tarafından renal tutulum, yüksek derecede aktif tedavi, hücre siklusüne spesifik ajanların kullanımı, aynı zamanda ürik asit seviyesini artıran ilaçların kullanımı (alkol, askorbik asit, aspirin, kafein, tiyazid diüretik gibi) olarak sayılmaktadır (4).

TLS'de sıklıkla elektrolit dengesinde bozulmayla birliktedir. Hiperkalemi, hiperfosfatemi hipokalsemi, hiperürisemi, laktat dehidrogenaz düzeylerinde yükseklik laboratuvar da gözlenen ana bozukluklardır. Tümör hücrelerinin hızlı yıkılması sonucunda hücre içi metabolitler açığa çıkar. İlk olarak sıklıkla hiperpotasemi gelişmesidir. Hiperpotasemi, kemoterapi başlamasından sonra hızlıca gelişebilmekte ve şiddetli ise yaşamı tehdit edebilmektedir (5).

Hiperfosfatemi, tubuler transport mekanizması doygunluğa ulaştıktan sonra ortaya çıkar. Yüksek düzeydeki fosfat, kalsiyum ile kompleks oluşturup tubul lümeni ve böbrek interstisyumunda çöker. Bunun sonucunda akut böbrek yetersizliğine yol açabilir. Ciddi hiperfosfatemi durumunda, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve konvülsiyonla seyredebilir. Ayrıca hipokalsemi, metastatik kalsifikasyon, böbrekte kalsifikasyon, nefrokalsinozis ve nefrolitiazis neden olabilir. Hipokalsemi, TLS sırasında hiperfosfatemiye bağlı olarak kalsiyum-fosfat kompleksinin dokuda çökmesi sonucunda gelişmektedir. Hipokalsemi, kas krampları, spazm, parestezi, tetani, ventriküler aritmi, kalp bloğu, hipotansiyon, halusinasyon, deliryum, konfüzyon ve konvülsiyon ise nörolojik bulgulara yol açabilir.

Hiperürisemi, hücre içi nükleik asitlerin hızlı yıkılması sonucunda ortaya çıkar. Hiperürisemi, böbreğin toplayıcı tübüllerinde asidik pH'da ürik asit kristaller halinde çökerek, idrar akımını bozacak şekilde obstrüksiyona yol açarlar ve ürik asit nefropatisine yol açarlar. Hiperürisemi akut tıkaçıcı üropati ile sonuçlanırsa hematüri, lomber ağrı, hipertansiyon, azotemi, asidoz, ödem, oliguri, anüri, letarji ve somnolans gibi klinik bulgular görülebilir (6).

Kanserli hastalarda TLS'den korunmanın temel taşlarından biri hastaya yeterli sıvının verilmesidir. Hidrasyon sonucunda ürik asit, fosfat ve potasyum düzeyleri dilüsyonel olarak düşer, renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar miktarı artar. Bu sayede solid maddelerin konsantrasyonunu azaltarak tübüllerde çökmeleri engellenir. TLS korunmada idrar alkalinizasyonunun rolü tartışmalıdır. İdrar alkalinizasyonu ile ürik asitin intratübüler presipitasyonu engellenir. Bu amaçla idrarın pH değeri 6.5-7 civarında olacak şekilde intravenöz bikarbonat solüsyonları verilebilir. Allopurinol, ksantin oksidazın kompetitif inhibitörüdür. Allopurinol enzim inhibisyonu ile ürik asit üretimini azaltarak etkili olur. Ürat oksidaz (ürikaz) enziminin rekombinant formu olan rasburikaz ürik asiti allantoina dönüştürür. Günlük 0.2 mg/kg dozunda, 50 mL serum fizyolojik içinde 30 dakika infüzyon ile 1-7 gün verilebilir (7).

Tedavinin temeli, hastada akut böbrek yetersizliği ve oliguri geliştirmedikçe hidrasyon ve diürezdir. Kontrol edilemeyen sıvı yüklenmesi (kontROLSÜZ hipertansiyon, plevral ve perikardiyal efüzyon varlığı), kontrol altına alınamayan potasyum yüksekliği (> 7 mEq/L), düzeltilemeyen ürik asit yüksekliği (> 10 mg/dL), hiperfosfatemi (> 10 mg/dL), tedaviye dirençli semptomatik kalsiyum düşüklüğü, metabolik asidoz gibi klinik durumlar hemodiyaliz endikasyonlarıdır.

Sonuç olarak, KLL'li hastaların kemoterapi tedavisi sırasında TLS nadir olarak gelişebilmektedir. Bizim olgumuzda daha önceden farklı zamanlarda 12 kür KT almasına rağmen TLS gelişmesidir. Ayrıca altta kronik böbrek hastalığı gibi risk faktörü olan hastalarda daha dikkatli davranmak, yakından takip ve önlemlerin alınması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2011; 154: 3-13.
2. Muller-Hermelink HK, Catovsky D, Montserrat E, Harris NL. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *WHO Classification of Tumors-Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001; 127-30.
3. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
4. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2015; 169: 661-71.
5. Locatelli F, Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005; 147: 61-8.
6. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001; 38(Suppl 4): S4-S8.
7. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005; 19: 34-8.