

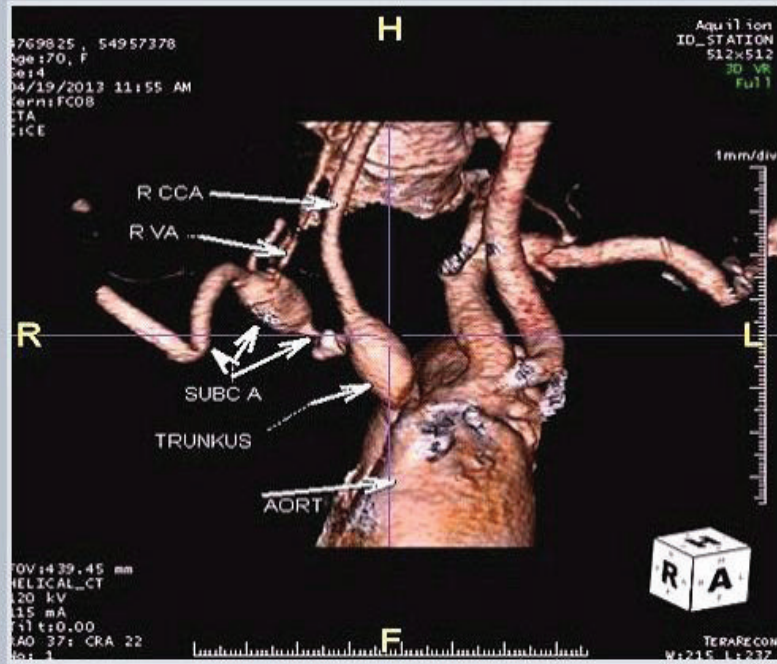
BOĞAZIÇI TIP DERGİSİ



Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organıdır

BOSPHORUS MEDICAL JOURNAL

BOSPHORUS



BOĞAZIÇI TIP DERGİSİ

Bosphorus Medical Journal

İmtiyaz Sahibi

Licence Owner

Aytekin KAYMAKCI

Editör

Editor

Fatma Nur Akgün

Editör Yardımcıları

Asistant Editor and Secretary

Arzu Tatlıpınar, Barış Yılmaz,
Duygu Geler Külcü, Yelda Özkurt

Yabancı Dil Editörü

Foreign Language Editor

Ayşegül Dalbeler, Aysu Karatay Arsan

Yayın Kurulu

Editorial Board

Ali Özdemir, Ayhan Verit, Canan Ağalar, Eren Gözke

Danışma Kurulu

Advisory Committee

Meral Aban
Canan Ağalar
Fatih Ağalar
Fatmanur Akgün
Haldun Akoğlu
İlknur Aktaş
Şamil Aktaş
Berrin Aktekin
Nevzat Alkan
Turgut Alp
Burcu Seher Anıl
Dilek Erdoğan Arı
Metin Arslan
Zuhal Aykaç
Serap Aykut
Ülkü Aypar
Nurten Bakan
Ali Baki
Orhan Barlas
Sevim Baybaş
Hasan Bombacı
Yılmaz Büyükuncu
Cenk Büyükkunal
Evin Büyükkunal
Tuğba Cimilli
Nahit Çakar
Necati Çakır
Çetin Çam
Baha Çelik

Erhan Çelikoğlu
Halil Çifçi
Serhan Çolakoğlu
Cem Çopuroğlu
Zafer Çukurova
Ayşegül Dalbeler
Murat Dalkılıç
Vedat Dayıcioğlu
Murat Demirtaş
İrfan Devranoglu
Emine Dinçer
Nevzat Doğan
Öner Engin
Serkan Eroğlu
Tülay Eroğlu
Bülent Erol
Serpil Erol
Cüneyt Ersen
Figen Esen
Yılmaz Göğüs
Baki Göksan
Mustafa Taner Gören
Eren Gözke
Şirin Güven
Özgür Hakkı
Ayşe Hancı
Merih İş
Ayten Kadanalı
Hakkı Karakaş

Muammer Karakaş
Serkan Karaman
Aysu Karatay
Bora Karip
Sibel Karşıdağ
Aytekin Kaymakçı
Meral Kızıltan
Ercan Kurt
Duygu Geler Külcü
Kemal Memişoğlu
Hasan Hilmi Muratlı
Cüneyt Müderisoğlu
Cem Nazikoğlu
Ahmet Nohutçu
Tamer Okay
Özge Ecmel Onur
Ender Onur
Sibel Ova
Metin Özaydın
Emin Özbek
Ali Özdemir
Nail Harzem Özger
Asu Özgültekin
Recep Özgültekin
Nail Özgüneş
Ozan Özkaya
Yelda Özkurt
Emine Özyuvacı
Atila Ramazanoğlu

Abdülvahit Sözüer
Tomris Şengör
Mert Şentürk
Nazan Tarhan
Nevzat Tarhan
Arzu Tatlıpınar
Lütfü Telci
Sibel Temur
İzzet Titz
Kamil Tokar
Fevzi Toraman
Niyazi Tuğ
Güldem Turan
Hatice Türe
Uğur Türe
Aygen Türkmen
Funda Türkmen
Nükheth Özgüç Tüzüner
Sema Uçak
Mehmet Ali Ustaoglu
Tuğhan Utku
Yavuz Uyar
Lokman Uzun
Faruk Ünal
Ayhan Verit
Veli Yalçın
İbrahim Yekeler
İstemi Yücel

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Boğaziçi Tıp Dergisine aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic, media, of all communication, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to journal of The BOSPHORUS MEDICAL JOURNAL. Reproduction without prior written permission of part on all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

MAKALE YAZIM KURALLARI

GENEL BİLGİLER

Boğaziçi Tıp Dergisi; Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin resmi yayın organıdır. Yılda 3 kez yayınlanır. Yayınlanma zamanları Ocak, Mayıs ve Ekim aylarıdır. Boğaziçi Tıp Dergisi, tıbbi konular ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif ve deneysel araştırmalar, derlemeler, olgu sunumları, editöryal yorum/tartışmalar, editöre mektuplar, tıbbi eğitimler, bilimsel mektuplar, tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir. Boğaziçi Tıp Dergisi, yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olmayı ve ticari kaygılardan uzak olmayı prensip edinmiştir. Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmelidir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editöryel komite tarafından danışman hakemlere gönderilir. Hakemlerin önerileri doğrultusunda yazardan, yazı ile ilgili düzeltme istenebilir. Düzeltilmiş yazı, hakemler ve editöryel komite tarafından uygun görülürse yayınlanır. Makale bilimsel değerlendirme için işleme alındıktan sonra yayın hakları devir formunda belirtilmiş olan yazar isimleri ve sıralaması esas alınır. Bu aşamadan sonra; makale hiçbir aşamada yayın hakları devir formunda imzası bulunan yazarlar dışında yazar ismi eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez. Makale yazarlarından herhangi birinin isminin makaleden çıkarılması için konuyla ilgili tüm yazarların açıklamalı, yazılı izinleri alınmalı ve yayınevine bildirilmelidir. Editörler ve yayınevi, derginin reklam amacı ile kullanılan sayfaları ile ilgili sorumluluk kabul etmez. Bu sayfalarla ilgili tüm sorumluluk reklamı veren kuruluşa aittir.

YAYIN KURALLARI

Bilimsel Sorumluluk

Tüm yazarların gönderilen makaleye akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır: -makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı, -makaleyi yazmalı veya revize etmeli, -son halini kabul etmelidir. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Etik Sorumluluk

Dergi, "insan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygunluk ilkesini kabul eder. Yazarlar kurumlarının etik kurulundan aldıkları onay belgesini makale ile birlikte yazı işlerine sunmalıdırlar. Gereç ve yöntemler bölümünde etik kurul onayı aldıklarını ve "bilgilendirilmiş onam formu" aldıklarını belirtmelidirler. Yazarlar retrospektif çalışmalar için; çalışmanın yapıldığı yer, materyal ve tarihi belirten yazıyı kurum yetkilisine (Eğitim Planlama Komisyonu, başhekim, bilimsel konsey gibi...) onaylatarak belgelemelidirler. Çalışmada "hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin YÖNTEM VE GEREÇLER bölümünde hayvan deneyleri etik kurullarından onay aldıklarını belirtmeli ve bu belgeyi gereği halinde dergi editöryal kurumuna sunmalıdırlar. Olgu sunumlarında hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alınmalıdır. Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

İstatistik Değerlendirme

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Gerek görülmesi halinde editörler kurulu istatistik yöntemle ilgili önerilerde bulunabilir.

Yazım Dili Yönünden Değerlendirme

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumunun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org.tr adresi, ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları için de yazarlardan düzeltme istenebilir.

Yayın Hakkı

Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar <http://www.bogazicitipdergisi.com>, internet adresinden ulaşacakları "yayın hakları devir formu"nu doldurup, online olarak, <http://www.bogazicitipdergisi.com>, adresinde yer alan "online makale gönder" linkindeki bölümden, makale ile birlikte göndermelidirler.

Yazı Çeşitleri

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir;

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan retrospektif-prospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.Yapısı:

-Özet (ortalama 350-400 kelime; amaç, yöntem ve gereçler,bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan, Türkçe ve İngilizce)

-Anahtar kelimeler (İtalik harfte olmalı ve 3 kelimeyi geçmemelidir, Türkçe ve İngilizce)

-Giriş

-Yöntem ve Gereçler

-Bulgular

-Tartışma

-Sonuç

-Teşekkürler (varsa)

-Kaynaklar

Derleme: Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından yazılır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürü de taranarak hazırlanmalıdır.

Yapısı:

- Özet (ortalama 350-400 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar kelimeler (İtalik harfte olmalı ve 3 kelimeyi geçmemelidir, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- Kaynaklar

Olgu Sunumu:

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılıklar gösteren olgularla ilgili makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

- Özet (ortalama 250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar kelimeler (İtalik harfte olmalı ve 3 kelimeyi geçmemelidir, Türkçe ve İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma
- Kaynaklar

Editöryel Yorum/Tartışma:

Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışında, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Konu ile ilgili makalenin sonunda yayınlanır.

Editöre Mektup:

Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye(sayı, tarih verilerek) ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazarları tarafından, yine dergide yayınlanarak verilir.

Yazım Kuralları

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır:

Kısaltmalar:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "bilimsel yazım kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.
- Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg, veya .gif dosyası olarak sisteme eklenmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerde geçen kısaltmalar; şekil, resim, tablo ve grafiklerin alt satırında açıkça yazılmalıdır.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

Editöre Sunum Sayfası:

Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.

Kapak Sayfası:

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

Özetler:

"Yazı Çeşitleri" bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

En az 3-5 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "medical subject headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

Teşekkür:

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, başış ve diğer bütün editöryel (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar:

Orijinal basımı Türkçe olan kaynakların başlığı [] içinde ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce "parantez içinde ()" sayı olarak belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp " ve ark.et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format index medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır. (bakınız: www.icm-je.org). Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. Kaynakların yazımı için örnekler (noktalama işaretlerine dikkat ediniz):

Makale için:

Yazarların soyadları ve isimlerinin baş harfleri, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa numarası belirtilmelidir. (Yee AJ, Bae HW, Friess D, Roth SM, Whyne C, Robbin M, et al. The use of simvastatin in rabbit posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion. Spine J 2006;6:391-6.)

Kitap için:

Yazarların soyadları ve isimlerinin baş harfleri, bölüm başlığı, editörlerin ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. (Francis XC. Arthrodesis of the spine. In: Canale ST, Beaty JH, editors. Campbell's operative orthopaedics. Vol. 2. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 1851-53).

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için:

Yazarların/editörün soyadları ve isimlerinin baş harfleri, bölüm başlığı, editörlerin ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. (Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. Çeviri Editörü: Çevikbaş U. Temel patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi ve Yüce Yayınları; 1994. s. 47-60.)

Sadece on-line yayınlar için; **DOI** tek kabul edilebilir on-line referanstır.

HASTANEMİZİN TARİHÇESİ

SAĞLIK SEKTÖRÜNÜN PARLAYAN YILDIZI: FSM

Geçmiş İkinici Dünya Savaşı zamanlarına dayanan, bugünkü adıyla Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi; tarihe adını Posta İdaresi çalışanlarına hizmet veren “PTT Sanatoryum ve Prevantoryumu” olarak yazdırmıştır. İleriki zamanlarda ise “PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesi” şeklinde kurumsal bir kimlik kazanmış ve 19 Şubat 2005 tarihinde PTT Genel Müdürlüğü tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'na devredilerek, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi olarak devam etmiştir. Sağlıkta Dönüşüm Programı kapsamında yapılan yeni düzenlemelerle ise Sağlık Bakanlığı İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği bünyesinde hizmetini sürdürmektedir.

Sanatoryum ve Prevantoryum Dönemi

İkinici Dünya Savaşı ile ülke genelinde toplumun belli alanlarında savaşın olumsuz etkileri meydana çıkmış, bu olumsuzluklar ülkenin sosyo-ekonomik yapısını da bozmuştur. Bozulan bu yapıda savaşın etkisi ile genel sağlıkta büyük sorun ve zarar oluşturan tüberküloz hastalığı (verem) da yayılmaya başlamıştır. İkinici Dünya Savaşı ve sonrasında sıkça görülen verem, dönemin PTT Genel Müdürü Halil Naki Köstem 'i de pençesine almış ve Köstem 'in, geniş bir hekim muhiti olmasına rağmen sanatoryumlarda yatak temininde güçlük çekmesi, bu konuya eğilmesine vesile olmuştur. Köstem, PTT camiasında birçok tüberkülozlu hasta olduğunu göz önüne alarak PTT personelinin kurumun olanaklarıyla tedavi edilmelerini sağlamak üzere teşebbüse geçmiş ve mevcut bir yer aramaya başlamıştır. PTT camiası içinde, teşkilattaki personelin kendi imkân ve vasıtalarıyla tedavi edilmelerini sağlamak amacıyla Müşir Gazi Ethem Paşa'nın kızına ait, içinde köşkü bulunan 126.449 m² büyüklükteki arazi, 26 Şubat 1945 tarihinde PTT Genel Müdürlüğü tarafından satın alınarak ilk adım atılmıştır. Belirtilen arazi günümüzde İstanbul ili, Ataşehir ilçesi, İçerenköy Mahallesi sınırları içersindedir. Cumhuriyet döneminin en önemli mimarlarından birisi olarak kabul edilen Mimar Şekip Sabri Akal tarafından çizilen Sanatoryum ve Prevantoryum binasının inşaatı 5 yıl 4 ay 7 gün sürmüştür. İnşaatın bitim tarihini takiben 2 Mayıs 1952 yılında bir köşk ve 3 katlı iki binada, 50 yataklı Sanatoryum ve 25 yataklı Prevantoryum olarak Dr. Kamil Galatalı'nın (2 Mayıs 1952-23 Ekim 1954) başhekimliğinde faaliyete geçmiştir. Söz konusu binalar ise günümüzde A ve E Bloklar olarak hizmet vermektedir.

PTT Hastanesi Dönemi

İleriki zamanlarda hastanenin yönetimine atanan Başhekim Dr. Orhan Tan, arazinin büyüklüğünü, hastanenin mevcut yapısı ve tam teşekküllü bir donanım ihtiyacını göz önüne alarak yaptığı girişimler sonucu, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nun 2 Kasım 1954 tarihli emriyle hastaneye dahiliye ve cerrahi servislerini ekleyerek hastane kimliğini tamamlamıştır.

Eğitim Hastanesi Dönemi

Büyük girişimler sonucu hastanenin tanı ve tedavi olanakları zaman içinde engeller aşularak belli bir düzeye ulaşmıştır. 1960 yılından 1976 yılına kadar sadece İç Hastalıkları dalında ihtisas verilmekte iken 1983 yılından sonra Tababet Uzmanlık Tüzüğü gereğince Sağlık Bakanlığı tarafından gönderilen jürinin yaptığı tetkik sonucu hastanenin tüm dallarda ihtisas yapabilecek fiziki yapıya ulaştığı tespit edilmiş, eğitim kadrolarının tamamlandığı Dahiliye, Cerrahi, KBB, Göz, Asabiye, Röntgen, İntaniye ve Anestezi dallarında eğitim faaliyetleri gerçekleştirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı Dönemi

PTT Hastanesi, 19 Şubat 2005 tarihinde 5283 sayılı “Bazı Kamu Kurum ve Kuruluşlarına Ait Sağlık Birimlerinin Sağlık Bakanlığına Devredilmesine Dair Kanun” uyarınca T.C Sağlık Bakanlığı'na devrolup T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi adıyla halkımıza hizmet vermeye devam etmiştir. Yapımı 1991'de tamamlanan C Blok 2001-2003 yılları arasında kısmi tadilat görmüş, 2005 yılında tekrar projelendirilerek 2006-2007 yılları arasında gerçekleştirilen kapsamlı bir tadilat sonrası 2008 yılında ana hastane binası olarak hizmete açılmıştır. Toplam 10.990 m² kapalı alana sahip olup blokta 20 yoğun bakım yatağı, hastalar ve refakatçileri için her türlü konfora sahip 64 tek ve 52 adet iki kişilik banyolu oda ve 10 ameliyathane bulunmaktadır. C Blok seminer salonu, şef ve doktor odaları, kan bankası, acil servis ve diğer yan birimleri de barındırmaktadır. Belirtilen blok ile hastane toplam yatak sayısı 2011 itibarı ile tadilatla olan bölümler dahil 300 yatağa ulaşmıştır.

Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Dönemi

Günümüzde hastane, 2003 yılı Sağlıkta Dönüşüm Programı çerçevesinde 663 sayılı “Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkındaki Kanun Hükmünde Kararname” uyarınca oluşturulan Sağlık Bakanlığı İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği bünyesinde hizmet vermeyi sürdürmektedir. Hastane Başhekimlik binası, İAKB Genel Sekreterliği olarak kullanılmaya başlanmıştır. Belirtilen binada İAKB Genel Sekreterliğine bağlı Tıbbi, İdari ve Mali Hizmetler Başkanlıkları ve Genel Sekreterlik Makamı bulunmaktadır.

Bugün gelinen noktada, hastane kompleksi koruma altındaki çam ağaçlarıyla kaplı 184.276 m² büyüklükte bir arazi üzerinde, 8.949 m² oturma alanına sahip, toplam 29.668 m² büyüklükte kapalı alan içeren 17 bağımsız blok ve binadan oluşmaktadır. 2014 yılında G Blok önündeki otoparkın üzerine yapılan yeni bina ile İAKB Genel Sekreterliği Merkez Laboratuvarları inşa edilmiş olup belirtilen laboratuvarlar ülkemizin en modern ve büyük otomatize merkezini oluşturmaktadır. C-Blok yanındaki arazide 2014 yılının başında hizmete giren FSM EAH Radyoloji Ek Binası en modern manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi cihazlarını barındırmaktadır. Belirtilen binaya ek olarak Birlik dahilindeki hastanelere hizmet verecek Teleradyoloji Raporlama ve Diktasyon Merkezi binasının ve İAKB Genel Sekreterliği Kamu Özel Ortak Eğitim Projesi olarak planlanmış İAKB Klinik Ultrasonografi Eğitim Merkezi Binasının inşa ve renovasyonu planlanmıştır. Aynı zamanda kampüs içinde DSA hizmeti sunacak merkez planlaması yapılmıştır.

FSM Hastanesi, Aralık 2013 yılı itibarıyla toplam 605 (Uzman Hekim- Pratisyen Hekim-Hemşire-Ebe-Diğer Yardımcı Sağlık Personeli) personel kadrosu ile sağlık hizmetleri sunmaktadır. Eğitim kadrosunu ise 2013 Aralık ayı itibarıyla 16 Eğitim Görevlisi, 19 Başasistan ve 115 Asistan oluşturmaktadır. 2005 yılı sonrası kalite çalışmaları sistematik olarak büyük bir hız kazanmış olup bu bağlamda Kurum Performans ve Kalite Biriminin kurulmasıyla sürdürülen çalışmalar neticesinde 28 Kasım 2007 tarihinde Türk Standartları Enstitüsüne belgelendirme başvurusu yapılmıştır. Kurum 17-18 Aralık 2007 tarihlerinde yapılan denetimler sonucu, 2007 Aralık ayında Hastane Hizmetleri Sunumunda ISO 9001:2000 Kalite Yönetim Sistemi Belgesi almaya hak kazanmıştır. 20-22 Ekim 2010 tarihlerinde yapılan belge yenileme denetimleri ile kurumun TS ISO EN 9001:2008 belgesi yenilenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, 2003 yılında hastane performanslarını değerlendirmek amacıyla Hastanelerde Kalite Geliştirme için Performans Değerlendirme Araçları (Performance Assessment Tools for Quality Improvement in Hospitals, PATH) projesini başlatmıştır. Bugün için PATH projesi kapsamında 13 ülkede aralarında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin de bulunduğu 150'den fazla hastane yer almaktadır.

Planlamalar ve Gelecek Dönem

2005 yılında III. derece sit alanı kabul edilen arazinin 03 Ocak 2006 tarihinde Sağlık Bakanlığı ve PTT Genel Müdürlüğü arasında yapılan protokolle 60.000 m²'lik bölüm, PTT Genel Müdürlüğü kullanımına bırakılmış ve hisseli tapu çıkarılmıştır. 1/5000 ölçekli Koruma Amaçlı Nazım İmar Planında; tamamı sağlık alanı, emsal değeri: 0.70 maksimum TAKS değeri 0.25 olarak, İstanbul V Numaralı Kültür ve Tabiat Varlıklarını Koruma Bölge Kurulu tarafından uygun görülmüş, İstanbul Büyükşehir Belediyesi Meclisi tarafından da kabul edilmiş ve başkanlıkça 07 Kasım 2010 tarihinde onaylanmıştır. PTT Genel Müdürlüğünün arazinin bir kısmının idare alan olması yönündeki itirazı, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İl Müdürlüğü ve İstanbul V Numaralı Kültür ve Tabiat Varlıklarını Koruma Bölge Kurulu tarafından reddedilerek, arazinin tamamı "sağlık alanı" olarak tescillenmiştir. Hâlihazırda Ataşehir Belediyesi tarafından 1/1000'lik imar planı hazırlıklarına başlanılmıştır. Günlük ortalama 4500 ayaktan hastaya her branşta sağlık hizmeti verebilen T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul'un Anadolu yakasının tam ortasında, Finans merkezi kurulmakta olan Ataşehir ilçesinin tek devlet hastanesidir.

Ülkemizde ve özellikle İstanbul Anadolu yakasında acil travma hizmetlerine ve fizik tedavi rehabilitasyon romatizma hastalıklarına yönelik sağlık ihtiyacı çok fazladır. Hastanenin depreme dayanıklı zemini, ulaşım kolaylığı ve yeşillikler içindeki arazi yapısının bu ihtiyacı karşılamak için müsait olduğu düşünülerek Sağlık Bakanlığı'nın talimatı ve onayıyla hastanece Sağlık Kompleksi Master Planı hazırlanmıştır.

Planda deprem ve acil sağlık hizmetlerine yönelik 200 yataklı, günlük 2500 acil hastaya hizmet verebilecek Acil Travma ve Afet Hastanesi, 300 yataklı Fizik Tedavi Rehabilitasyon Romatoloji Hastanesi, 500 yataklı (300 yatağı faaliyette) genel hastane blokları, günlük 8000-10000 hastaya hizmet sunabilecek doktor ofisleri ve ayaktan hasta hizmetleri bölümleri, destek hizmetleri, yürüyüş alanları ve her türlü sağlık ve sosyal ihtiyaçları karşılayan ve yaklaşık 120.000 m² net kullanım alanı olan yapılar mevcuttur. Bu 1/1000 plan taslağı Anıtlar Kurulu ve yerel belediyenin de olumlu görüşü ile oluşturulmuştur. Belediye Meclisinin kabul ettiği Koruma Amaçlı Nazım İmar Planında da 134.000 m² inşaat üst kullanım alanına izin verilmiştir. Bu planlamanın daha genişletilerek uygulanması için İPKB (İstanbul Valiliği İstanbul Proje Koordinasyon Birimi) tarafından proje çalışmaları devam etmektedir.

Sonuç

Ulaşım kolaylığı ve arazi yapısıyla, İstanbul'un Anadolu yakasındaki insanlarımızın ihtiyacı olan sağlık hizmetine katkı sağlayacak, deprem gibi doğal afetlerde acil sağlık hizmetini çok rahatlıkla görebilecek, fizik tedavi, romatizmal hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisini yapabilecek ve İstanbul Finans Merkezi'nin ihtiyacı olan sağlık hizmetini sunabilecek kapasite ve insan gücüne sahip Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi sağlık sektörünün parlayan yıldızıdır.

Doç. Dr. Kemal MEMİŞOĞLU

Genel Sekreter V.

B A Ş Y A Z I

Yeniden Merhaba

Üç ay önce yayın hayatına başlayan dergimizin 2. sayısı ile karşınızdayız. Gösterdiğiniz ilgi için gerçekten müteşekkirimiz. İlk sayımızda gerek makale göndererek gerekse beğeni ve eleştirilerini ileterek bizi destekleyen tüm meslektaşlarımıza saygı ve sevgilerimizi sunuyoruz.

Bu sayımızda da sizlerin beğeni ve takdirine layık olmaya gayret ettik. Gönderilen pek çok makale arasında seçim yaparken gerçekten zorlandık. Tüm araştırmacı ve yazarlarımıza teveccühlerinden dolayı sonsuz teşekkürler.

Henüz 2. sayımız olmasına rağmen gerek bilimsel içerik gerekse görsel kalite yönünden iddialı dergilerle yarışabilir düzeydeki Boğaziçi Tıp Dergimizi takdir ve beğenilerinize sunuyor, hepinize selam, sevgi ve hürmetlerimi takdim ediyorum.

Doç. Dr. Aytakin KAYMAKCI

EDİTÖRDEN;

İkinci sayımızı, ilk sayının heyecan ve tutkusuyla sunuyoruz. Üçüncü sayımıza aynı coşkuyla hazırız. Unutmayınız ki bu dergi sizin, sizinle büyüüp güçlenecek...

İlk sayımıza yetiştirilemeyen hastanemiz tarihçesini de bu sayıda sizinle paylaşmaktan mutluyuz.

Yeni sayılarda buluşmak üzere...

Saygılarımla.

Nur AKGÜN



Cilt (Volume) 1

Sayı (Number) 2

2014 HAZİRAN

İmtiyaz Sahibi
Aytekin KAYMAKCI

Editör
Nur AKGÜN

Editör Yardımcıları
Arzu TATLIPINAR
Barış YILMAZ
Duygu Geler KÜLCÜ
Yelda ÖZKURT

İstatistiksel Danışma
EMPIAR
info@empiar.com

Kapak Tasarım
Burak BALCI
Burak MENGİ

Grafik Tasarım
Yaşar ÖZER

Baskı
Sunar Medya

İletişim
E5 Karayolu Üzeri İçerenköy
Ataşehir, 34752 İSTANBUL
Tel: 0216 578 30 00
www.bogazicitipdergisi.com
fnurakgun@hotmail.com

Bedelsiz dağıtılır.



ISSN: 2149-0287

İÇİNDEKİLER

Klinik Araştırma

Tiroidektomi Sonrası Laringoskopide Remifentanil İnfüzyonu 44-48
(Güldelem Turan, Fatih Koç, Siddika Batan, Filiz Ormancı, Asu Özgültekin, Osman Ekinci)

Apache II Mortalite Tahmininde III. Basamak Yoğun Bakımda Yeterli midir? 49-53
(Ceren Şanlı Karip, Fatma Nur Akgün, Arzu Yıldırım Ar, Yıldız Yiğit Kuplay, Firdevs Karadoğan, Cansu Akin, Bora Karip)

Kronik Hepatit B Hastalarında Pegile İnterferon Alfa 2a ve Adefovir Dipivoksil Tedavilerinin Karşılaştırılması 54-59
(Pınar Korkmaz, Gaye Usluer, İlhan Özgüneş, Elif Doyuk Kartal, Saygın Nayman Alpat, Nurettin Erben)

Osteoporotik Hastalarda D vitamini Düzeyinin Denge ve Mobiliteye Etkisinin Kısa Fiziksel Performans Baterisi ile Değerlendirilmesi 60-65
(Pınar Akpınar, Kübra Neslihan Kurt, Betül Sevinç, Duygu Geler Külcü, Feyza Ünlü Özkan, İlknur Aktaş)

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Sonucu Oluşan Koroidal Neovasküler Membranda Fotodinamik Tedavi ile Kombine Edilmiş Ranibizumab Tedavisinin Tek Başına Ranibizumab Tedavisi ile Karşılaştırılması 66-71
(Gökçen Baş Eratlı, Yelda Özkurt, Tomris Şengör, Suat Alçı, Tayfun Şahin)

Olgu Sunumu

İlginç Bir Akut Böbrek Hasarı Olgusu: Sistemik Lupus Eritematozus / Sjögren Overlap Sendromuna Sekonder Kataraktik Antifosfolid Sendromu 72-80
(Akyüz O., Türkmen F., Güneş M., Güldü M., Gümrukçü G., Güneş P., Yörüşün A.)

Derleme

Keratokonus ve Tedavisi 81-87
(Sezen Akkaya, Yelda Özkurt, Sibel Aksoy, Aysu Karatay Arsan)

Klinik Araştırma**Tiroidektomi Sonrası Laringoskopide Remifentanil İnfüzyonu**
Remifentanil Infusion During Laryngoscopy Following Thyroidectomy**Güldem Turan¹, Fatih Koç², Sıddıka Batan¹, Filiz Ormancı¹**
Asu Özgültekin¹, Osman Ekinci¹

1. Haydarpaşa Numune EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

2. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Tiroidektomi sonrasında vokal kord bakısında remifentanil infüzyonunun hemodinamik yanıt ve hasta konforuna etkisini araştırdık.

Metod: ASA I-II, 18-60 yaş, 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Anestezi induksiyonu için tüm hastalara; 1.5 microgr/kg fentanil, 5-7 mg/kg tiopental, 0,1 mg/kg vecuronium uygulandı. Cormack-Lehane (CL) skoru kaydedildi. Anestezi idamesi % 50 O₂-N₂O ve % 1 sevofluran ile sağlandı. Grup R'de (n=20) Remifentanil 0.05-0.5 microgr/kg/dk idamede uygulandı. Grup K'da (n=20) %0.9 NaCl 5 ml/sa infüzyonu yapıldı. İnhalasyon anestetigi operasyon sonunda kesildi. Grup R'de; spontan solunumu inhibe etmeyecek şekilde sedasyon dozu Remifentanil 0.02 microgr/kg/dk, Grup K'da; %0.9 NaCl 5 ml/sa infüzyonu; operasyon sonrasında laringoskopi değerlendirmesi sırasında devam etti. Hemodinamik parametreler ve postoperatif Cormack-Lehane skoru kaydedildi.

Bulgular: Grup K'da; CL skoru grup R'den anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.015). Postoperatif laringoskopide kalp hızı grup K'da anlamlı olarak yüksek bulundu. grup K'da 6 hasta Postoperatif Laringoskopiye hatırlıyordu (p=0.018). Hemodinamik parametrelerde gruplar arasında fark bulunmadı.

Tartışma: Remifentanil tiroidektomi sonrasındaki laringoskopi prosedürü için uygun bir ajandır.

Anahtar kelimeler: Remifentanil, Tiroidektomi, Laringoskopi

SUMMARY

Aim: We studied the effects of remifentanyl infusion on hemodynamic response and patient comfort; during the inspection of the vocal cords after thyroidectomy.

Material and Methods: ASA I-II, aged 18-60 yr, 40 patients were included study. All patients were given 1.5 µgkg⁻¹ fentanyl, 5-7 mg/kg⁻¹ thiopental, 0,1 mgkg⁻¹ vecuronium for anaesthesia induction. Cormack-Lehane (CL) scores were recorded. Anaesthetic maintenance was ensured through 50 % O₂-N₂O and 1 % sevoflurane. In group R (n=20) Remifentanyl 0.05-0.5 µg kg⁻¹ min⁻¹ infusion were used maintenance. In group K (n=20) 0.9 % NaCl 5 mLh⁻¹ infusion was used. Inhalation anaesthetic agents were discontinued by the end of the operation. In group R; Remifentanyl 0.02 µg kg⁻¹ min⁻¹, which was sedation dose that didn't due to respiratory insufficiency and in group C 0.9 % NaCl 5 mLh⁻¹ infusions were continued after the surgery during the postsurgical evaluation laryngoscopy. Haemodynamic parameters and postoperative Cormack-Lehane scores were recorded again

Results: In group K; CL scores were significantly higher than the other group. (p=0.015) Postoperative laryngoscopy heart rate was found significantly higher in group K. (p=0.001) 6 patients in group C (30 %) remembered the postoperative laryngoscopy procedure (p=0.018). There were no statistically differences between groups regarding the hemodynamic parameters.

Discussion: Remifentanyl is suitable agent for the patients in the procedure of laryngoscopy following thyroidectomy.

Key words: Remifentanyl, Thyroidectomy, Laryngoscopy.

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Güldem Turan**Yazışma Adresi:** Haydarpaşa Numune EAH

Tıbbiye Cad. No:2 Üsküdar / İstanbul - Türkiye

Tel: 0216 414 45 02 - 1494**E-posta:** gturanmd@yahoo.com**Makale Gönderi:** 03.01.2014 / **Kabul:** 05.05.2014

GİRİŞ

Tiroidektomi operasyonlarında sinir yaranmasına bağlı postoperatif vokal kord disfonksiyon riski bulunmaktadır. Rekküren laringeal sinir hasarının engellenmesi için peroperatif sinir stimülasyonu uygulanması gibi yöntemlerin kullanıma girmesiyle birlikte; bu yöntemlerin uygulanmasındaki pratik zorluklar ve maliyet artışı nedeniyle, postoperatif laringoskopi ile vokal kordların değerlendirilmesi işlemi halen geçerliliğini koruyan bir yöntemdir (1, 2). Postoperatif laringoskopi hastanın ekstübasyonundan sonra ve uyanma aşamasında gerçekleştirildiği için; gerek hemodinamik yanıtlar açısından, gerekse hasta konforu açısından dikkatle uygulanması gereken bir işlemdir. Çalışmamızda; tiroidektomi sonrası laringoskopi işleminin remifentanil infüzyonu eşliğinde yapılmasının hemodinamik yanıtlar ve hasta konforu açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hastane Etik Kurul onayı ve hasta onamları alındı. Remifentanile bilinen alerjisi olan, hamile, emziren, morbid obez hastalar, indüksiyonda laringoskopi sınıflaması Cormack-Lehane (C-L) 3-4 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hemodinamik olarak instabil seyreden, remifentanil infüzyonunun durdurulması gereken hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı. Tiroidektomi operasyonu uygulanan, 18-60 yaş arası, ASAI-III, 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara; preoperatif 30 dakika önce; Atropin 0.5 mg ve Diazem 10 mgr intramüsküler olarak uygulandı. Operasyon masasına alınan hastalara standart monitorizasyon [elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv tansiyon (SAB, DAB, OAB), periferik oksijen saturasyon (SPO₂)] uygulandı. Anestezi indüksiyonu için tüm hastalara; 1.5 microgr/kg fentanyl, 5-7 mg/kg tiyopental, 0,1 mg/kg vekuronyum uygulandı. Entübasyon işleminde; Cormack-Lehane (CL) skoru kaydedildi. Anestezi idamesi % 50 O₂-N₂O ve % 1 sevofluran ile sağlandı.

Grup R'de (n=20) Remifentanil 0.05 - 0.5 microgr/kg/dk idamede uygulandı. Grup K'da (n=20) % 0.9 NaCl 5 ml/sa infüzyonu uygulandı. Operasyon sonunda son cilt dikişi ile inhalasyon anestetiği, N₂O kesildi, deküarizasyon amacıyla 30 microgr/kg neostigmin ile birlikte 10 microgr/kg atropin uygulandı. Grup R'de; Remifentanil 0.02 microgr/kg/dk ve Grup K'da;

% 0.9 NaCl 5 ml/sa infüzyonuna devam edildi. Postoperatif Remifentanil infüzyon dozu spontan solunumu inhibe etmeyecek şekilde sedasyon dozu olarak belirlendi. Hastalar kriterlerine uygun olarak ekstübe edilerek, anestezinin sonlandığı andan hastanın ekstübe olduğu zamana kadar geçen süre ekstübasyon zamanı olarak kaydedildi. Ekstübasyon sonrasında laringoskopi değerlendirmesi sırasında remifentanil 0.02 microgr/kg/dk infüzyonu devam etti. Hemodinamik parametreler ve postoperatif laringoskopiye geçiş süresi, laringoskopi süresi, Cormack-Lehane skoru kaydedildi. Postoperatif laringoskopiye geçiş süresi; anestezi sonlandığı andan itibaren hesaplanarak kaydedildi. Postoperatif laringoskopi süresi de işlemin uygulama süresi olarak kaydedildi. Hastaların preoperatif ve postoperatif laringoskopi işlemleri hastanın hangi çalışma grubuna dahil olduğunu bilmeyen, aynı ve tecrübeli bir anestezi uzmanı tarafından, Macintosh laringoskop ile gerçekleştirildi. Postoperatif sözlü uyarana yanıt, kooperasyon zamanı ve Aldrete Skoru ≥ 9 olma süresi kaydedildi. Derlenme dönemi tamamlandıktan sonra hastalar postoperatif bakım odasından çıkarılmadan önce; uygulanan laringoskopi işlemini hatırlayıp hatırlamadığı açısından sorgulandı

İSTATİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanıldı. Niceliksel verilerden normal dağılıma sahip olanların gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T testi ve grup içi karşılaştırılmasında ilişkili iki örneklem varyans analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık ve $p < 0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma dışı bırakılan olgu olmadı. Grupların demografik özellikleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Anestezi, cerrahi süreleri ve ekstübasyon sürelerinde gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 1: Demografik Özellikler

	Grup R (n=20)		Grup K (n=20)		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Yaş (yıl)	41,25	13,33	43,9	11,94	0,23
Boy (cm)	171	6,20	165	6,06	0,5
Vücut Ağırlığı (kg)	72,50	12,19	73,05	12,04	0,79

Tablo 2: Anestezi, Cerrahi Süreleri ve Ekstübasyon Süreleri

	Grup R (n=20)		Grup K (n=20)		P
	Ort	SS	Ort	SS	
Anestezi süresi (dk)	153,75	44,18	136,50	35,80	0,184
Cerrahi süre (dk)	134,60	38,57	120,25	35,74	0,233
Ekstübasyon süresi (dk)	5,50	3,62	5,25	2,47	1

Postoperatif laringoskopiye geçiş süresi ve laringoskopi uygulama süresinde gruplar arasında fark yoktu. Sözlü uyarana yanıt; kooperasyon zamanı ve Aldrete ≥ 9 olma zamanında gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Postoperatif Laringoskopi ve Derlenme Özellikleri

	Grup R (n=20)		Grup K (n=20)	
	Ort	SS	Ort	SS
Postop laringoskopiye geçiş süresi (dk)	6,85	2,54	6,85	2,54
Laringoskopi süresi (sn)	24,25	4,94	25,50	6,86
Sözlü uyarana yanıt zamanı (dk)	7,50	3,79	7,25	2,83
Kooperasyon zamanı (dk)	7,95	3,85	8,60	2,66
Aldrete skorunun ≥ 9 olma zamanı (dk)	7,75	3,61	7,90	2,02

Sistolik arter, diastolik arter basıncı, kalp atım hızı ölçümlerinde gruplar arasında fark tespit edilmedi. Postoperatif laringoskopide Cormack-Lehane skorlamasında; Grup R; CL1: 20 (% 100) iken; Grup K'da diğer gruptan yüksek skorlamada yer almıştır. [Grup K; CL1: 10 (50 %), CL2: 5 (25 %), CL3: 2 (10 %), CL4:3 (15 %) (p=0.015)]. (Pearson Ki-Kare). Hastaların postoperatif laringoskopi işlemini hatırlama oranı grup K'da 6 hasta ile anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup R'de hiçbir hasta işlemi hatırlamamıştır.

TARTIŞMA

Tiroidektomi operasyonları cerrahi uygulamalar içinde oldukça sık uygulanan girişimlerdir. Rekürren laringeal sinir hasarına bağlı olarak vokal kord paralizisi görülmesi tiroidektomi operasyonlarının komplikasyonlarından biridir (3). Gonçalves ve ark (4). 10 yıl süresinde tiroid operasyonu olan 1020 hastanın retrospektif olarak incelenmesinde; operasyona bağlı vokal kord paralizisi oranı % 1.8 olarak tespit edilmiştir. Vokal kord paralizisi; ses kısıklığına yol açabileceği gibi; ciddi solunum yetmezliğine de neden olabilir (5). Bu nedenle; erken tanı mortalite ve morbiditede azalma sağlaması açısından önemlidir. Rekürren laringeal sinir hasarının önlenmesinde; cerrahi tecrübe, özel gözlüklerin kullanılarak ameliyatın gerçekleştirilmesi gibi etkenler varsa da; sinir hasarı riski vardır. İntraoperatif sinir stimülasyonu uygulanarak sinir hasarının önlenmesine yönelik

tedbirler alınabilmektedir. Ancak bu yöntemler uygulamadaki pratik zorluklar ve maliyet açısından pahalı olduklarından rutin kullanımda yer almamaktadırlar(1, 2, 5). Thomusch ve ark. (7) 4382 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada; bir gruba intraoperatif nöromonitör uygulanırken, diğer bir gruba uygulanmamıştır. Nöromonitörizasyon uygulanan grupta rekürren laringeal sinir hasar oranı anlamlı olarak az bulunmuştur. Diğer yandan; nöromonitörün yararlı olmadığını ve çalışma prensibi esasına göre; elektrofizyolojik iletinin her zaman optimal sağlanıp, morbidite oranını düşürmediğini bildiren yüksek hasta sayılı çalışmalar da bulunmaktadır (1, 8). Dedecjus ve ark. (9) gerçekleştirdikleri pilot çalışmada; tiroidektomide vokal kord hareketlerinin intraoperatif yüksek çözünürlüklü ultrason ile tespit edilerek; rekürren laringeal sinir hasarının önlenmesini değerlendirmişlerdir. Ultrason ile vokal kord değerlendirilmesinde net görüntü elde edilmesinin zor olduğu, ancak vokal kordların hareketinin tespiti ve bu hareketin ölçümleri ile dolaylı yoldan tanı konulabileceğini ifade etmişlerdir. Büyük hasta grupları ile tekniğin geliştirilebileceğini bildirmişlerdir.

İntraoperatif tanıya yönelik metodların geliştirilmeye çalışılması ve mevcut yöntemlerin uygulama zorlukları nedeniyle halen konvensiyonel metod olarak; postoperatif laringoskopi ile vokal kord hareketlerinin değerlendirilmesi geçerliliğini korumaktadır (10, 11). Postoperatif laringoskopi işlemi; genellikle hastanın ekstübasyonundan hemen sonra uygulanmaktadır. Bu dönemde; hastanın kas gücü geri dönmüş olduğundan ve anesteziğin etkisinin büyük oranda ortadan kalktığı bir dönem olduğundan hasta ve uygulayıcı için zorluk içerebilmektedir (12, 13). Laringoskopi için çeşitli laringoskop modellerinin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

Truview EVO2'nin Macintosh laringoskopa göre daha iyi görüntü sağladığı bildirilmekle birlikte; işlem süresinin daha uzun olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (12, 14). Truview EVO2'de laringoskobun ucundan sürekli O₂ akımı olması nedeniyle özellikle spontan soluyan hastalarda buharlaşma ile görüntü kalitesinde bozulma olmazken, diğer tür video laringoskoplarla bu tür sorunlar yaşanabileceği bildirilmiştir (15, 16). Posttiroidektomi sonrasında laringoskopinin; spontan soluyan hastada ancak derin anestezi veya sedasyon altında yapılması hasta ve anestezi için konfor sağlamaktadır. Laringoskopi işlemi, ameliyat es-

nasında tercih edilen anestezi yöntemine göre, örneğin inhalasyon anestetiğinin kapatılmadan düşük dozda devam edilmesi ile olabilir. Ancak bu uygulamada hem hastanın uyanması uzun sürebilmekte, hem de ortam kirlilik oranı bir ölçüde de olsa artabilmektedir.

Biz çalışmamızda; operasyon süresinde infüzyon olarak kullanmış olduğumuz remifentanil infüzyonunu doz azaltarak postoperatif laringoskopi esnasında da sürdürerek; işlemlerde hasta konforu ve uygulama kolaylığını inceledik. Kontrol grubunda; herhangi bir ek infüzyon ajanı kullanılmayarak, operasyon bitiminde laringoskopi işlemini gerçekleştirdik. Remifentanil; kısa etki süresi ile erken derlenmeye ve hemodinamik olarak stabil koşullar sağlaması nedeniyle anestezide tercih edilen bir ajandır ve günümüzde kullanımı çok yaygındır (17, 18). Lee ve ark. (19) uyanık hastalarda fiberoptik entübasyon için sedasyon uygulamasında remifentanil ve propofol kullanmışlar ve remifentanilin bu işlem için daha güvenilir olduğunu, propofolle hastalarda apne görülme oranı yüksek iken; remifentanil ile konforlu ve aynı zamanda güvenli sedasyon sağladıklarını bildirmişlerdir. Gulhas ve ark. (20) endoskopik mikroskopik laringoskopi girişimleri için remifentanil ile kas gevşetici kullanmaksızın entübasyon uygulamalarında, kaliteli ve hemodinamik olarak stabil şartların sağlandığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hemodinamik değerler arasında gruplararası fark olmamasına rağmen, remifentanil infüzyonuyla; kontrol grubuna göre; Cormack-Lehane laringoskopi değerlendirme skorlamasında daha iyi sonuçlar elde edilmiş ve hastaların işlemi hatırlama oranı daha düşük bulunmuştur.

SONUÇ

Düşük doz remifentanil infüzyonu tiroidektomi sonrasında vokal kordların değerlendirilmesi için uygulanan uyanık laringoskopi işlemi esnasında uygun koşulların sağlanması açısından kullanılabilir bir ajandır.

KAYNAKLAR

- 1- Witt RL. Recurrent laryngeal nevre electrophysiologic monitoring in thyroid surgery: the Standard of care? *J Voice*. 2005; 19(3): 497-500.
- 2- Dralle H, Sekulla C, Haertting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E et al. Risk factor of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nevre monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. 2004; 136 (6): 1310- 22.
- 3- Song P, Shemen L. Electrophysiologic laryngeal nevre monitoring in high-risk thyroid surgery. *Ear Nose Throat J*. 2005; 84(6): 378-81.
- 4- Gonçaves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(3): 490-4.
- 5- Mendels EJ, Brinings JW, Hamaekers AE, Stokroos RJ, Kremer B, Baijens LW. Adverse laryngeal effects following short-term general anesthesia: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138 (3): 257-64.
- 6- Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery*. 2004; 136(6): 1107-15.
- 7- Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Machens S, Dralle H. Intraoperative neuromonitoring of surgery for benign goiter. *Am J Surg*. 2002; 183(6): 673-8.
- 8- Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg*. 2004; 28(6): 589-91.
- 9- Dedecjus M, Adamczewski Z, Brzezinski J, Lewinski A. Real-time, high-resolution ultrasonography of the vocal folds-a prospective pilot study in patients before and after thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395(7): 859-64.
- 10- Lacoste L, Karayan J, Lehuède MS, Thomas D, Goudou-Sinha M, Ingrand P et al. A comparison of direct, indirect and fiberoptic laryngoscopy to evaluate vocal cord paralysis after thyroid surgery. *Thyroid*. 1996; 6 (1): 17-21.
- 11- Hemmerling TM, Schmidt J, Bosert C, Jacobi KE, Klein P. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in 151 consecutive patients under going thyroid surgery. *Anesth Analg*. 2001; 93(2): 396-9.
- 12- Barak M, Philipchuck P, Abecassis P, Katz Y. A comparison of the Truview blade with the Macintosh blade in adult patients. *Anaesthesia* 2007; 62(8): 827-31.
- 13- McMarrow RCN, Mirakhur RK. A new mirrored laryngoscope. *Anaesthesia* 2003; 58(10): 998-1002.

14- Li JB, Xiong YC, Wang XL, Fan XH, Li Y, Xu H et al. An evaluation of the TruView EVO2 laryngoscope. *Anaesthesia* 2007; 62(9): 940-3.

15- Malik MA, O'Donoghue C, Carney J, Maharaj CH, Harte BH, Laffey JG. Comparison of the Glidescope, the Pentax AWS, and the Truview EVO2 with the Macintosh laryngoscope in experienced anaesthetists: a manikin study. *Br J Anaesth* 2009; 102(1): 128-34.

16- Malik MA, Maharaj CH, Harte BH, Laffey JG. Comparison of Macintosh, Truview EVO2, Glidescope, and Airwayscope laryngoscope use in patients with cervical spine immobilization. *Br J Anaesth* 2008; 1018(5): 723-30.

17- Entezariasi M, Akhavanakbari G, Isazadehfar K. The comparison of alfentanil and remifentanil infusion during anesthesia on post-anesthesia recovery. *Saudi J Anaesth*. 2012; 6(4): 323-6.

18- Wang Seok Do, Tae Kyun Kim, Hae Kyu Kim, Cheul Hong Kim. The EC50 of remifentanil to minimize the cardiovascular changes during head holder pinning in neurosurgery. *Korean J Anesthesiol*. 2012; 63(4): 323-37.

19- Lee HM, Sakong J, Jee DL. The comparison of feasibility and safety on fiberoptic guided intubation under conscious sedation with remifentanil and propofol. *Korean J Anesthesiol*. 2013; 65(3): 215-20.

20- Gulhas N, Topal S, Erdogan K, Yucel A, Begec Z, Yologlu S et al. Remifentanil without muscle relaxants for intubation in microlaryngoscopy: a double blind randomised clinical trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17(14): 1967-73.

Klinik Araştırma

Apache II Mortalite Tahmininde III. Basamak Yoğun Bakımda Yeterli midir?

Is Apache II Efficient Enough at Mortality Prediction for III'rd Step Intensive Care Unit?

Ceren Şanlı Karip¹, Fatma Nur Akgün¹, Arzu Yıldırım Ar¹
Yıldız Yiğit Kuplay¹, Firdevs Karadoğan¹, Cansu Akın¹, Bora Karip²

1. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezyoloji ve Reanimasyon Kliniği

2. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

ÖZET

Giriş-Amaç: Günümüzde, "Akut Physiology and Chronic Health Evaluation" (APACHE II) skorumaya sistemine göre beklenen mortalite ile gerçekleşen mortalite arasındaki uyumsuzlukları irdelemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Eylül-Aralık 2013 arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin yoğun bakım ünitesinde yatan 272 hastanın demografik verileri, APACHE II skorları, beklenen ölüm oranları, gerçekleşen ölüm oranları ve yatış süreleri kaydedildi. İstatistiksel analizler için Student t, Mann Whitney U, Pearson Ki-Kare testi, parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri ve ROC curve analizi kullanıldı.

Bulgular: %55,1' i (n=150) kadın, %44,9' u (n=122) erkek olmak üzere toplam 272 hastada ortalama yaş 64,04±20,84 (min. 13 – max. 101) yıl, yatış süreleri ortalama 13,16±17,31 gün hesaplandı. Olguların APACHE II skorları ortalama 21,46±6,94, beklenen ölüm oranı ortalama 41,76±20,06 olarak hesaplandı. Gerçekleşen ölüm oranı %34,6 (n=94) bulundu. Ölen hastalarda yaş ve APACHE II skoru taburcu olanlara göre anlamlı yüksekti (p<0,05). Gerçekleşen ölüm oranı ile beklenen ölüm oranı arasında % 42,2 kesme değerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0,05). Beklenen ölüm oranı % 42,2 ve üzeri olan olgularda ölüm riski 4,7 kat fazla bulundu (Odds oranı 4,76 (%95 CI: 2,764-8,196)).

Sonuç: APACHE II skorları yoğun bakım hastalarında ölüm oranını belirlemede etkindir. Yaşam destek sistemlerindeki teknolojik gelişmeler ve uzmanlaşmış yoğun bakım ekipleri sayesinde gerçekleşen mortalite beklenene göre düşürülebilse de, gerek medikolegal gerekse sosyal nedenlerle genişleyen yoğun bakım endikasyonlarında APACHE II yüksek skorlarda mortalite tahmin etmede yetersiz kalabilmekte ve başka skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulabilmektedir.

Anahtar kelimeler: apache II, yoğunbakım, mortalite skor

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Ceren Şanlı Karip

Yazışma Adresi: Barajyolu Caddesi Flora Evleri

E-Blok No:15 Ataşehir / İstanbul - Türkiye

Tel: +90 505 383 00 11

E-posta: cerenkarip@gmail.com

Makale Gönderi: 30.01.2014 / Kabul: 05.05.2014

Bu makale 2014, 17. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

Aim of the Study: We aimed to study the discrepancy of calculated mortality rate based on "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation" (APACHE II) score system and observed mortality rates.

Material and Methods: Study was performed at the adult intensive care unit of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, between September and December 2013. Demographical data, APACHE II scores, expected and observed mortality rates and duration of hospitalization of 272 patients were recorded. Student t, Mann Whitney U, Pearson Ki-square tests were used for statistical analysis; diagnosis screening tests and ROC curve analysis were used for determining a cut off point for the parameters.

Results: %55,1 (n=150) of patients was female, %44,9 (n=122) was male (Totally 272 patient). The mean values of age was 64,04±20,84 (min. 13 – max. 101) years, duration of hospitalization was 13,16±17,31 days. APACHE II score: 21,46±6,94 and expected mortality rate: %41,76±20,06, observed mortality rate: %34,6 (n=94). Mort patient's APACHE II and age was significantly high than others (p<0,05). Statistically significant relation was detected between observed and expected mortality rate at % 42,2 cut-off point. The mortality risk was 4,7 times more at patients whose expected mortality rate was upper than % 42,2 ((Odds rate 4,76 (%95 CI: 2,764-8,196)).

Conclusion: APACHE II score is effective at detecting mortality rate in intensive care. Although technological development and experienced intensive care staff reduces the observed mortality to expected but because of expansion of indications based on medico legal and social reasons, it becomes hard to predict mortality rate at high APACHE II scores. For this reason an other score system should be needed.

Key words: APACHE II, intensive care, mortality score

GİRİŞ ve AMAÇ

Yoğun bakım hastalarında hastalığın ağırlığını, uygulanan tedaviye yanıtı, beklenen ölüm oranlarını ve yoğun bakım performansını belirlemede sıklıkla skorlama sistemlerinden faydalanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri aynı zamanda yapılan klinik araştırmalarda değerlendirilecek hastaların standardize edilmesinde de faydalıdır (1). Skorlamalarda günlük ölçümlerden sağlanan hasta verileri kullanılmakta olup birçok klinik skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bu sistemler; mortaliteyi tahmin eden “prognostik” ve morbiditeyi değerlendiren “organ yetmezlik” skorlama sistemleri olmak üzere iki esas kısımdan oluşur (2). İdeal bir skorlama sistemi, rutinde kullanılan değişkenlerle kolay uygulanabilmeli, iyi kalibre edilebilmeli, değişik hasta gruplarında duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalıdır. Henüz tüm bu özelliklere sahip skorlama sistemi geliştirilememiştir (2). “Akut Phisiology and Chronic Health Evaluation” (APACHE II) prognostik bir skorlama sistemi olup daha önce yapılan çalışmalarda etkin bulunmuştur ve günümüzde birçok yoğun bakım merkezinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda yoğun bakım kliniğimizde takip edilen hastaların APACHE II skor sistemine göre beklenen ve gözlenen ölüm oranları retrospektif olarak incelenmiş ve APACHE II skor sisteminin genel yoğun bakım kliniklerindeki yeterliliğinin tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde Eylül-Aralık 2013 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 272 hasta dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, APACHE II skorları, beklenen ölüm oranları, gerçekleşen ölüm oranları ve yatış süreleri kaydedildi. APACHE II skorları hesaplanırken hastaların yaşları yanında yoğun bakıma yatış esnasında elde edilen kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, vücut ısısı, inspire edilen oksijen konsantrasyonu, arteriyel kan pH değeri, serum bikarbonat düzeyi, sodyum, potasyum, kreatinin, hematokrit, beyaz küre değerleri ve Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanıldı. Hastaların skorları ve beklenen mortalite değerleri bilgisayar yardımıyla bir program kullanılarak elde edildi. Elde edilen verilerin analizinde NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Grup karşı-

laştırılmalarında Student t Test, Mann Whitney U ve Pearson Ki-Kare testinden yararlanıldı. Parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma %55,1’i (n=150) kadın, %44,9’u (n=122) erkek olmak üzere toplam 272 hastada yapıldı. Hastaların ortalama yaşları $64,04\pm 20,84$ (en küçük 13 ve en büyük 101) yıl hesaplandı. Yatış süreleri 1 ile 139 gün arasında değişmekte olup, ortalama $13,16\pm 17,31$ gündü. %34,6’sı (n=94) hastada mortalite gözlenirken, %65,4’ü (n=178) taburcu edilebilmişti. Hastaların yatış anındaki APACHE II skorları 0 ile 43 arasında değişmekte olup, ortalama $21,46\pm 6,94$ olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Min-Max	Ort ± SD	
Yaş (Yıl)	13-101	64,04 ± 20,84	
Yatış Süresi (Gün)	1-139	13,16 ± 17,31	
APACHE Skoru	0-43	21,46 ± 6,94	
Beklenen Mortalite	0-94,1	41,76 ± 20,06	
	n	%	
Cinsiyet	Kadın	150	55,1
	Erkek	122	44,9
Sonuç	Ex	94	34,6
	Taburcu	178	65,4

Beklenen Mortalite Oranı (BMO) ortalama değeri $41,76\pm 20,06$ (min 0 ve max 94,1) olarak elde edildi. Standart Mortalite Oranı (SMO) ise BMO’ nun Gerçekleşen Mortalite Oranına (GMO) bölünmesiyle 1,21 bulundu (Tablo 1). Klinik mortaliteye göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı. Mortalite görülen olguların yaş ortalaması, görülmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$). Cinsiyet dağılımları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,830$; $p>0,05$). APACHE skorları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardı. Mortalite görülen olguların APACHE II skorları, mortalite görülmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$). Olguların beklenen mortaliteleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 2).

Tablo 2. Sonuca Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Klinik Mortalite		p
		Yok (n=178)	Var (n=94)	
		Ort ± SD	Ort ± SD	
Yaş (Yıl)		61,03 ± 21,88	69,74 ± 17,45	^a 0,001**
Yatış Süresi (Gün); (Medyan)		13,14 ± 17,95 (6)	13,20 ± 16,13 (7)	^b 0,613
APACHE Skoru; (Medyan)		19,38 ± 6,33 (20)	25,39 ± 6,35 (25)	^b 0,001**
Beklenen Mortalite		35,65 ± 17,70	53,34 ± 19,21	^a 0,001**
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	99 (%55,6)	51 (%54,3)	^c 0,830
	Erkek	79 (%44,4)	43 (%45,7)	
^a Student t Test	^b Mann Whitney U Test	^c Pearson Kikare Test	^{**} p<0,01	

Mortalite görülen olguların beklenen mortaliteleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu anlamlılıktan yola çıkarak beklenen mortalite için kesme değeri (cut off noktası) hesaplanması düşünüldü. Klinik mortaliteye göre kesme değeri saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı. GMO'na göre beklenen mortalite için cut off noktası 42,2 olarak saptandı. Beklenen mortalitenin 42,2 kesme değeri için; duyarlılık %71,28; özgüllük %65,73; pozitif kestirim değeri 52,34 ve negatif kestirim değeri

81,25 hesaplandı (Tablo 3). Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %74,9 standart hatası %3,0 olarak saptandı (Tablo 3), (Grafik 1).

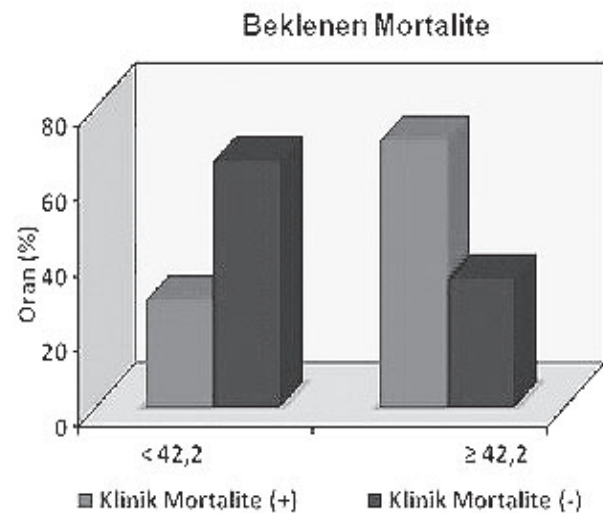
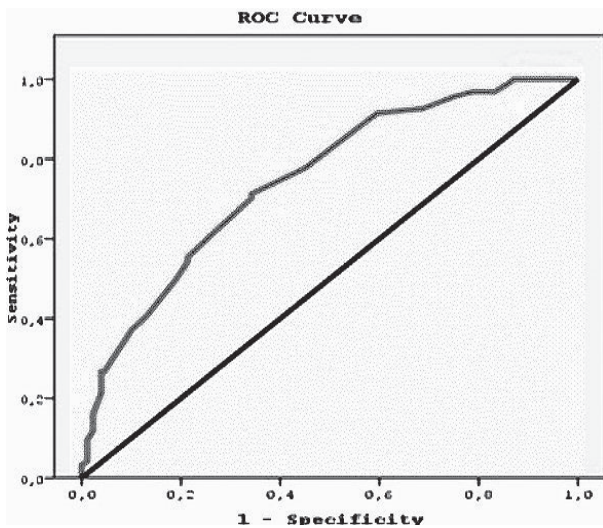
Klinik mortalite ile beklenen mortalite düzeyinin 42,2 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p<0,01). Beklenen mortalite düzeyi 42,2 ve üzeri olan olgularda klinik mortalite görülme riski 4,7 kat fazla bulundu (ODDS oranı 4,76 (%95 CI: 2,764-8,196)). (Tablo 4), (Grafik 2)

Tablo 3. Beklenen Mortalite için Tanı Tarama Testleri ve ROC Analizi Sonuçları

	Diagnostic Scan					ROC Curve		
	Cut Off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	p
Beklenen Mortalite	42,2	71,28	65,73	52,34	81,25	0,749	0,690-0,809	0,001**

Tablo 4. Klinik Mortalite ile Beklenen Mortalite (Kesme Değeri 42,2) İlişkisi

		Beklenen Mortalite				p
		< 42,2		≥ 42,2		
		n	%	n	%	
Klinik Mortalite	Var	27	28,7	67	71,3	0,001**
	Yok	117	65,7	61	34,3	



TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülkemiz devlet hastaneleri yoğun bakım ünitelerinde, Sağlıkta Kalite Standartlarını İyileştirme Çalışmaları doğrultusunda, hastalığın ağırlığını, yapılan tedaviye yanıtı, beklenen ölüm oranlarını ve yoğun bakım performansını saptayabilmek amacıyla APACHE II; SAPS II, MODS gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır (3).

Tablo 5: Skorlama Sistemlerinin Sınıflandırılması

Prognostik değerlendirme skorları
TISS/TISS 28* (Therapeutic Intervention Scoring System)
SAPS II/III* (Simplified Acute Physiology Score)
APACHE II/III* (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
MPM II* (Mortality Prediction/Probability Models)
GCS* (Glasgow Coma Score)
FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)
Organ disfonksiyonu tanımlama skorları
SOFA* (Sequential Organ Failure Assessment)
MODS* (Multiple Organ Dysfunction Score)
LODS* (Logistic Organ Dysfunction System)
ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection)
TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit)
Composite SAPS II/LODS
Travma değerlendirme skorları
AIS* (Abbreviated Injury Scale)
ISS* (Injury Severity Score)
TS (Trauma Score)
RTS (Revised Trauma Score)
TRISS* (Trauma Injury Severity Score)
ASCOT (A Severity Characterization of Trauma)
Hastalığa spesifik skorlamalar
ALI ve ARDS- MURRAY akciğer hasarı skoru
Subaraknoid kanama- WFNS-Dunya Beyin Cerrahları Federasyonu skoru
Karaciğer yetmezliği- MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlaması
Cerrahi- POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score) skorlama

* Yaygın Olarak Kullanılan Skorlama Sistemleri

Skorlama sistemleri Tablo 5’ de gösterildiği üzere çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. İdeal bir skorlama sistemi, rutinde kullanılan değişkenlerle kolay uygulanabilmeli, iyi kalibre edilebilmeli, değişik hasta gruplarında duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalıdır. Kalibrasyon, öngörülen mortalite olasılığı ile gerçekte gözlenen mortalite oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirilerek sağlanır (2). Hariharan ve ark. SMO’nun yoğun bakım performansının bir göstergesi olarak düşünülebileceğini ifade etmişlerdir (4). Gupta ve ark. medikal ve cerrahi endikasyonlarla solunumsal yoğun bakım ünitesinde izledikleri 330 olguda standart mortalite oranını (SMO) 1.65 bulmuş, beklenen ve gözlenen mortalitenin korele olmadığı sonucuna varmışlardır (5). Bizim çalışmamızda SMO değerimiz 1.21 hesaplandı. Başka bir deyişle hastalarımızda beklenen APACHE II skorlamasına göre beklenen ölüm oranından daha düşük ölüm oranı tespit ettik. Klinik uygulamada bu iyi bir yoğun bakım hizmeti verildiğinin kanıtı olabileceği gibi kullanılan skorlamanın yetersiz kalabildiği şeklinde de yorumlanabilir. Daley ve ark. APACHE II sisteminin, yoğun bakımlarda sık kullanılmakla birlikte, hastalık spesifik olmadığını belirtmektedir (6).

Geyik ve ark. APACHE II ve APACHE IV’ü karşılaştırdıkları çalışmalarında SMO’yu APACHE II için bizim çalışmamızdaki değerimizle örtüşen bir şekilde 1.2 ve APACHE IV için 2.8 bulmuşlar ve APACHE IV’ün performansının yetersiz olduğu, spesifik hasta grubu olmayan genel yoğun bakım ünitelerinde mortalite tahmininde APACHE II skorlama sisteminin kullanılabileceğine, ulusal bir yoğun bakım veri tabanı kurulmasıyla yoğun bakımların kendi hasta popülasyonlarına yönelik bir skorlama sisteminin de geliştirilebileceğine dikkat çekmişlerdir (7). Ho ve ark. ilk yatıştaki ve ilk 24 saatteki en kötü APACHE II’yi karşılaştırdıkları çalışmalarında beklenen mortaliteleri sırasıyla %15,5 ve %19,3, gerçekleşen mortaliteyi %16,3 bulmuşlar ve ilk yatışta saptanan APACHE II skorunun kalibrasyon ve ayırım gücünün kötü olmadığı ve travma hastası olmayan yoğun bakım hastalarında kullanılabildiğini belirtmişlerdir (8). Bu sonuçlara göre ilk yatışta hesaplanan APACHE II skoru, yoğun bakım hastalarında ölüm oranını belirlemede etkin durmaktadır, ancak bu etkinlik genel yoğun bakımlarda, klinikler arası fark gösteriyor olabilir. Kim ve ark. Kore’de yaptıkları çok merkezli çalışmada, cut-off noktası olarak beklenen mortalite %50 olarak belirlendiğinde sensitivitenin %36,4, spesifitenin %87,4 oldu-

ğunu ve APACHE II'nin prognoz saptamada zayıf kalibrasyon ve orta derecede ayırım gücüne sahip olduğunu belirtmişler ve ülkelerinde yoğun bakım hastaları için daha özelleştirilmiş bir prognostik model gerekliliğine dikkat çekmişlerdir (9). Karabıyık 2010 yılındaki derlemesinde; skorlama sistemlerinin mortalite tahmininde lineer skalalara sahip olmadığını, örneğin skorun 20 olduğu hastada hastalık ciddiyeti ve mortalite riskinin, skorun 10 olduğu bir hastaya göre iki kat daha fazla olmadığını altını çizmiştir. Skorların kullanılan değerlerin ölçüldüğü zaman için ya da ölçümlerin tekrarlandığı günler için geçerli olduklarının bilinmesi gerekir. Elde edilen değerler spontan ya da yoğun bakıma yatıştan önce verilen tedaviler sonucu değişebilir. Aynı derlemede öngörülerin bireysel olmadığı, yoğun bakıma yatırılacak hastaların seçimi ve tedavilerin sonlandırılması gibi kritik kararların verilmesinde kullanılmalarının etik ve bilimsel anlamda tartışmalı olduğu üzerinde durulmuştur (2).

Biz çalışmamızda yoğun bakım kliniğimizde takip edilen hastaların APACHE II skor sistemine göre beklenen ve gözlenen ölüm oranlarını retrospektif olarak inceledik. Ölen hastaların; yaş, APACHE II skorları ve beklenen ölüm yüzdeleri taburcu edebildiklerimize göre anlamlı yüksekti. BMO belli bir kesme noktasının üzerindeki hastalarda (çalışmamızda bu değer: %42,2), altındaki hastalara göre ölüm riskinin 4,7 kat fazla olduğu bulundu. Ülkemiz şartlarında spesifik hasta grubu olmayan genel yoğun bakım ünitelerinde, yasal ve sosyal nedenlerle yatış endikasyonları her geçen gün hem genişlemekte hem de değişmektedir. APACHE II skoru bu şartlarda belli bir değere kadar gerçekleşen mortaliteyi tahmin ediyor görünmektedir. Ancak elde ettiğimiz veriler APACHE 2 skorlama sistemi yüksek riskli hastalarda mortaliteyi öngörmede tek başına yeterli mi ve belli bir değerden yüksek skora sahip hastalar altta yatan hastalığa özelleşmiş yoğun bakımlarda mı takip edilmeli sorularını akla getirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bouch D, Thompson J. Severity scoring systems in the critical ill. *Continuing Education in Anesthesia and Critical Care* 2008; 8: 181-5.
2. Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010; 9(3): 129-143
3. Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Performans ve Kalite Yönergesi: Sağlık Hizmeti Yönetimi; Yoğun Bakım Hizmetleri; Basım tarihi 2011. Ankara
4. Hariharan S, Moseley H, Kumar A. Outcome evaluation in a surgical intensive care unit in Barbados. *Anesthesia* 2002; 57: 434-41.
5. Gupta R, Arora V. Performance evaluation of APACHE II score for an Indian patient with respiratory problems. *Indian J Med Res* 2004; 119: 273-82.
6. Daley J, Jencks S, Draper D, et al. Predicting hospital-associated mortality for medicare patients. A method for patients with stroke, pneumonia, acute myocardial infarction, and congestive heart failure. *JAMA* 1988; 260: 3617-24.
7. Geyik F, Altun G, Çıtak N, Ayazoğlu T. A comparison of APACHE II AND APACHE IV scoring systems in patients admitted to an intensive care unit: a clinical research. *Journal of Anesthesia - JARSS* 2013; 21 (3): 182-186
8. Ho K, Dobb G, Knuiman M, Finn J, Lee K, Webb S. A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2006; 10(1): R4.
9. Kim J, Lim S, Jeon K, Koh Y, Lim C, Koh S, et al. External validation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II in Korean intensive care units. *Yonsei Med J*. 2013; 54(2): 425-31.

Klinik Araştırma

Kronik Hepatit B Hastalarında Pegile İnterferon Alfa 2a ve Adefovir Dipivoksil Tedavilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Adefovir Dipivoxil and Pegylated Interferon Alpha 2a Treatment in Chronic Hepatitis B Patients

(Comparison of Adefovir Dipivoxil and Pegylated Interferon Alpha 2a Treatment)

Pınar Korkmaz ¹, Gaye Usluer ², İlhan Özgüneş ²
Elif Doyuk Kartal ², Saygın Nayman Alpat ², Nurettin Erben ²

1. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Kronik Hepatit B (KHB) tedavisinde PEG-IFN alfa 2a (PEG-IFN α -2a) ve adefovir dipivoksil (ADV) tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 01.09.2005 – 31.03.2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 30 hasta alındı. Hasta gruplarından birine (10 HBeAg negatif, 4 HBeAg pozitif) PEG-IFN α -2a 180 μ g/haftada bir, diğer gruba (11 HBeAg negatif, 5 HBeAg pozitif) ise ADV 10 mg/gün tedavisi verildi. Değerlendirme süresi 48 hafta olarak belirlendi.

Bulgular: 48 hafta sonunda HBeAg negatif hastalarda serum HBV DNA seviyesinde ADV grubunda 4,8 log₁₀ kopya/ml ve PEG-IFN α -2a grubunda 4,2 log₁₀ kopya/ml'lik düşme saptandı. 48 hafta sonu biyokimyasal yanıt oranı PEG-IFN α -2a grubunda %60, ADV grubunda %91'dir. HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA seviyesinde ADV grubunda 3,2 log₁₀ kopya/ml ve PEG-IFN α -2a grubunda 4 log₁₀ kopya/ml'lik düşme saptandı. 48 hafta sonu biyokimyasal yanıt oranı PEG-IFN α -2a grubunda %50, ADV grubunda %40'dır. PEG-IFN α -2a grubu hastalar ile ADV grubu hastalar arasında HBeAg pozitif ve HBeAg negatiflerde tedavi sonu biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi. Her iki tedavi grubu yan etkiler açısından değerlendirildiğinde PEG-IFN α -2a tedavisinde yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda PEG-IFN α -2a ve ADV tedavilerinin hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda 48 hafta sonu biyokimyasal ve virolojik yanıt yönünden birbirlerine bir üstünlükleri bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, adefovir dipivoksil, pegile interferon alfa 2a

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Pınar Korkmaz

Yazışma Adresi: Eskişehir Yunus Emre Devlet Hast.Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eskişehir

Tel: 0 505 550 22 60 - 0 222 211 95 95 / 6366

E-posta: drpinarkor@gmail.com

Makale Gönderi: 11.02.2014 / **Kabul:** 05.05.2014

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to evaluate the efficacy of pegylated interferon alpha 2a and adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients.

Material and Methods: This study was performed on patients treated for chronic hepatitis B in the infectious disease clinic of Eskişehir Osmangazi University between the dates 01.09.2005 and 31.03.2008. A total of 30 patients aged between 18 and 65 years compose the study group. One of patient groups received (10 HBeAg negative, 4 HBeAg positive) PEG-IFN alpha 2a at the dose of 180 μ g/once a week, whereas the other group (11 HBeAg negative, 5 HBeAg positive) received 10 mg/day ADV treatment. Treatment response evaluated at week 48.

Results: There were 4.8 log₁₀ copy/ml and 4.2 log₁₀ copy/ml reductions were defined in serum HBV DNA in HBeAg negative patients in ADV and PEG-IFN alpha 2a groups, at week 48, respectively. Biochemical response rates were 60% and 90.9% in PEG-IFN alpha 2a and ADV groups, respectively. Among HBeAg positive patients, reductions in serum HBV DNA levels were 3.2 log₁₀ copy/ml and 4 log₁₀ copy/ml in ADV and PEG-IFN alpha 2a groups, at week 48, respectively. Biochemical response rates were 50% and 40% in PEG-IFN alpha 2a and ADV groups, respectively. No significant difference was determined in biochemical and virological responses in HBeAg positive and negative patients between PEG-IFN alpha 2a and ADV groups, at week 48. When both treatment groups were evaluated for side effects, it was observed that side effects were significantly more common in PEG-IFN alpha 2a group.

Conclusion: In our study no significant difference of PEG-IFN alpha 2a and ADV treatment in both HBeAg positive and negative patients, was determined in biochemical and virologic response at 48 weeks.

Key words: Chronic hepatitis B, adefovir dipivoxil, pegylated interferon alpha 2a

GİRİŞ

Tüm dünyada yaklaşık 350 milyon insanın kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu taşıdığı tahmin edilmektedir. Kronik hepatit B hastalarında siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riski yüksektir (1). Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HCC ve son dönem karaciğer yetmezliği gibi nedenlerden dolayı ölmekte, %5-10'u karaciğer transplantasyonuna gitmektedir (2). KHB'nin siroz, HCC ve ölüme progresyonunu önlemek için etkili tedavilere ihtiyaç vardır (3). Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelmenin sağlanması, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve HCC'nin önlenmesi, yaşam süresinin uzatılmasıdır (4). Günümüzde KHB tedavisinde kullanılan ilaçlar; konvansiyonel interferon alfa, pegile interferon alfa (PEG-IFN α -2a ve α -2b), lamivudin, telbivudin, emtrisitabin, entekavir, adefovir dipivoksil (ADV) ve tenofovirdir (2).

İnterferonlar (IFN) antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkilere sahiptir. Klasik interferonların kısa yarı ömürleri nedeniyle ilacın kan düzeyinde dalgalanmalar görülebilmekte bu da antiviral etkinliği azaltabilmektedir. Konvansiyonel interferonlar ile ilaç serum tepe noktasına ulaştığında yan etkiler daha çok görülebilmektedir. Bu dezavantajları nedeniyle interferonlara polietilen glikol molekülünün eklenmesiyle pegile interferonlar ortaya çıkmıştır. Böylece interferonların yarı ömrü uzamış ve haftada bir uygulama ile sürekli bir viral yanıt elde edilmiştir (5, 6).

KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Adefovir, ADV'nin ön ilacıdır. Adefovir adenozin difosfatın bir asiklik nükleotid analogudur (7). Adefovir hücrel kinazlar tarafından aktif metabolit adenozin difosfata fosforillenir. Adefovir difosfat viral DNA içine girdikten sonra DNA sonlanmasına neden olarak HBV DNA polimerazı inhibe eder. İnsan DNA polimerazlarının ise zayıf bir inhibitörüdür (8).

Bu çalışma hastanemiz enfeksiyon hastalıkları kliniğinde takip edilen KHB hastalarında ADV ve PEG-IFN α -2a'nın 48 hafta sonu etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

01.09.2005 – 31.03.2008 tarihleri arasında, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından takip edilen 21'i HBeAg negatif, 9'u HBeAg pozitif olmak üzere toplam 30 KHB hastası çalışmaya alındı. Çalışma için fakültemiz Etik Kurul'undan onay alındı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi, yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği olan 18–65 yaş arası erkek ve kadın hastalar,
- HBeAg-negatif KHB hastalarında 10^4 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği (normal değerlerin 1.3 kat yüksekliği değerler ile 10 katından az olan değerler) olanlar veya ALT seviyesi normal olan (0-41 IU/L) hastalar,
- HBeAg-pozitif KHB hastalarında ise 10^5 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği olanlar veya ALT seviyesi normal hastalar,
- Daha önce tedavi almamış hastalar ya da tedavi sonrası nüks görülen (en son 6 ay önce tedavi almış olmak) hastalar,

Çalışmaya alınmama kriterleri

- Son 6 ay içinde KHB'ye yönelik tedavi almış olmak, hepatit A, hepatit C, hepatit D ve HIV koenfeksiyonu, gebelik, otoimmün hastalık, malignite, dekompanse karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalığı, ağır psikiyatrik hastalık, ciddi kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlar, Hb değeri kadınlarda <12 g/dl, erkeklerde <13 g/dl'nin altında olan hastalar, nötrofil sayısı $<1500/\text{mm}^3$ olanlar ve kreatinin $>1,5$ mg/dl olan hastalar.

Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı, biyopside kronik karaciğer hastalığı saptanan hastalar iki gruba ayrıldı. Hasta gruplarından birine PEG-IFN α -2a 180 μg haftada bir subkutan uygulandı, diğer gruba ise ADV 10 mg/gün po verildi. Değerlendirme süresi 48 hafta olarak belirlendi. İzlem sıklığı pegile interferon alan 1. ay sonu ve devam eden her 4 haftada bir olmak üzere belirlendi. ADV alan grupta ilk takip 1. ay sonu, diğer takipler ise 3. ay ve devam eden her 3 ayda bir şeklinde belirlendi. Serum

HBV DNA düzeylerinin ölçümü Corbett Real Time PCR yöntemi ile çalışıldı (Cihazın viral yükü saptama aralığı 10^2 - 10^{11} 'dir). Tedavilerin değerlendirilmesi; 48 hafta sonunda serum HBV DNA düzeylerinde PCR ile saptanmayan seviyelere düşüş olması virolojik yanıt olarak değerlendirildi. Biyokimyasal yanıt ise tedavi sonunda ALT düzeylerinin normal sınırlara gerilemesi olarak kabul edildi. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg'nin kaybolması anti-HBe'nin pozitifleşmesi HBeAg serokonversiyonu olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde SPSS 13.0 ve Sigmastat paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizde normalite testleri, frekans tabloları, T testi, Mann Whitney U testi, two way repeated measures ANOVA ve ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 11'i (%36.6) kadın, 19'u (%63.4) erkekti. Her iki tedavi grubu arasında HBeAg pozitif ve negatif hastalarda başlangıç karakteristikleri yönünden anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p > 0.05$) (Tablo 1). PEG-IFN α -2a ve ADV alan hastalarda 12, 24 ve 48. hafta sonunda HBV DNA değerlerinde görülen azalma yönünden her iki grup arasında bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2). PEG-IFN α -2a ve ADV alan hastalarda HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda 48 hafta sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıtta anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3). PEG-IFN α -2a alan grupta bir hastada ADV alan grupta da bir hastada HBeAg negatifleşmesi sağlanmıştır.

Tablo 1: Hastaların başlangıç karakteristikleri

Karakteristik	PEG-IFN alfa 2a		ADV		P
	HBeAg(-)	HBeAg(+)	HBeAg(-)	HBeAg(+)	
Yaş	33.7±9.9	28.7±9.9	43.2±9.3	30.6±5.9	<0.05
Kadın	2 (%20)		5 (%50)	4(%75)	<0.05
Erkek	8 (%80)	4(%100)	5 (%50)	1(%25)	
ALT *	126,70 ±177,24	254,75± 128,26	89,18 ± 77,73	148,8 ±171,30	<0.05
ALT(0-41 IU/L)	3(%30)		4(%36.4)		<0.05
≥41 IU/L	7(%70)	4(%100)	7(%63.6)	5(%100)	

* Ortalama ± SD değerleri verilmiştir.

Tablo 2: PEG-IFN alfa 2a ve ADV tedavisi alan HBeAg negatif ve pozitif hastalarda tedavi süresince ortalama HBV DNA değerleri

HBV DNA (log 10 kopya/ml) *	PEG-IFN alfa 2a		ADV		P
	HBeAg(-)	HBeAg(+)	HBeAg(-)	HBeAg(+)	
Tedavi başlangıcı	5,3±0,7	7,39±1,21	6,3±1,6	6,9±1,2	<0.05
12. hafta	1,1±1,2	3,3±3,0	2,2±2,4	5,1±2,7	<0.05
24. hafta	1,1±1,1	3,5±2,2	1,6±2,2	4,2±3,9	<0.05
48. hafta	1,1±1,8	3,3±2,7	1,5±1,8	3,7±3,4	<0.05

Tablo 3: PEG-IFN α -2a ve ADV alan hastalarda tedavi ile elde edilen biyokimyasal ve virolojik yanıtları

	PEG-IFN alfa 2a		ADV		P
	HBeAg(-)	HBeAg(+)	HBeAg(-)	HBeAg(+)	
Biyokimyasal yanıtlar, n(%)	6(%60)	11(%91)	2 (%50)	3(%60)	<0.05
Virolojik yanıtlar, n (%)	9(%90)	9(%82)	1(%25)	2(%40)	<0.05

Tablo 4: HBeAg pozitif ve negatif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında görülen yan etkiler

Yan etki	n	(%)	Yan etki	n	(%)
Ateş	13	92.9	Kuruluk, kaşıntı	10	71.4
Kilo kaybı	13	92.9	Burun kanaması	6	42.9
Baş ağrısı	10	71.4	Enjeksiyon yerinde reaksiyon	5	35.7
Kuruluk	10	71.4	Saç dökülmesi	6	42.9
Halsizlik	12	85.7	İştahsızlık	7	50
Kas ağrısı	12	85.7	Tiroid fonksiyon bozukluğu	3	21.4
Bulantı	2	14.3	Nötropeni	10	71.4
Karın ağrısı	3	21.4	Trombositopeni	12	85.7
			Doz değişikliği	7	50
Ağız kuruluğu	6	42.9	Lökopeni nedeniyle	5	35.6
			Trombositopeni nedeniyle	1	7.2
			ALT yüksekliği nedeniyle	1	7.2

PEG-IFN α -2a tedavisi alan hastalarda tedavi sırasında ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, miyalji, bulantı, karın ağrısı, ağız kuruluğu, burun kanaması, kaşıntı, ciltte kuruluk, enjeksiyon yerinde reaksiyon, saç dökülmesi, kilo kaybı, iştahsızlık gibi yan etkiler gösterilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde ise nötropeni, trombositopeni, ALT yüksekliği ve tiroid fonksiyon bozukluğu en sık saptanan yan etkilerdi (Tablo 4). ADV tedavi grubundaki hastalarda en sık görülen yan etkiler ise baş ağrısı 3 (%18.7), karın ağrısı 2 (%12.5) ve dispepsi 2 (%12.5) idi. ADV alan hastaların hiçbirinde serum kreatininde yükselme ve serum fosfor değerlerinde değişiklik görülmemiştir.

TARTIŞMA

KHB'de hem peg-IFN α - 2a hem de ADV ulusal ve uluslararası uzlaşma raporlarıyla tedavide önerilen ilaçlar arasındadır (2, 4, 9, 10). KHB tedavisine alınan cevabın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır. KHB için son nokta ALT normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı veya serokonversiyon, karaciğer histolojisinde iyileşmedir (11, 12). Tedavide HBV DNA düzeylerindeki azalma viral replikasyonun

baskılanması yönünden önemlidir. Marcellin ve ark. PEG-IFN α -2a alan HBeAg negatif hastalarda tedavi sonu HBV DNA düzeyinde 4,1 log kopya/ml, Hadziyannis ve ark. ise ADV alan HBeAg negatif hastalarda 48 hafta sonu HBV DNA düzeyinde 3,91 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir (13,14). Çalışmamızda PEG-IFN α -2a alan grupta 48 hafta sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 4,2 log kopya/ml, ADV alan grupta ise 4,8 log kopya/ml'lik azalma tespit edilmiştir. İki grup arasında 48 hafta sonu HBV DNA değerlerinde azalma yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Cooksley ve ark. PEG-IFN α -2a alan HBeAg pozitif hastalarda; tedavi sonu HBV DNA düzeyinde 3,5 log kopya/ml, Caruntu ve ark. ise 3 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir (15,16). Marcellin ve ark. ADV alan HBeAg pozitif hastalarda 48 hafta sonu HBV DNA düzeyinde 3,5 log kopya/ml, Zeng ve ark. ise 4,2 log kopya/ml'lik azalma saptamışlardır (17,18). PEG-IFN α -2a alan hastalarımızda 48 hafta sonu HBV DNA düzeyinde 4 log kopya/ml, ADV alan grupta ise 3,2 log kopya/ml'lik azalma tespit edilmiştir. İki grup arasında 48 hafta sonu HBV DNA değerlerinde azalma yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Marcellin ve ark. PEG-IFN α -2a alan HBeAg negatif hastalarda tedavi sonu virolojik yanıtı %63, PEG-IFN α -2a ve LAM kombinasyon grubunda %87, LAM grubunda ise %73 olarak bulmuşlardır (13). Hadziyannis ve ark.

HBeAg negatif ADV alan hastalarda 48 hafta sonu bu oranı %51 olarak tespit etmişlerdir (14). PEG-IFN α -2a alan hastalarımızda 48 hafta sonu virolojik yanıt %90, ADV alan grupta ise %82 olarak bulunmuştur. Her iki tedavi grubu arasında 48 hafta sonu virolojik yanıt açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Lau ve ark. HBeAg pozitif hastalarda; PEG-IFN α -2a alan grupta tedavi sonu virolojik yanıtı %25, pegile interferon alfa 2a ve LAM kombinasyon grubunda %69, LAM grubunda ise %40 olarak tespit etmişlerdir (3).

Cooksley ve ark. PEG-IFN α -2a alan grupta tedavi sonu virolojik yanıtı %39, Marcellin ve ark. HBeAg pozitif ADV alan hastalarda %21 olarak tespit etmişlerdir (15,17). PEG-IFN α -2a alan hastalarımızda 48 hafta sonu virolojik yanıt %25, ADV alan grupta ise %40 olarak bulunmuştur. Her iki tedavi grubu arasında 48 hafta sonu virolojik yanıt yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Tedaviye yanıtı gösteren bir diğer parametre ALT normalizasyonudur. Lau ve ark. PEG-IFN α -2a alan HBeAg pozitif hastalarda tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı %41, Marcellin ve ark. HBeAg pozitif ADV alan hastalarda bu oranı %48 olarak tespit etmişlerdir (3, 17). HBeAg pozitif hastalarımızda tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı ADV alan grupta %40, PEG-IFN α -2a alan grupta ise %50'dir. İki grup arasında 48 hafta sonu ortalama ALT normalizasyonu yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Marcellin ve ark. PEG-IFN α -2a alan HBeAg negatif hastalarda tedavi sonu ALT normalizasyonu oranını %59, Hadziyannis ve ark. ADV alan HBeAg negatif hastalarda bu oranı %77 olarak bulmuşlardır (14). (13). PEG-IFN α -2a alan HBeAg negatif hastalarımızda ALT normalizasyonu oranı %60, ADV alan HBeAg negatif hastalarımızda ise %91'dir. İki grup arasında 48 hafta sonu biyokimyasal yanıt açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda HBeAg pozitif iki tedavi grubunda da birer hastada HBeAg negatifleşmiş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). HBeAg serokonversiyonu her 2 grupta da gözlenmemiştir. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendirmede daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. PEG-IFN α -2a alan hastalarımızda en sık görülen yan etkiler ateş, kas ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, ciltte kaşıntı ve kuruluk, burun kanaması, baş ağrısı, saç dökülmesi, ağız kuruluğu olarak bulunmuştur. ADV alan hastalarımızda ise en sık görülen yan etkiler karın ağrısı

(%18), baş ağrısı (%9) ve dispepsi (%9) olarak bulunmuştur. Sonuçlar yapılan diğer çalışmalarla da yan etkiler yönünden uyumlu bulunmuştur (13-15, 20- 23). PEG-IFN α -2a alan hastalarda görülen yan etkiler ADV alan hastalarımızla karşılaştırıldığında yan etkilerin fazlalığı dikkat çekicidir. PEG-IFN α -2a alan hastalarımızda doz değişikliği yapılma oranı % 50 olarak bulunmuştur. Doz değişikliğinin en sık nedenleri nötropeni %35.6 ve trombositopeni %7.2, ALT yükselmesi %7.2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (5,13). PEG-IFN α -2a alan grupta yan etkilere bağlı doz değişikliği gerekirken, ADV alan hastalarımızda doz değişikliği gerekmemiştir. Her iki grupta da yan etkilere bağlı tedavi kesilmesini gerektirecek bir durumla karşılaşılmamıştır. Sonuç olarak; PEG-IFN α -2a ve ADV tedavilerinin hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda 48 haftalık tedavi sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt yönünden birbirlerine bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Tedavi sırasında gelişen yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde PEG-IFN α -2a tedavisi ile yaşam kalitesini bozan yan etkilerin daha fazla olduğunu görmekteyiz. Kalıcı viral yanıtın değerlendirilmesi tedavi seçimini belirlemesi yönünden önemlidir. Kalıcı viral yanıt ve histolojik yanıt gibi tedaviyi değerlendirmemizi sağlayan parametrelerin yokluğu tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abbas Z, Siddiqui AR. Management of hepatitis B in developing countries. *World J Hepatol* 2011;3(12):292-9.
2. European Association for The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-85.
3. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352(26):2682-95.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-2.
5. Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2009;69(18):2633-60.

6. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(7):539-51.
7. Kumar A, Dwivedi M, Misra SP, Narang S, Tiwari BK, Pandey R. Clinical profile, genotype and management updates of hepatitis B virus. *Indian J Virol* 2011;22(1):1-10.
8. Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003;63(20):2215-34.
9. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States:2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1315-41.
10. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(6):519-28.
11. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359(14):1486-500.
12. Hadziyannis SJ. New developments in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(9):913-21.
13. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351(12):1206-17.
14. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348(9):800-7.
15. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10(4):298-305.
16. Caruntu FA, Streinu-Cercel A, Gheorghe LS, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (40KD) in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(4):425-31.
17. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348(9):808-16.
18. Zeng M, Mao Y, Yao G, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44(1):108-16.
19. Tözün N, Sezgin O, Gülşen M, et al. Safety of peginterferon alfa-2a (40KD) treatment in patients with chronic hepatitis B infection: an observational, multicenter, open label, non-interventional study in Turkish patients. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(5):552-9.
20. Kartal ED, Alpat SN, Ozgüneş I, Usluer G. Adverse effects of high-dose interferon alpha-2a treatment for chronic hepatitis B. *Adv Ther* 2007;24(5):963-71.
21. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepat* 2002;36(2):263-70.
22. Piccolo P, Lenci I, Demelia L, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha 2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2009;14(8):1165-74.
23. Sun J, Hou JL, Xie Q, et al. Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(4):424-31.

Klinik Araştırma**Osteoporotik Hastalarda D vitamini Düzeyinin Denge ve Mobiliteye Etkisinin Kısa Fiziksel Performans Baterisi ile Değerlendirilmesi****Determination of The Effects of Vitamin D Level on Balance and Mobility by Short Physical Performance Battery in Patients with Osteoporosis****Pınar Akpınar¹, Kübra Neslihan Kurt¹, Betül Sevinç¹, Duygu Geler Külçü¹
Feyza Ünlü Özkan¹, İlknur Aktaş¹***1. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İstanbul***ÖZET**

Amaç: Osteoporoz tanılı hastalarda serum 25 (OH) D vitamini'nin denge ve mobilite üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Osteoporoz polikliniğine başvuran osteoporoz tanılı, 44-87 yaş arasındaki 60 hastanın demografik özellikleri, osteoporoz risk faktörleri, biyokimyasal kan testleri, serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri kayıt edildi. Kemik mineral yoğunluğu (KMY), dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) ölçümüyle belirlendi. Hastaların fiziksel performansı kısa fiziksel performans baterisi (KFPB) ile değerlendirildi. KFPB; iki ayak duruşu, semi-tandem duruşu, tandem duruşunu içeren denge testi, 4 metre yürüme testi ve 5 kez kalkma testini içermektedir. Hastalar serum 25 (OH) D vitamini düzeyine göre 2 gruba ayrıldı. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi 15 ng/ml'nin altında olanlar Grup-1, üstünde olanlar Grup -2 olarak nitelendi.

Bulgular: Olguların %96.7'sini bayan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 44 ile 87 arasında değişmekte olup ortalaması 68.32±8.91 yıl idi. Lomber bölge L2-L4 KMY ortalaması 0.23±0.01 gr/cm², femur boyun KMY ortalaması 0.80±0.71 gr/cm², lomber bölge L2-L4 T skoru ortalaması -2.47±1.36, femur boyun T skoru ortalaması -1.83±1.01 saptandı. KFPB ortalaması 9.57±2.78 idi. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyine göre grup 1'de 27, grup 2'de 24 olgu mevcuttu. Grup 1'deki hastalarda KFPB testi ve alt grupları olan denge testi ve 4 metre yürüme testi grup 2'ye göre daha düşük saptandı (p<0.05).

Sonuç: D vitamini iskelet kas hücrelerindeki vitamin D reseptörleri üzerine etki ederek, sayısız fizyolojik aktivitelere neden olur. Şiddetli vitamin D eksikliği kas güçsüzlüğü, proksimal miyopati ve kas atrofisine yol açar. Bu da hastalarda dengeyi bozarak düşme riskini artırır. Kırık riski artmış olan osteoporotik hastalarda düşme riskinin artması, kırık riskini daha da arttıracaktır. Bu nedenle osteoporotik hastalarda D vitamini düzeyleri sadece kemik mineralizasyonu için değil, düşme riskinin önlenmesi açısından da yakından takip ve tedavi edilmelidir.

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Pınar Akpınar**Yazışma Adresi:** Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Arş. Hast., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İstanbul**Tel:** 0 505 787 74 42**E-posta:** pınar.pinarakpinar@gmail.com**Makale Gönderi:** 03.01.2014 / **Kabul:** 03.01.2014

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, Kısa Fiziksel Performans Baterisi, Osteoporoz, Denge

SUMMARY

Objective: To explore the effects of Vitamin D on balance and mobility of patients with osteoporosis.

Material and Methods: Sixty patients aged between 44-87 years recruited from osteoporosis outpatient clinic of Fatih Sultan Mehmet Education and Research Hospital. The demographic data, osteoporosis risk factors, 25 (OH) D vitamin levels and laboratory tests were reviewed. Short Physical Performance Battery (SPPB) consisting tests of balance, including time to walk 4 meters and time required to stand from a chair 5 times were administered to all participants. Bone mineral density (BMD) was measured by dual x-ray absorpsiyometri (DEXA). Patients were categorized into two groups. Group-1 consists of patients with serum 25 (OH) D level lower than 15 ng/ml and group-2 consists of patients with serum 25 (OH) D higher than 15 ng/ml.

Results: 96.7% of the patients were women. Age of the 60 patients were between 44 and 87 with average of 68.32±8.91 years. The average level of lomber L2-L4 BMD, femur neck BMD, lomber L2-L4 T score, femur neck T score were 0.23±0.01, 0.80±0.71, -2.47±1.36, -1.83±1.01 gr/cm² respectively. The SPPB test average level was 9.57±2.78. There were 27 patients in group-1 and 24 patients in group-2. In group-2, patients had better SPPB test scores, balance test and time to walk 4 meters tests subscores than those of patients in group-1 (p<0.05).

Conclusion: Vitamin D also has receptors on musculoskeletal cells and has numerous physiological effects on musculoskeletal system. Severe vitamin D deficiency causes muscle weakness, proximal myopathy and muscle atrophy. This disturbs balance and increases the fracture risk of patients with osteoporosis whose fracture risk is already high. So, vitamin D levels should be evaluated in patients with osteoporosis not only for increasing the BMD but for decreasing the fracture risk.

Key words: Vitamin D, Short Physical Performance Battery, Osteoporosis, Balance

GİRİŞ

Osteoporoz (OP) düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). D vitamini kemik sağlığının korunmasında kritik rol oynar ve gastrointestinal kanaldan kalsiyumun yeterli emiliminin sağlanması için zorunludur. Vitamin D eksikliği günümüzde dünyada en yaygın medikal durumlardan biri olarak tanımlanmaktadır (2). Vitamin D eksikliği kemikte demineralizasyona neden olarak erişkinlerde osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır, çocuklarda ise kemik deformiteleri ve büyüme geriliğine yol açar. Vitamin D eksikliğinin semptom ve bulguları belirsiz veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanınmaz ve tedavi edilmez (3). Vitamin D düzeyi düşüklüğü yalnızca basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp; beraberinde kemik yapım-yıkım hızında artma, osteoporoz ve hafif osteomalazi ve kalça ya da diğer kemiklerdeki kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. Kemik formasyonundaki bozulmanın yanı sıra proksimal kas güçsüzlüğüne ve nöromusküler koordinasyonda bozulmaya neden olduğundan düşmelere yatkınlığı ve kırık riskini artırıp, ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olmaktadır (4). İskelet kasında vitamin D reseptörleri vardır. Kasta vitamin D, kas fonksiyonu boyunca kalsiyum transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli bir rol oynar (3). Kas kütlesi ve fonksiyonunda azalma, iskelet sisteminin dayanıklılığı ve kütlesinde kayıp bağımsız yaşamak için gerekli olan fonksiyonel performansı etkiler ve kırık riskini artırır. D vitamini eksikliği, düşme ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörüdür (5). Sonuç olarak vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. Çalışmamızda osteoporoz tanılı hastalarda D vitamini'nin denge ve mobilite üzerine etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Osteoporoz polikliniğine başvuran osteoporoz tanısı almış, çalışmaya katılmaya gönüllü olan, 44-87 yaş arasında, 60 hasta dahil edildi. Malignite, geçirilmiş serebrovasküler olay, nörolojik defisiti olan, ar-

troplasti öyküsü olan, postüral stabilitesi başka nedenlerle bozulmuş olan (serebellar hastalık, vestibüler hastalık, vitamin B12 eksikliği), nöromusküler hastalık, generalize kardiyovasküler hastalık, tiroid/paratiroid fonksiyon bozukluğu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri, vücut kütle indeksi (VKİ), fiziksel aktivite, beslenme durumu, sigara, kahve, çay tüketimi, menapoz durumu, eşlik eden hastalıklar, biyokimyasal değerleri; serum üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, Ca, P, protein, albumin, 25(OH)D düzeyleri kayıt edildi. Serum 25(OH)D seviyeleri Shimadzu LC 20AD/T serisi HPLC cihazında kromatografik yöntemle ölçüldü. 25(OH)D düzeyi <15 ng/ml altı "D vitamini eksikliği", 15-30 ng/ml arası "D vitamini yetersizliği", >30 ng/ml "normal", >150-200 ng/ml intoksikasyon olarak kabul edildi (6). Kemik mineral yoğunluğu, DEXA ölçümüyle belirlendi. Hastaların denge ve mobilite düzeyi KFPB ile değerlendirildi. Kısa fiziksel performans batrisi; toplamda 10-15 dakika süren kronometre eşliğinde kolay uygulanan bir test olup, iki ayak duruşu, semi-tandem duruşu, tandem duruşunu içeren denge testi, 4 metre yürüme testi ve 5 kez kalkma testi olarak üç bölümden oluşmaktadır (7).

Öncelikle denge testi ile başlanır. Hasta her denge testine kalkarken testi uygulayan kişi hastaya testin nasıl yapıldığını görsel canlandırarak açıklar ve hasta ayaklarını pozisyonlandırırken koluyla hastaya destek olur. Hasta kendini hazır hissettiğini söylediğinde destek çekilir ve kronometre başlatılır. Hasta dengesini kaybedip ayağını oynattığında veya testi yapan kişiden tutunarak destek aldığı an kronometre durdurulur. Hasta test boyunca hangi ayağını diğer ayağının önüne koyacağını kendi belirler (8). Denge testinin ilk aşamasında hastadan "iki ayak duruşunda" (iki ayak yan yana pozisyonunda) ayakta durması istenir, 10 saniye ve üzeri kadar durabiliyorsa 1 puan verilir, duramaz ve dengesini kaybederse sıfır puan alır ve 4 metre yürüme testine geçilir. İki ayak duruşunda 1 puanı alan hasta "semi-tandem duruşu" (bir ayağın topuğu diğer ayak parmak ucunun yanında olması) basamağına geçer. Hasta semi-tandem duruşundayken 10 saniye ve üzerinde durabiliyorsa 1 puan alır, alamazsa 4 metre yürüme testine geçilir. Semi-tandem duruşunda 1 puan alan hasta tandem duruşu kısmına (bir ayağın topuğu diğer ayak parmak ucunda) geçer. Tandem duruşunda 10 saniye ve üzerinde dengesini kaybetmeden ayakta durabilen hasta 2 puan, 3-9.99 saniye

arasında durabilen hasta 1 puan, 3 saniyenin altında durabilen hasta ise sıfır puan alır ve bir sonraki bölüm olan 4 metre yürüme testine geçilir. Daha önceden belirlenmiş olan 4 metre uzunluğundaki çizilmiş yerde hastanın normal hızda yürümesi istenir ve kronometre ile kaç saniyede tamamladığı kaydedilir. Bu test iki defa tekrarlanır ve daha hızlı sürede tamamlanan yürüyüşün skoru değerlendirmeye alınır. 4 metre yürüme testini 4.52 saniye altında, 4.82-6.20 sn arasında, 6.21-8.70 saniye arasında, 8.7 saniyeden uzun sürede tamamlayan hastalar sırasıyla; 4 puan, 3 puan, 2 puan, 1 puan alacak iken yürüyemeyen hasta sıfır puan alır. Bu testten sonra son bölüm olan “5 kez kalkma testi” ne geçilir.

Düz sırtı olan bir sandalyede oturan hastanın kollarını göğsünün önünde çapraz pozisyonda tutarak ayağa kalkması istenir. Bunu başaramayan hastaya sıfır puan verilir, başaran hastadan ise olabildiğince hızlı bir şekilde 5 kez sandalyeden ayağa kalkıp tekrar oturması istenir. Testin başındaki 1. oturur pozisyonundan testin sonundaki 5. ayakta duruşuna kadar geçen süre kronometre ile kaydedilir (8). Bu testi 11.19 saniyenin altında, 11.20-13.69 sn. arasında, 13.70-16,69 sn. arasında ve 16.7 saniyenin üstünde tamamlayan hastalar sırasıyla 4, 3, 2 ve 1 puan alırlar. Bu testi 60 saniyenin üstünde tamamlayanlar ise sıfır puan

alırlar. Her üç ölçüm (denge, yürüme hızı, sandalyeden kalkma) aktivitenin gerçekleştirilme süresine göre 0-4 arasında skorlanır. Üç testin skorları toplanarak 0 (kötü) ile 12 (çok iyi) arasında total skor bulunur (8). Çalışmamızda KFPB'nin bu üç bölümü de tamamlandıktan sonra hastaların her bölümden aldığı puanlar ayrı ayrı ve toplam değer olarak kayıt edildi ve veriler SPSS 20 programı ile değerlendirildi. Hastalar serum 25 (OH) D vitamini düzeyine göre 2 gruba ayrıldı. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi 15 ng/ml'nin altında olanlar Grup-1 (n=27), üstünde olanlar Grup -2 (n=24) olarak nitelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda “ki kare testi” ve “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi. İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmış olup her hastaya hasta onam formu doldurulmuştur.

BULGULAR

Çalışmayı 51 hasta tamamladı. Olguların %96.7'sini bayan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 64.73±9.04 yıl, VKİ ortalaması 27.69±5.15 kg/m² idi. Olguların gruplara göre yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, osteoporoz tedavisi alıp almadığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-1).

Tablo 1: Grupların Demografik Özellikleri

	Grup-1 (n=27) Ortalama±Sd	Grup-2 (n=24) Ortalama±Sd	p
Yaş	65.29±10.22	64.21±7.02	0.489
Cinsiyet	96% kadın	96% kadın	0.317
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	27.07±5.97	26.89±3.76	0.764
Eğitim			
Okur yazar değil	% 30	% 30	0.373
Okur yazar	% 8	% 4	
İlkokul	% 50	% 33	
Ortaokul	% 4	% 4	
Lise	% 0	% 25	
Üniversite	% 8	% 4	
OP Tedavisi			
Yok	% 67	% 50	0,131
Alendronat	% 25	% 21	
Risedronat	% 4	% 4	
İbandronik asit	% 0	% 13	
Zolendronik asit	% 4	% 12	
Kalsiyum+D vit düzenli kullanım			
Var	% 29	% 50	0,144
Yok	% 71	% 50	

Sd: Standart deviasyon, OP: Osteoporoz

Lomber bölge L2-L4 KMY ortalaması 0.23 ± 0.01 gr/cm², femur boyun KMY ortalaması 0.80 ± 0.71 gr/cm², lomber bölge L2-L4 T skoru ortalaması -2.47 ± 1.36 , femur boyun T skoru ortalaması -1.83 ± 1.01 saptandı. Lomber bölge L2-L4 KMY ve T skoru, Grup-2'de olan olgularda Grup-1'de olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.01$). Femur boyun ve toplam KMY ve T skorunda ise, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Denge testi skoru, Yürüme testi skoru ve KFPB puanları Grup-1'de anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.03$ ve $p=0.01$). Grupların KMY ve KFPB değerlendirmeleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

D vitamini düzeyinin normal değerlerde olması, sadece uygun kemik gelişimi için değil aynı zamanda birçok kronik hastalıktan korunmak ve iyi bir fiziksel fonksiyon için de gereklidir (9). Vitamin D eksikliği proksimal kas güçsüzlüğüne ve nöromusküler koordinasyonda bozulmaya neden olarak düşmelere yatkınlığı ve kırık riskini arttırmakta, dolayısıyla yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (10, 11). Çalışmamızda, osteoporozu olan hastalarda vitamin D eksikliğinin denge, yürüme gibi mobilite üzerine etkisi araştırılmış, serum 25 (OH) D vitamini düzeyi yüksek olguların denge ve yürüme performansları düşük olanlara göre daha iyi saptanmıştır. Pfeifer ve arkadaşları, 25 (OH) D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasını artmış vücut salınımı ile ilişkili bulmuşlardır (12). Bizim çalışmamızda da denge testi ve yürüme testi skorları, 25 (OH) D vitamini düzeyi 15 ng/ml'nin altında olan hastalarda 15 ng/ml'nin üstünde olanlara göre anlamlı derecede kötü

saptanmıştır. Çalışmamızda grupları serum 25 (OH) D vitamini 15 ng/ml'nin üstünde ve altında olanlar olarak ayırdık. Bunun sebebi normal kabul edilen 30 ng/ml serum 25 (OH) D vitamini düzeyine ulaşan hastanın olmamasıdır. Yetersizlik; serum 25 (OH) D vitamini 15-30 ng/ml ve eksiklik; serum 25 (OH) D vitamini < 15 ng/ml kabul edilen 2 grubu karşılaştırmayı uygun bulduk. Bu düşük değer aralıklarında dahi, hastaların denge ve yürüme testleri, D vitamini düzeyi daha yüksek olanlarda daha iyi saptanmıştır. Düşük serum vitamin D seviyeleri yaşlılarda kas güçsüzlüğü, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir (8). Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan yaşlılarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda vitamin D tedavisi ve yüksek serum vitamin D konsantrasyonları daha iyi fiziksel fonksiyonla ilişkilendirilmektedir. Özellikle evden çıkamayan, düşme nedeniyle kliniğe başvuran, uzun süre hastanede kalan, huzurevinde yaşayan yaşlılar ve vitamin D yetersizliği olan toplumda yaşayan yaşlı kadınlarda ergokal-siferol ve kolekalsiferol ile tedavinin fiziksel fonksiyon, reaksiyon zamanı, denge ve vücut salınımını düzelttiği ve düşmeleri azalttığı gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda olgular osteoporotik olup yaş ortalaması 65 yıl idi. Kalça fraktür riski bulunan bu hastalarda 25 (OH) D vitamini düzeyi düşük olan olguların KFPB puanları daha kötü saptandı ki bu da bu hastaların düşme ihtimalinin ve dolayısıyla kırık ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle 25 (OH) D vitaminin yeterli ve uygun şekilde takviyesi en az antire-zorptif ilaç kullanımı kadar önemlidir. D vitamini iskelet kas hücrelerindeki vitamin D reseptörleri üzerine etki eder, nükleer reseptöre ve bir hücre membran reseptörüne bağlanıp sayısız fizyolojik aktivitelere neden olur.

Tablo 2: Olguların serum 25 (OH) D vitamini düzeylerine göre KMY ve KFPB değerlendirmeleri

	Grup-1 (n=27) Ortalama ± Sd	Grup-2 (n=24) Ortalama ± Sd	p
Lomber L2-L4 KMY	0.71±0.16	1.88±4.68	0.001
Lomber L2-L4 T skoru	-2.95±1.03	-2.44±1.05	0.01
Femur boyun KMY	0.63±0.23	0.94±1.06	0.20
Femur boyun T skoru	-2.18±0.88	-1.83±0.83	0.18
Denge testi skoru	2.77±1.10	3.64±0.63	0.01
Yürüme testi skoru	2.90±1.23	3.78±0.42	0.03
5 kez kalkma testi	2.63±1.60	3.71±0.46	0.07
KFPB (toplam)	8.40±3.23	11.14±1.09	0.01
5 kez kalkma testi	2.63±1.60	3.71±0.46	0.07
KFPB (toplam)	8.40±3.23	11.14±1.09	0.01

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, KFPB: Kısa fiziksel performans baterisi, Sd: Standart deviasyon.

Şiddetli vitamin D eksikliği kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde ağrısı ve bozulmuş fiziksel fonksiyonlara yol açar. Kulie ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, çalışmalarda kronik ağrılı hastalarda, D vitamini yetersizliğinin, nosisepsiyonun ve bozulmuş nöromusküler fonksiyonun kaynağı olduğu iddia edilmiştir (14). Bu meta-analizde ambulatuar ve düşkün yaşlı hastalarda vitamin D kullanımı ile beraber düşmede %20'den fazla azalma gözlenmiştir. Bu etki kalsiyum takviyesinden bağımsızdır. Düşkün yaşlı hastada yapılan birçok geçerli multidoz çalışmada, vitamin D'nin 800 IU suplemantasyonu düşmelerde %72 azalma ile sonuçlanmıştır(14). Bischoff-Ferrari ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde ise; 700-1000 IU/gün D vitamini veya benzer derecede aktif D vitamini verilmesi, yaşlı kişilerde düşmeyi %19 azaltırken, 700 IU/gün'den az alan kişiler veya 25 (OH) D3 seviyesi 60nmol/l'ten az olan kişilerde düşme riski azalmamaktadır (15). Çalışmamızda hastaların D vitamini düşük olan olgularda %30, D vitamini yüksek olan olgularda % 50 oranında düzenli D vitamini (800 IU/gün) ve kalsiyum (1200 mg/gün) takviyesi aldıklarını saptadık. Bu sonuç, hastaların tedavilere uyumunu arttırmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Vitamin D eksikliğine bağlı miyopatisi olan hastalarda kas biopsilerinde tip II kas lifi atrofisine rastlanarak azalmış kas gücü ve vücut dengesi ile bağlantı kurulmuş (16). Kalsiyum ile birlikte 800 IU/gün D vitamini verilmesi, tip II kas lifi ve miyozit sayısını artırarak, kas gücü ve vücut dengesini artırıp kırık sıklığını azaltmaktadır (16,17). Fakat, optimal kas kuvveti için gerekli serum 25 (OH) D seviyesi net değildir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan idiopatik alt lomber bölge ağrılı hastalarda vitamin D seviyeleri restore edildiğinde belirgin düzelme saptanmıştır.

Fibromiyalji ve kronik refrakter non-spesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda da vitamin D düzeyleri düşük saptanmıştır (18). Çalışmalarda, obezitenin D vitamini eksikliği ve yetersizliği için risk oluşturduğu belirtilmektedir (4, 19). Obezlerde D vitamininin yağ dokusunda sekestrasyona uğrayıp, biyo yararlanımının daha düşük olması, sebep olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda her iki grupta da VKİ ortalaması aşırı kilolu sınırında olup gruplar arasında fark yoktu. Çalışmamızda Lomber bölge L2-L4 KMY ve T skoru, 25 (OH) D vitamini düzeyi 15 ng/ml'nin üstünde olan olgularda 15 ng/ml'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Düşük veya yetersiz vitamin D düzeyleri, kalsiyum absorpsiyonunda azalma, parathormon (PTH) düzeylerinde artışla artmış kemik rezorpsiyonu ve kemik kaybına neden olarak osteoporoz gelişiminde rol oynamaktadır (20, 21).

Sonuç olarak, D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunu azaltarak, kas güçsüzlüğüne ve nöromusküler koordinasyonda bozulmaya neden olup denge ve mobilitede bozulmaya neden olmaktadır. Denge ve mobilitedeki kötüleşme, fiziksel aktivite düzeyini de azaltarak kemik sağlığını kötü yönde etkilemektedir. Bu nedenle tüm yaş gruplarında D vitamini yetersizliği veya eksikliği olabileceği düşünülerek gerekli olgularda araştırma yapıp tedavi başlanmalıdır. Osteoporotik hastalarda D vitamini eksikliği denge ve mobilitayı olumsuz etkileyerek düşme riskini arttırdığı için tedaviler daha yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Scott JC. *Epidemiology of Osteoporosis. J Clin Rheumatol* 1997; 3:9-13.
2. Holick MF. *MrOs is D-ficient. J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4):1092-93.
3. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. *Recognition and management of vitamin D deficiency. Am Fam Physician* 2009; 80(8):841-46.
- 4- Holick MF, Chen CT. *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with consequences. Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
- 5- Mosekilde L. *Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:265-81.
- 6- Holick MF. *Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol.* 2009; 19(2): 73-78.
- 7- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. *A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol* 1994; 49(2):85-94.
- 8- Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. *Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(4):440-46.
- 9- Grant WB, Holick MF. *Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Altern Med Rev* 2005;10:94-111.

- 10- Başaran S, Guzel R, Benlidayı Cİ, Uysal FG. Osteoporozda Vitamin D Düeyinin Yaşam kalitesi Üzerine Etkisi. Osteoporoz Dünyasından 2006;12:35-8.
- 11- Akpınar P, İçağasioğlu A. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18:13-8.
- 12- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. Osteoporos Int 2002; 13:187-94.
- 13- Faulkner KA, Cauley JA, Zmuda JM, Landsittel DP, Newman AB, Studenski SA, et al. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. Osteoporos Int 2006; 17(9):1318-28.
- 14- Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An evidence-based review. J Am Board Fam Med 2009;22:698-706.
- 15- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:3692.
- 16- Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ, et al. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. J Biol Chem 1985;260:8882-91.
- 17- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int 2000;66:419-24.
- 18- Schwalfenberg G. Not enough vitamin D, Health consequences for Canadians Can Fam Physician. 2007; 53(5): 841-54.
- 19- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000;72:690-3.
- 20- Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women. Osteoporos Int 2005;16:1425-31.
- 21- Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. Curr Med Res Opin 2005;21:579-86.

Klinik Araştırma**Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Sonucu Oluşan Koroidal Neovasküler Membranda Fotodinamik Tedavi ile Kombine Edilmiş Ranibizumab Tedavisinin Tek Başına Ranibizumab Tedavisi ile Karşılaştırılması****Combined Photodynamic Therapy-Intravitreal Ranibizumab Versus Only Intravitreal Ranibizumab in Treatment of Choroidal Neovascular Membrane Associated with Age-related Macular Degeneration****Gökçen Baş Eratlı¹, Yelda Özkurt¹, Tomris Şengör², Suat Alçı³, Tayfun Şahin²**

1. Özel Ethica İncirli Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği
 2. Kadıköy Florance Nightingale, Göz Hastalıkları Kliniği
 3. Sultanbeyli Ersoy Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) sonucu oluşan koroidal neovasküler membranda (KNVM), kombine fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisinin tek başına İVR tedavisi ile karşılaştırılması.

Yöntem: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Mayıs 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısı alan, 40 hastanın 40 gözü çalışmaya alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup 1'e (13 kadın, 7 erkek) sadece İVR enjeksiyonu yapıldı. Grup 2'ye (10 kadın, 10 erkek) ise kombine İVR enjeksiyonu ve FDT uygulandı. Yaş ortalaması grup 1'de 73,10 yıl; grup 2'de 75,85 yıldı. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve sonrası takiplerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (DEİGK), göz içi basınçları (GİB), biyomikroskopik ve fundus muayeneleri yapıldı. Tüm olguların tedavi öncesinde, 3. ve 6. aylarda fundus florescein anjiyografi (FFA) incelemesi; ayrıca tedavi öncesi, 1., 2., 3., ve 6. aylarda optik koherens tomografi (OKT) ile santral foveal kalınlık ölçümü yapıldı. Tüm hastalara İVR enjeksiyonu ilk tanıdan 1, 2 ve 3 ay sonra uygulandı. Grup 2'deki tüm hastalara ilk İVR enjeksiyonundan 7-10 gün sonra bir kez FDT uygulandı.

Bulgular: Tedavi öncesi, 1., 2., 3. ve 6. aydaki DEİGK LogMAR eşeline göre sırasıyla grup 1'de 1,00, 0,84, 0,85, 0,77, 0,78; grup 2'de 0,68, 0,69, 0,57, 0,72, 0,67'ydı. Tedavi öncesi, 1., 2., 3. ve 6. aydaki OKT makula kalınlıkları sırayla grup 1'de 259,17µm, 247,07µm, 246,76µm, 253,86µm, 255,02µm; grup 2'de 281,51µm, 272,71µm, 260,47µm, 251,52µm, 262,38µm idi. DEİGK 6. ay sonunda grup 1'de 16 (%94), grup 2'deyse 13 (%76) hastada stabil kaldı yada arttı, grup 1'de 1 (%5,8), grup 2'de ise 4 (%23) hastada azaldı.

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Gökçen Baş Eratlı**Yazışma Adresi:** Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Arş. Hastanesi, Bostancı - İstanbul**Tel:** 0 505 853 24 21**E-posta:** gokcenbas@gmail.com**Makale Gönderi:** 25.03.2014 / **Kabul:** 12.05.2014

Altıncı ay sonunda FFA'da KNVM'den sızıntı grup 1'de 11 (%65), grup 2'deyse 14 (%82) hastada stabil kaldı veya azaldı. Altıncı ayda tedavi öncesine göre OKT'de santral makula kalınlığı grup 1'de 4µm, grup 2'de ise 19µm azaldı.

Sonuç: Kombine FDT ve İVR tedavisinin, İVR monoterapisine göre görme kazanımı ve anatomik iyileşme açısından anlamlı bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Fotodinamik tedavi, intravitreal ranibizumab, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroidal neovasküler membran.

SUMMARY

Aim: Comparing combination of photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab (IVR) therapy with IVR monotherapy on the choroidal neovascular membranes (CNVM) secondary to age-related macular degeneration.

Methods: 40 eyes of 40 patients which had exudative YBMD were evaluated at Fatih Sultan Mehmet Training and Researching Hospital between 2009 May and 2010 November. Patients were divided into two groups randomly. Only IVR injection was applied to group 1 (7 male, 13 female) and combination of IVR injection and PDT was applied to group 2 (10 male, 10 female). The average age was 73.10 years for group 1 and 75.85 years for group 2.

Best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), biomicroscopic and fundus examinations of the patients were performed before and after the treatment. For all patients; fundus fluorescein angiography examinations were performed on 3. and 6. months; also central foveal thickness measurements were done with optical coherence tomography (OCT) before treatment and 1., 2., 3. and 6. month during the treatment. IVR injections for all patients were done after 1, 2 and 3 months after diagnosis. PDT was performed to the second group seven – ten days after the first IVR injection.

Results: For the periods; before treatment, 1., 2., 3. and 6. month, BCVA values according to LogMAR were 1,00, 0,84, 0,85, 0,77, 0,78 for group 1 and 0,68, 0,69, 0,57, 0,72, 0,67 for group 2 respectively. For the periods; before treatment, 1., 2., 3. and 6. month, OCT macula thickness were 259,17 μ m, 247,07 μ m, 246,76 μ m, 253,86 μ m, 255,02 μ m for group 1 and 281,51 μ m, 272,71 μ m, 260,47 μ m, 251,52 μ m, 262,38 μ m for group 2 respectively. After six months, BCVA was increased or remained the same at 16 (94%) patients of group 1 and 13 (76%) patients of group 2, decreased at 1 (5,8%) patients of group 1 and 4 (23%) patients of group 2. At the end of sixth month, leakage at the FFA coming from CNVM was decreased or remained the same at 11 (65%) patients of group 1 and 14 (82%) patients of group 2. Central macula thickness was decreased 4 μ m for group 1 and 19 μ m for group 2 at the end of six months when compared to the values before treatment.

Conclusion: Combined PDT and IVR treatment do not have a significant benefit on monotherapy of IVR in means of better visual acuity and anatomic healing.

Key words: photodynamic therapy, intravitreal ranibizumab, age-related macular degeneration, choroidal neovascular membrane.

GİRİŞ

Koroidal neovasküler membran (KNVM), koriokapillaris tabakasından köken alan çeşitli sebeplerle Bruch membranındaki kırıklardan geçerek retina pigment epitel (RPE) altına ya da retina altındaki boşluklara uzanan fibrovasküler dokudur. KNVM, retina içi ve retina altında sıvı birikimi, kanama, lipid eksudasyonu ile birlikte seyretmekte ve fibrozisle sonuçlanarak geri dönüşümsüz görme kaybı oluşturabilmektedir. KNVM'nin en yaygın nedenlerinden biri yaşa bağlı makula dejenerasyonudur (YBMD) (1). YBMD, gelişmiş ülkelerde geri dönüşsüz görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir (2). YBMD, neovaskülarizasyon ile giden yaş tip ve atrofi ile giden kuru tip olmak üzere ikiye ayrılır. YBMD'lerin %80'i yaş tip, %20'si ise kuru tip şeklinde görülür. YBMD'ye bağlı gelişen körlüklerin %85'i yaş tipten kaynaklanmaktadır (1). Bu nedenle günümüzde özellikle yaş tip YBMD tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Son yıllarda tedavide ön plana çıkmış olan anti-VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) ilaçlar, bu konudaki en önemli adımlardan biri olmuştur (2). Ancak bu ilaçların yüksek maliyeti ve sıkça tekrar uygulanma gereksinimleri en önemli dezavantajlarıdır. Günümüzde bu tedavinin ne zaman durdurulması, ne zamana kadar devam

edilmesi gerektiği konusunda ciddi belirsizlikler mevcuttur. İntravitreal anti-VEGF uygulamasının FDT ile kombine edilmesi intravitreal enjeksiyon sayısını, maliyetini ve enjeksiyondan kaynaklanabilecek komplikasyonları azaltmayı hedeflemektedir.

1. GEREÇ VE YÖNTEM

Daha önce tedavi almamış YBMD'li 40 hastanın 40 gözü çalışmaya alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, sistemik hastalıkları ve lezyon tipleri göz önünde bulundurularak 2 gruba ayrıldı. Grup 1'de 20 hastaya sadece İVR tedavisi uygulanırken, grup 2'de bulunan 20 hastaya İVR ile FDT kombinasyonu uygulandı. Hastaların sistemik ve oküler anamnezleri, sigara kullanımını öyküleri, tedavi öncesi klinik bulguları, snellen eşeli ile DEİGK ve LogMAR değerleri kayıt edildi, FFA, OKT özellikleri değerlendirildi. YBMD'e bağlı subfoveal yerleşimli KNVM'si bulunan hastalar çalışmaya alındı. FFA bulgularına göre lezyonlar baskın klasik, gizli ve minimal klasik tiplerden oluşmaktaydı. YBMD dışındaki subfoveal KNVM'ler çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya en geniş lezyon çapı (EGLÇ) 4 DA'dan küçük KNVM'ler dahil edildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve lezyon tip dağılımına dikkat edildi.

Hastaların ilk İVR enjeksiyonları yapıldıktan sonra 1 ay aralıklarla 2. ve 3. enjeksiyonları uygulandı. Enjeksiyonda en az 3 saat öncesi antibiyotikli göz damlası 5 kez damlatıldı. Ameliyathane ortamında göz kapakları, kirpikler ve konjonktiva povidon iyodür ile yıkandı. Kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra topikal anestezi altında 0,5 mg ranibizumab (Lucentis, Novartis, Genentech, San Francisco, CA) alt temporal kadrana limbustan 3,5-4 mm mesafeye intravitreal olarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası antibiyotikli damla damlatılarak göz kapatıldı ve hastaların 15 gün antibiyotikli göz damlası kullanılması sağlandı. Her enjeksiyon öncesi (1. ay, 2. ay, 3. ay) oküler muayeneleri yapıp, OKT'leri değerlendirildi. Üçüncü ay kontrollerinde hastaların kontrol FFA'ları değerlendirildi, OKT sonuçları ve DEİGK'lerine bakıldı ve hastalar yönlendirildi. Hasta gruplarından grup 2'e ilk intravitreal enjeksiyonu takiben 7-10 gün sonra FDT tedavisi uygulandı. Verteporfin flakonu içine 7 ml distile su eklendi (verteporfin dozu 2 mg/ml) ve verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça çalkalandı. FDT uygulaması için, hastaların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış vücut yüzey alanı kartları ile hasta için gerekli

ilaç dozu hesaplanarak (6 mg/m^2) bu miktarda verteporfin içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde %5'lik dekstroz içine katıldı. İlaç infüzyon hızı dakikada 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi. Lazer uygulanma aşamasında uygulanacak lazerin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er μm kalacak şekilde toplam 1000 μm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, optik diskin temporal sınırından 200 μm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diot lazer ışını, 600 mW/cm^2 enerji ve 50 J/cm^2 27 doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastalara 48 saat doğrudan güneş ışığına ya da parlak oda ışığına maruz kalmamaları ve koruyucu gözlüklerini kullanmaları önerildi. İstatistiksel analizler için ki-kare test, Mann-Whitney U; grup içi ortalamaların karşılaştırılmasında ise Friedman test ve Wilcoxon rank testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

2. BULGULAR

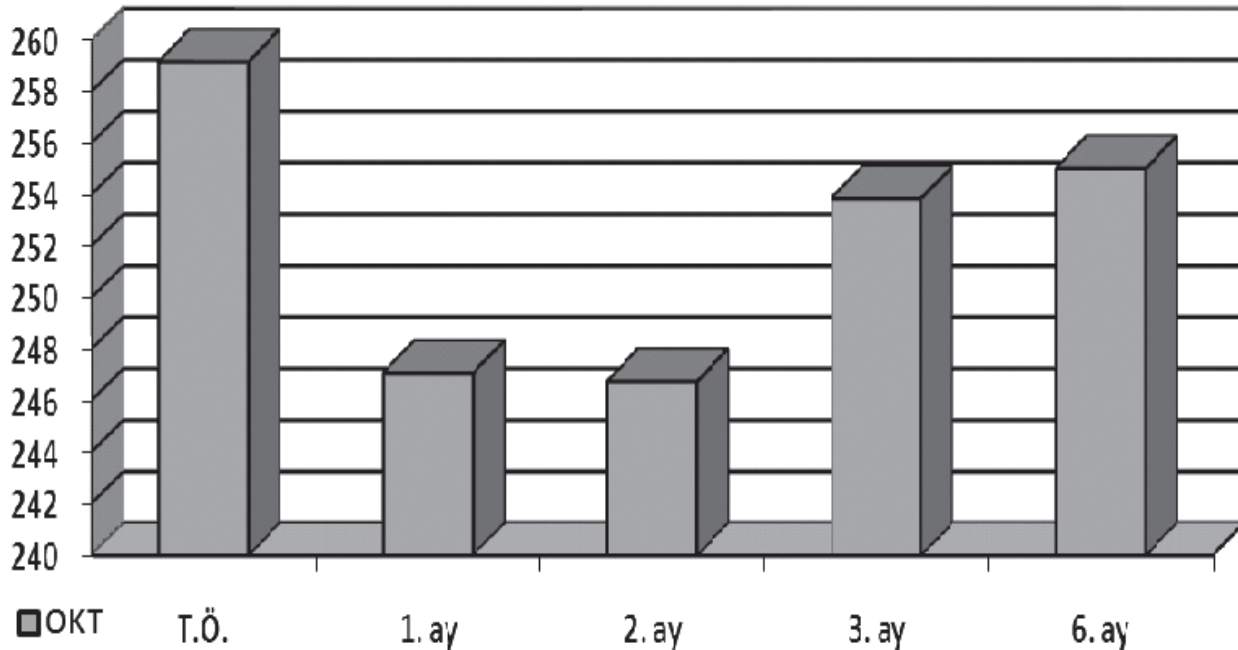
Her iki grup ele alındığında yaşları 51 ile 89 arasında değişen (ortalama: $74,48 \pm 9,51$ yaş) 17'si (%42,5) erkek, 23'ü (%57,5) kadın olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya alındı. KNVM olguların hepsinde subfoveal yerleşimli idi. Hastalar İVR ile tedavi edilen (grup 1) ve İVR + FDT ile tedavi edilen (grup 2) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her 2 grupta başlangıçta

20 hasta varken, 6. ayda gruptaki hasta sayısı 17'e düştü. Tüm grupta KNVM'ler 22'si (%55) baskın klasik tip, 5'i (%12,5) minimal klasik tip, 13'ü (%32,5) gizli tipten oluşmaktaydı. Başlangıç OKT değerleri her iki grupta ($259,1 \pm 43,9 \mu\text{m}$ ve $281,5 \pm 28,3 \mu\text{m}$) benzerdi ($p > 0,05$). Grup 1'de 6. ay sonunda OKT'de 4.1 μm incelmeye olurken; diğer grupta da ise 19.2 μm incelmeye görüldü. Her iki değer de istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p = 0,04$, $p = 0,0001$). Başlangıç logMAR değerleri her iki grupta ($1,01 \pm 0,69$ ve $0,69 \pm 0,40$) benzerdi ($p = 0,12$). 1. grupta 6. ay sonunda görme keskinliğinde anlamlı artış görüldü ($0,21$, $p = 0,006$); diğer grupta ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($0,02$, $p = 0,42$). Tedavi öncesi DEİGK snellen değerlerine bakıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($0,19 \pm 0,19$, $0,3 \pm 0,24$, $p > 0,05$). Grup 1'de 6. ay sonunda anlamlı bir artış saptandı ($0,29$, $p = 0,003$); diğer grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($0,34$, $p = 0,42$).

3. TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenlerindedir. Genellikle 55 yaşından sonra başlayıp prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Okuma, yazma ve günlük aktiviteleri zorlaştırması, bireyleri başkalarına bağımlı hale getirmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Tedavide çeşitli yöntemler denenmiştir. Son yıllarda en çok üstünde durulan tedavi yöntemleri; FDT, anti-VEGF te-

OKT: Optik Koherens Tomografi, TÖ: Tedavi Öncesi



Şekil 11: Grup 1 OKT (μm) Değerleri

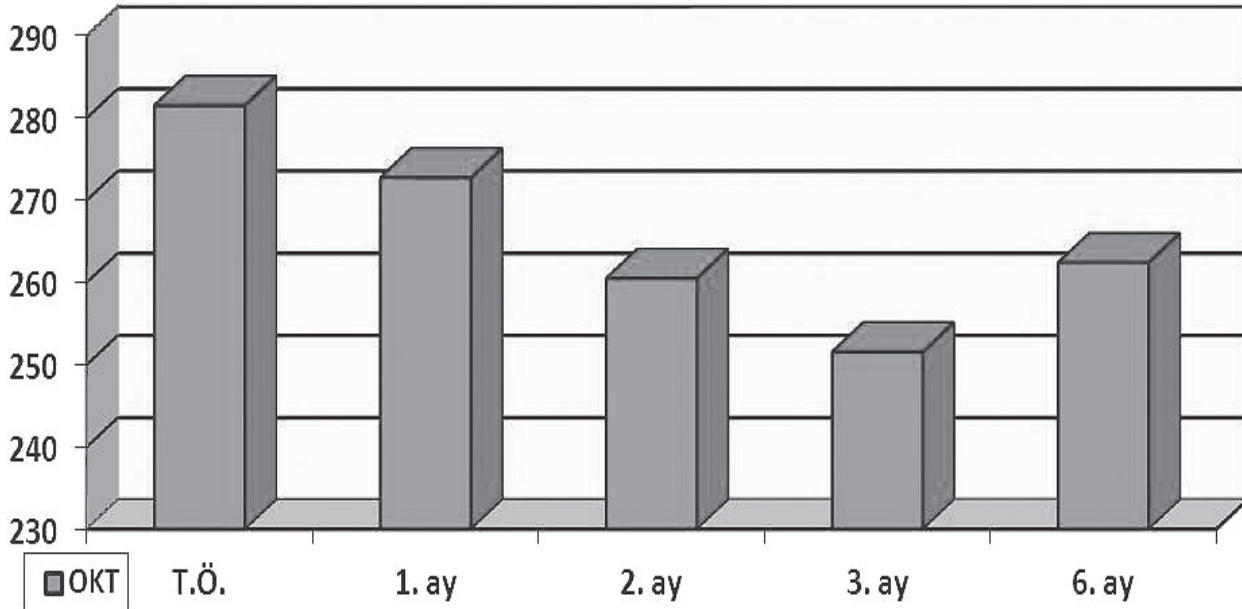
daviler ve kombine tedavilerdir. YBMD'ye bağlı KNVM'de verteporfin kullanarak FDT uygulaması Nisan 2000 tarihinde FDA onayı alarak uygulamaya girmiştir. TAP (Treatment Of Age Related Maculer Degeneration With Photodynamic Therapy) çalışmasında FDT yapılan hastaların %59'unda 3 sıradan az görme kaybı olurken kontrol grubunda ise sadece %39 hastada 3 sıradan az görme kaybı olmuştur, diğerlerinde görmeler progresif olarak azalmıştır (3). VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) çalışmasında EGLÇ < 5400 µm olan ve görmesi 20/100 den fazla olan gizli KNVM'li hastalar alınmıştır. Tedavi ve takip protokolu TAP çalışması ile aynı olan çalışmanın sonucunda gizli KNVM'de %51 oranında görme keskinliğinde stabiliteye ulaşılmıştır. FDT ile yapılan monoterapi çalışmalarında hastalarda görme kaybı devam ederken görme kazancının çok az olduğu gösterilmiştir (3, 4). Bu durum FDT'nin tek başına istenilen sonucu veremediğini ortaya koymuş ve kombine veya alternatif tedavi yöntemleri oluşturmayı ihtiyaç haline getirmiştir. KNVM'si olan gözlerde yapılan histopatolojik incelemelerde inflamatuvar hücreler ve neovaskularizasyon tespit edilmiştir.

Cerrahi olarak çıkartılan subfoveal membran kesitlerinde inflamatuvar hücre sayısı ile orantılı miktarda anjiogenezin ana mediatörü olan VEGF bulunmaktadır (5). Anti-VEGF grubundaki VEGF-A'nın tüm izoformlarını bloke eden ilaç insanlaştırılmış monoklonal antikör olan ranibizumab'tır. Haziran 2006'da FDA tarafından intravitreal kullanım için onay almıştır. MARINA çalışması, YBMD'ye

bağlı minimal klasik veya gizli KNVM'lerde İVR tedavisinin iki farklı dozunun ve sham tedavinin 24 ay boyunca 4 haftada bir uygulanarak yapıldığı bir çalışmadır. Oniki ayın sonunda İVR tedavisi alan grubun %95'inde görme kazancı veya stabilizasyonu olurken, sham grubunda bu oran %62 idi. İVR tedavisi alan grubun %40'ında 15 haftadan fazla kazanç vardı (6). Ayrıca aynı çalışmada aylık ranibizumab enjeksiyonunun diğer gözde KNV riskini azaltacağı yönündeki hipotezin doğru olmadığını göstermiştir (7).

Ranibizumab'ın YBMD'ye bağlı KNV'si bulunan hastalardaki etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı PIER çalışmasında ise 3 ay süre ile ayda 1 kez, sonra 3 ayda 1 kez 2 yıl uygulanan 0,3 ve 0,5 mg ranibizumab görme artışı bakımından plaseboya üstün bulunurken MARINA çalışmasındaki sonuçlara kıyasla daha düşük bulunmuş (8,9). İkinci yıl sonuçlarında aylık 0,5 mg intravitreal enjeksiyonun üç aylık enjeksiyonlardan daha etkin olduğu gösterilmiştir (10). Anti-VEGF'lerin kısa yarı ömürleri ve tedavide sık tekrar gerektirmesi; hem ekonomik açıdan hem de intravitreal enjeksiyonların komplikasyonları açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle aylık anti-VEGF sayısını azaltmak için anti-VEGF'in antianjiyogenik ve antipermeabilite özellikleri FDT ile kombine edilerek kullanılmaya başlanmıştır. FDT ile kombine anti-VEGF aptamer tedavi uygulanmış bir çalışmada 3 ayda gözlerin %60'ında 3 sıra artış olduğu bildirilmiş (11). Yapılan bir diğer çalışmada ise FDT ile kombine edilen İVR tedavisinin gizli ve klasik KNVM'lerdeki etki-

OKT: Optik Koherens Tomografi, **TÖ:** Tedavi Öncesi



Şekil 13: Grup 2 OKT (µm) Değerleri

sine bakılmış. Hastalara FDT'yi takiben 12-24 saat içinde İVR uygulanmış. İkinci ve 3. doz enjeksiyonlar ilk dozu takiben 1'er ay aralıklarla yapılmış. Üçüncü ve 6. aylarda hastaların DEİGK, OKT ve FFA'larına bakılmış. Her iki tip lezyonda da 3. ve 6. ay sonunda ortalama görmede artış OKT kalınlıklarında azalma ve FFA da KNVM'den sızıntıda gerileme görülmüş.

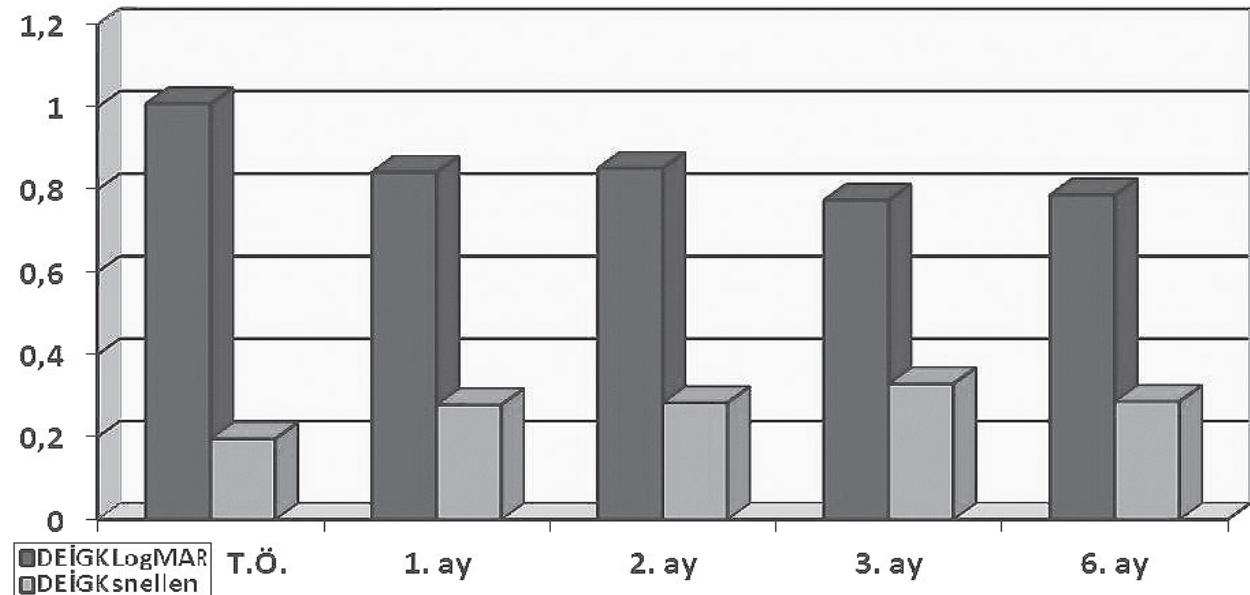
Altıncı ay sonunda %96 gözde görmede stabilizasyon saptanmış. Sonuç olarak klasik ve gizli KNVM'lerde kısa dönem FDT ile kombine İVR tedavisi güvenilir ve etkin bir yöntem olarak bulunmuş (12). Bizim çalışmamızda aynı tedavi grup 2'deki hastalara uygulandı. Tek fark FDT'nin ilk İVR enjeksiyondan 7-10 gün sonra yapılmasıydı. Altıncı ayın sonunda %76 hastada DEİGK stabil kaldı, herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Diğer bir çalışma olan ANCHOR çalışması YBMD'e sekonder gelişen baskın klasik KNVM'de İVR enjeksiyonu+sham FDT ile sham enjeksiyon+FDT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Oniki ayın sonunda görmede 15 harften az kayıp İVR enjeksiyonu yapılan grupta %95 iken FDT grubunda %64 idi. 24. ayın sonunda 15 harften az kayıp İVR enjeksiyonu yapılan grupta %90 iken, FDT grubunda %65,7 idi.

Yine 24 ay sonunda İVR enjeksiyonu yapılan grupta %41 hastada 3 sıra ve üzerinde görmede artış vardı. MARINA ve ANCHOR çalışmaları aylık ranibizumab tedavi sonuçlarını değerlendirdi ve bu çalışmalar ranibizumab'ın tüm lezyon tip ve büyüklüklerinde faydalı olduğunu gösterdi (6,13,14).

FOCUS çalışması FDT+ranibizumab kombinasyonunun baskın klasik KNVM'lerde uygulandığı bir çalışmadır. Hastalar FDT sonrası İVR enjeksiyonu ve FDT sonrası sham enjeksiyon şeklinde gruplandırılmıştır. Onikinci ayın sonunda 3 sıradan az görme kaybı yaşayanların oranı kombinasyon tedavisi alan grupta %90, FDT grubunda %68 olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan gruptaki hastalar tekrarlayan FDT'lere daha az ihtiyaç göstermiştir. Bu çalışmada kombinasyon tedavisinin enjeksiyon sayısını azaltıp azaltmadığı bakılmamıştır (15).

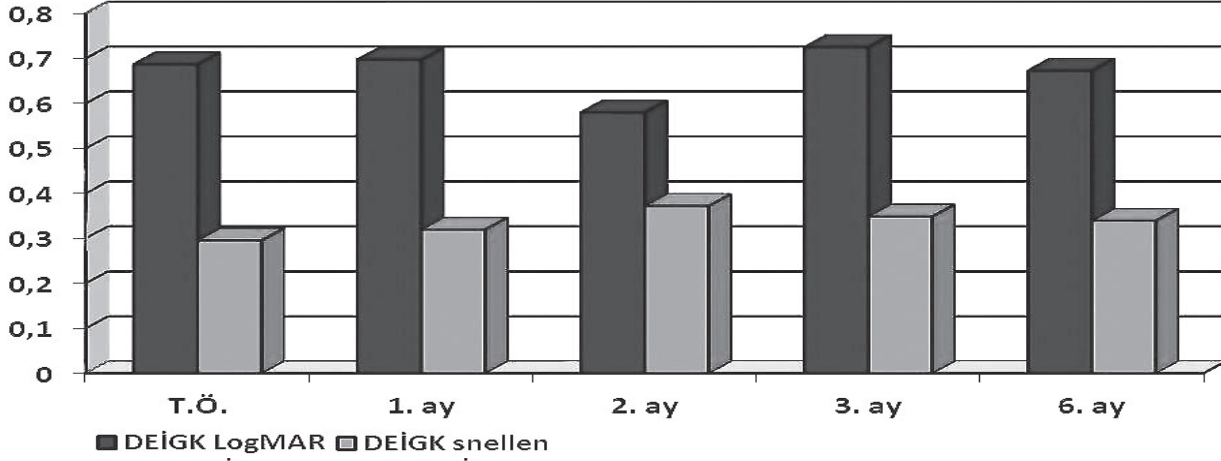
Bizim çalışmamızda ekonomik nedenlerden dolayı tedavi süreleri sınırlı kaldı, 3. ayda FFA'da %50 den fazla KNVM'den sızıntısı olan hastalar tedaviye devam edemediğinden maliyeti daha düşük tedavilere yönlendirildi. Çalışmamızda; DEİGK 6. ay sonunda grup 1'de 16 (%94), grup 2'de ise 13 (%76) hastada stabil kaldı ya da arttı, grup 1'de 1 (%5,8), grup 2'de ise 4 (%23) hastada azaldı. Altıncı ay sonunda FFA'da KNVM'den sızıntı grup 1'de 11 (%65), grup 2'de ise 14 (%82) hastada stabil kaldı veya azaldı. Altıncı ayda tedavi öncesine göre OKT'de santral makula kalınlığı grup 1'de 4 µm, grup 2'de ise 19 µm azaldı. Sonuç olarak bu çalışmamızda yaş tip YBMD'li hastalarda İVR enjeksiyonunun ve İVR+ FDT'nin DEİGK ve santral makula kalınlığı üzerine stabilizasyon açısından etkili olduğu, ancak birbirlerine üstünlüğünün olmadığını tespit ettik. Yine de kesin sonuç alabilmek için daha fazla hasta grupları içeren ve hastaların daha uzun süreli takip edildiği kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, **TÖ:** Tedavi öncesi



Şekil 12: Grup 1 DEİGK LogMAR ve DEİGK snellen Değerleri

DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği. **TÖ:** Tedavi öncesi



Şekil 14: Grup 2 DEİGK LogMAR ve DEİGK snellen Değerleri

KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Neovascular (exudative) age-related macular degeneration. In *Retina, Vol 3 Medical Retina*. Ryan SJ.Eds. Philadelphia. Mosby comp. 2006;1075-1089
2. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A ve ark. European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA). Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:486-494
3. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y ve ark.; Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY ve ark.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14): 1432-44.
5. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Aug;37(9): 1929-34.
6. Heier JS, Shapiro H, Singh AA Sr; MARINA Study Group. Randomized, controlled phase III study of ranibizumab for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration: two-year efficacy results of the MARINA study. Program and abstract of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; April 30- May 4, 2006; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 2959
7. Barbazetto IA, Saroj N, Shapiro H ve ark. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients treated in the MARINA and ANCHOR trials. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jun; 149(6): 939-946
8. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2): 239-248.
9. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL ve ark. A variable-dosing regimen with IVR for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58. e1. Epub 2009 Apr 18.
10. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, Double-Masked, Sham- Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul 1.
11. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):979-86.
12. Maier MM, Feucht N, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Kook P, Fegert C, Lohmann C. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of ranibizumab for occult and classic CNV in AMD. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009 Jun;226(6): 496-502. Epub 2009 Jun 8
13. Miller J, Chung CY, Kim RY, MARINA Study group. Randomized, controlled phase III study of ranibizumab for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration. Program and abstract of the American Society of Retina specialists 23rd Annual Meeting; July 16-20, 2005 Montreal, Canada
14. Keiser P. Anchor data. Program of Makula 2006; January 13-14,2006; New York, NY
15. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008 May;145(5):862-74. Epub 2008 Mar 5.

Olgu Sunumu**İlginç Bir Akut Böbrek Hasarı Olgusu:
Sistemik Lupus Eritematozus/Sjögren Overlap Sendromuna
Sekonder Katastrofik Antifosfolipid Sendromu****An Interesting Case of Acute Kidney Injury: Catastrophic Antiphospholipid
Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus/Sjogren Overlap Syndrome****Akyüz O. ¹, Türkmen F. ¹, Güneş M. ¹, Güldü M. ¹, Gümrükçü G. ²
Güneş P. ², Yörüsün A. ³***1. Haydarpaşa Numune EAH, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul**2. Haydarpaşa Numune EAH, Patoloji Bölümü, İstanbul**3. Haydarpaşa Numune EAH, Dermatoloji Kliniği, İstanbul***ÖZET**

Antifosfolipid sendromu (AFS), vasküler tromboz veya gebelik komplikasyonları ile kendini gösteren; antifosfolipid antikorlarının (AFL) sürekli pozitifliği ile karakterize otoimmün bir sendromdur. Siyanoz ve akut böbrek hasarıyla kliniğimize başvuran hasta Sistemik Lupus Eritematozus SLE/Sjögren overlap sendromuna sekonder KAFS olarak değerlendirildi. Literatürde olgu sayısının azlığı sebebiyle incelemeyi uygun gördük.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, tromboz, katastrofik antifosfolipid sendromu.

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune syndrome presenting with vascular thrombosis or pregnancy complications and it is characterized by persistent positive antiphospholipid antibodies. The patient presenting with cyanosis and acute kidney injury was considered as CAPS secondary to SLE/Sjogren overlap syndrome. We decided to examine this case due to low number of cases in literature.

Key words: Systemic lupus erythematosus, thrombosis, catastrophic antiphospholipid syndrome.

GİRİŞ

Antifosfolipid Sendromu (AFS), klinikte vasküler tromboz veya gebelik komplikasyonları ile kendini gösteren; trombositopeni, AFL'nin sürekli pozitifliği ile karakterize otoimmün bir sendromdur. Primer formda altta yatan bir hastalık bulunmazken, sekonder form bağ dokusu hastalıkları özellikle Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Behçet Hastalığı, bazı ilaçlar ve bazı infeksiyonların seyrinde ortaya çıkabilir. KAFS ise AFS'nin ağır bir formu olup, akut birden çok organ trombozuna (genellikle küçük damar tutulumu ile birlikte) ek olarak AFL varlığının gösterilmesi şeklinde tanımlanır. AFS hastalarının %1'inden azında KAFS gelişmesine rağmen, hastalığın %30-40 oranında ölümcül olması Katastrofik AntiFosfolipid Sendromu (KAFS)'ın klinikteki önemini arttırmaktadır.

AFS, membran fosfolipidlerine, membranfosfolipidlerini bağlayan proteinlere veya protein-fosfolipid kompleksine karşı gelişen antikorların varlığı, tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozlar ile karakterize bir klinik tablodur. KAFS'in karakteristik özellikleri ise çoklu organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine yol açan akut yaygın tromboz, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, trombotik mikroangiopati ve olağandışı organ tutulumu varlığı (örneğin; kemik iliği enfarktı, üreme organı trombozu gibi) şeklinde özetlenebilir. Sağ kol- da yaygın, yanak, burun ve kulakta lokalize nekrotik cilt lezyonları, sağ elde ve tırnaklarda siyanoz ile şikayeti ile başvuran hastada birlikte akut böbrek hasarı (ABH) saptandı. İleri tetkikler sonucu SLE/Sjögren Overlap Sendromuna sekonder KAFS tanısı konulan olguyu literatürde olgu sayısının azlığı, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması sebebiyle irdelemeyi uygun gördük.

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Funda Türkmen**Yazışma Adresi:** Haydarpaşa Numune EAH Tıbbiye Cad.

No:2 Üsküdar, İstanbul - Türkiye

Tel: +90 532 656 75 45**E-posta:** fundaturkmen@gmail.com**Makale Gönderi:** 02.04.2014 / **Kabul:** 12.05.2014

Tablo 1. Güncellenmiş Sapporoantifosfolipid Sendromunun Klasifikasyon Kriterlerinin Özeti* (1).

<p>Klinik Kriterler</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Vasküler tromboz</i> - ≥1 arteriyel, venöz veya küçük damar trombozu • <i>Gebelik morbiditesi</i> - ≥1 fetal kayıp (≥10. gestasyonel haftada), - ≥1 eklampsi, ciddi preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle gelişen prematür doğum (34 haftadan önce), - ≥3 tane ardışık embriyonik kayıp varlığı (<10. Gestasyonel hafta) <p>Laboratuvar Kriterler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus antikoagülan testi pozitifliği (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda) - Antikardiolipin antikor (IgG ve/veya IgM)'nin orta veya yüksek titrede (>40 GPL veya MPL veya 99 persentil üzerinde) tespit edilmesi (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda) - Anti-β2-glikoprotein-I antikorunun (IgG ve/veya IgM)'nin orta veya yüksek titrede (99 persentil üzerinde) tespit edilmesi (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda)

* En az bir klinik ve bir laboratuvar kriteri bulunması AFS tanısı için gereklidir.

Tablo 2. Katastrofik Antifosfolipid Sendromunu Klasifikasyon Ön Kriterleri (2).

<ol style="list-style-type: none"> 1. Üç veya daha fazla organ, sistem ve/veya dokuda tutulum olduğunun kanıtlanması* 2. Bulguların aynı anda veya bir haftadan kısa sürede gelişmesi 3. Küçük damar trombozunun en az bir organ veya dokuda histopatolojik olarak gösterilmesi** 4. Antifosfolipid antikorlarının kalıcı olarak varlığının gösterilmesi (lupus antikoagülanı ve/veya antikardiolipin antikorları)*** <p>“Kesin” katastrofik AFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 kriterin aynı anda varlığı <p>“Olası” katastrofik AFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriter 2-3-4 ve sadece iki organ, sistem ve/veya doku tutulumu varlığı • Kriter 1-2-3 ve hastalarda AFL varlığının en az 6 hafta arayla gösterilememiş olması (örnek: katastrofik AFS öncesinde AFL test edilmemiş hastanın erken dönemde kaybedilmesi) • Kriter 1-2-4 • Kriter 1-3-4 ve bir haftadan daha uzun ancak bir aydan daha kısa sürede üçüncü vasküler olayın gelişmesi)
--

* Damar oklüzyonunun klinik kanıtının olması ve mümkünse görüntüleme yöntemleriyle gösterilmesi gerekmektedir. Serum kreatininde en az %50 artış olması, ağır sistemik hipertansiyon (180/100 mmHg) ve/veya proteinüri (>500mg/24saat) varlığı renal tutulum olarak tanımlanır. ** Histopatolojik konfirmasyon için tromboz varlığının gösterilmesi gerekir (vaskülit olsun ya da olmasın).

*** Eğer hasta daha önce AFS tanısı almamış ise, antifosfolipid antikor varlığının kalıcı olarak gösterilmesini gerektirir (en az 6 hafta arayla, iki veya daha fazla pozitif aFL testi).

OLGU

Olgumuz 70 yaşında, 60 kg ağırlığında kadın hasta olup 3 gün önce başlayan sağ kol ekstensör yüzde ve burun ucunda morarma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde 20 yıldır hipertansiyon, 10 yıldır kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcut idi. Miyokard enfarktüsü sonrası 2009 yılında PTCA uygulanmış. Sonrasında 2011 yılında iki kez serebral infarkt geçirmiş. Bilinen bir böbrek hastalığı öyküsü, yakın zamanda heparin kullanımı ve fetal kayıp öyküsü yok. Son beş yıldır göz ve ağız kuruluşundan yakınıyor. Geçmişte bir kez tükrük bezlerinin iki taraflı şiştiğini ifade ediyor. Soygeçmişinde anne ve babada iskemik kalp hastalığı mevcut.

Asetilsalisilik asit 100 mg/gün, amlodipin 10mg/gün, lansoprozol 30mg/gün, atorvastatin 10mg/gün kullanıyor. Fizik muayenede genel durum orta, şuur açık oryante, koopere, soluk ve kaşektik görünümde, konjunktivalar soluk. Oral hijyen bozuk, dişler çürük, dil dehidrate, oral yaygın ağrısız ülserler ve malarraş mevcut. Tükrük bezleri nonpalpabl. Lenfadenopati yok. Sağ kulak kartilaj üst kısmı 2 x 2cm, burun ucunda 1 x 0,5cm, sağ yanakta 3 x 2cm, sağ önkol ekstensör yüzün tamamına yakınında ve kol lateral kısmında 5 x 5cm, sağ el dorsal yüzde ve tırnak yatağında siyanoz ve nekrotik lezyonları vardı (Resim1,2). Aksiller ateş: 37,7°C, solunum sayısı 24/dk, kan basıncı sağ koldan 120/80mmHg, sol koldan 190/100 mmHg, sağ aksiller, kubital, radial nabızlar

zayıf olarak alınıyordu. Diğer kol ve alt ekstremitelerde nabızları açık;102/dk. Solunum sistemi muayenesinde, ekspiryum uzun, sağ bazalde krepitan raller alınıyor. Kalp sesleri ritmik, apeks sağ 5.interkostal midklaviküler hatta S2 sert, mitral odakta koltuk altına yayılan 3/6 sistolik üfürüm alınıyor. Diğer fizik muayene bulguları doğal olarak saptandı. EKG’de sinüs taşikardisi, DII-DIII’te T negatifliği vardı. Göz ve göz dibi muayenesinde grade 2 hipertansif değişiklikler saptandı. Schirmer testi pozitif idi. Olgunun kan şekeri, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, bilirubinleri, PT ve INR düzeyleri normaldi. aPTT yüksek, yapılan mixing test sonucunda blokan antikor tespit edildi. Protein elektroforezinde poliklonal gammopati saptandı. p-ANCA/

MPO, c-ANCA/PR3, RF, Ant-Jo-1, anti-Scl70, Anti-Sm, Anti-Sm/RNP, Anti-histon, AMA negatif. CD55-59, ADAMS-13 düzeyleri normal. Hepatit markerları negatif. Başvuru ve taburculuk sırasındaki biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri Tablo-3’de, immünolojik tetkikleri Tablo-4’de izlenmektedir. Periferik yaymada nadir trombosit, şistositler görüldü. Tam idrar tetkikinde; dansite 1003 ve 1-2 eritrosit ve lökosit saptandı. 24 saatlik idrar miktarı 1800ml olup, 550mg/gün proteinüri saptandı. Faktör-5 leiden, protombin gen, metiltetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu saptanmadı. Arteriyel kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz vardı. Akciğer grafisi normal. Solunum fonksiyon testi hasta koopere olmadığından yapılamadı.

Tablo 3. Olgunun başvuru ve taburculuğu sırasındaki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

	Başvuru	Taburculuk
BUN	64mg/dL	36mg/dL
Kreatinin	2,59mg/dL	1,16mg/dL
Sodyum	137mEq/L	135 mEq/L
Potasyum	4,5mEq/L	4,3 mEq/L
Hemoglobin	8,45g/dL	10,2g/dL
Düzeltilmiş Retikülosit(%0,5-2)	%3	
Haptoglobulin(30-200mg/Dl)	40mg/dL	
aPTT	60saniye	
Mikroalbüminüri(24 saat)	410mg/gün	30mg/gün
Proteinüri24 saat)	550mg/gün	100mg/gün
Albümin	2,3g/dL	2,4g/dL
Total protein	6,8 g/dL	5,6 g/dL
Fosfor	6,3 mg/dL	3,5 mg/dL
Kalsiyum	8,4 mg/dL	8,5 mg/dL
Parathormon	165 pg/ml	
C-reaktif protein(CRP)(0,0-0,8)	20,8mg/dL	0,51mg/dL
Sedimantasyon 1. saat	60mm	42mm
Lökosit(WBC)	3,82 10*3/mikroL	5,85 10*3/mikroL
Nötrofil	2,9 10*3/mikroL	4,42 10*3/mikroL
Lenfosit	0,59 10*3/mikroL	0,87 10*3/mikroL
Trombosit	82,7 10*3/mikroL	19010*3/mikroL
Laktatdehidrogenaz(LDH)	408U/L	276U/L
pH	7,38	7,43
Klor	102 mEq/L	107 mEq/L
PCO2	31,9 mm/Hg	37,1 mm/Hg
HCO3	18,3 mmol/L	23,9 mmol/L

Tablo 4. Olgunun başvuru ve taburculuğu sırasındaki immünolojik parametreleri

	Başvuru	Taburculuk
ANA	Elisa 1,74U/ml(pozitif)	
Anti-dsDNA	IFA 2 pozitif granüler boyanma paterni	
Lupus antikogülanı	8,34U/ml(negatif)	pozitif
Kriyoglobulin	Pozitif	
Anti-beta-2-glikoprotein- 1 IgM	Negatif	
Anti-SSA(Ro)(60Kd)	Negatif	
Anti-SSA(Ro)(52Kd)	3 pozitif	
Anti-SSBLa)	2 pozitif	
Direkt coombs IgG	Negatif	
Anti-kardiyolipin IgM	Pozitif	Negatif
Anti-kardiyolipin IgG	Negatif	Negatif
Antifosfatidilserin IgG	Negatif	
Antiribozomal P proteini	Negatif	
Kompleman C3c (79-152 mg/dL)	Negatif	83,9 mg/dL
Kompleman C4(16-38 mg/dL)	73,2 mg/dL	16,3 mg/dL
Anti-tiroglobulin	10,2mg/dL	
Anti-TPO	26,5IU/mL	
Lökosit(WBC)	114IU/mL	5,85 10*3/mikroL

**Resim 1.** Olgunun yüz ve kulağından siyanotik ve nekrotik lezyonlar.

Ekokardiyografi: Ejeksiyon fraksiyonu %55, ikinci derece mitral yetersizlik vardı. Pulmoner arter basıncı normal idi.

Toraks HRCT: Fokal amfizem odakları, sağ alt lobda bronşektazik değişiklikler vardı.

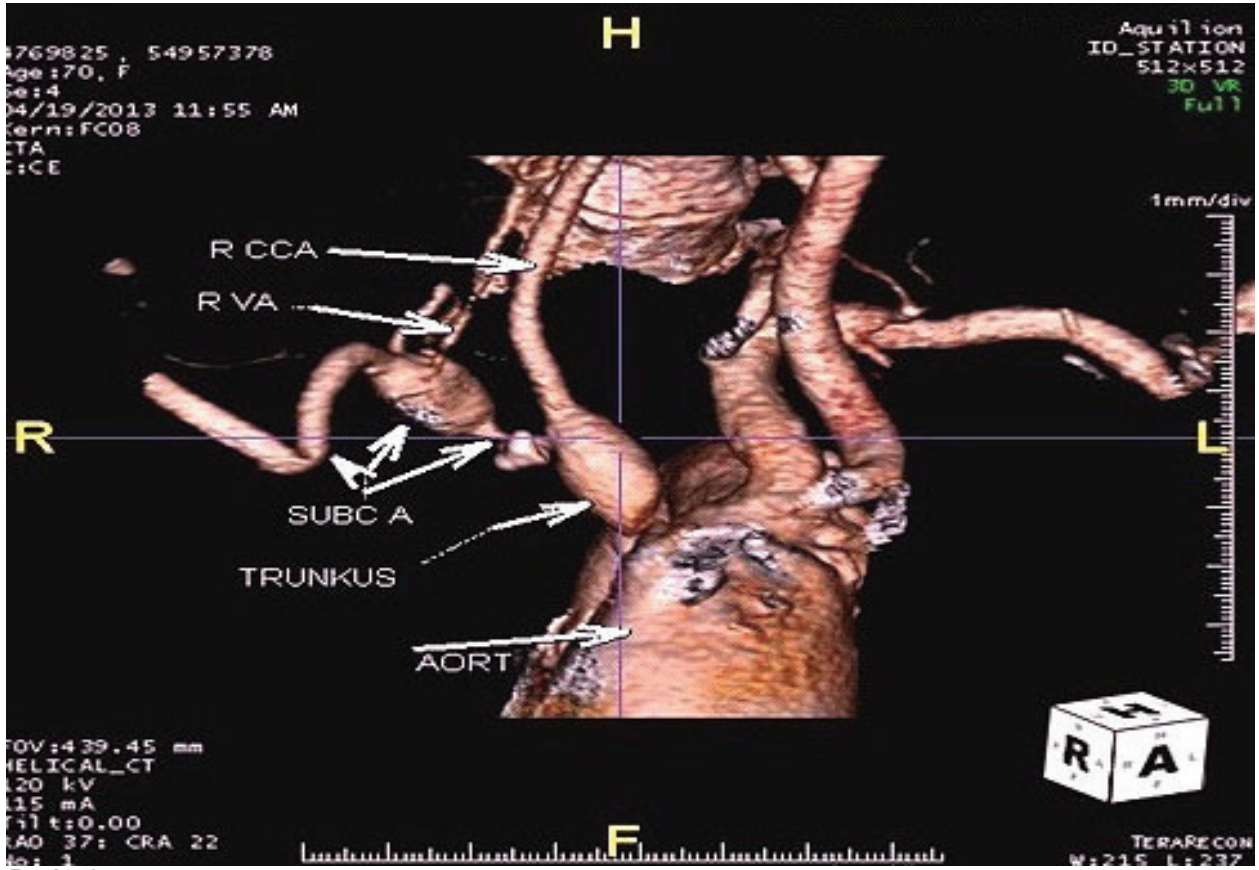
Üst ve Alt Ekstremit Arteriyel ve Venöz Doppler USG: Sağ el dorsumunda yüzeysel vende tromboz tespit edildi. Alt ekstremit venöz ve arteriyel damarlar normal akım olarak değerlendirildi.

Üriner Sistem ve Bilateral Renal Arter Doppler USG: Sağ böbrek kortiko-meduller ayırım güçlükle yapılmakta, parankim ekojeni-

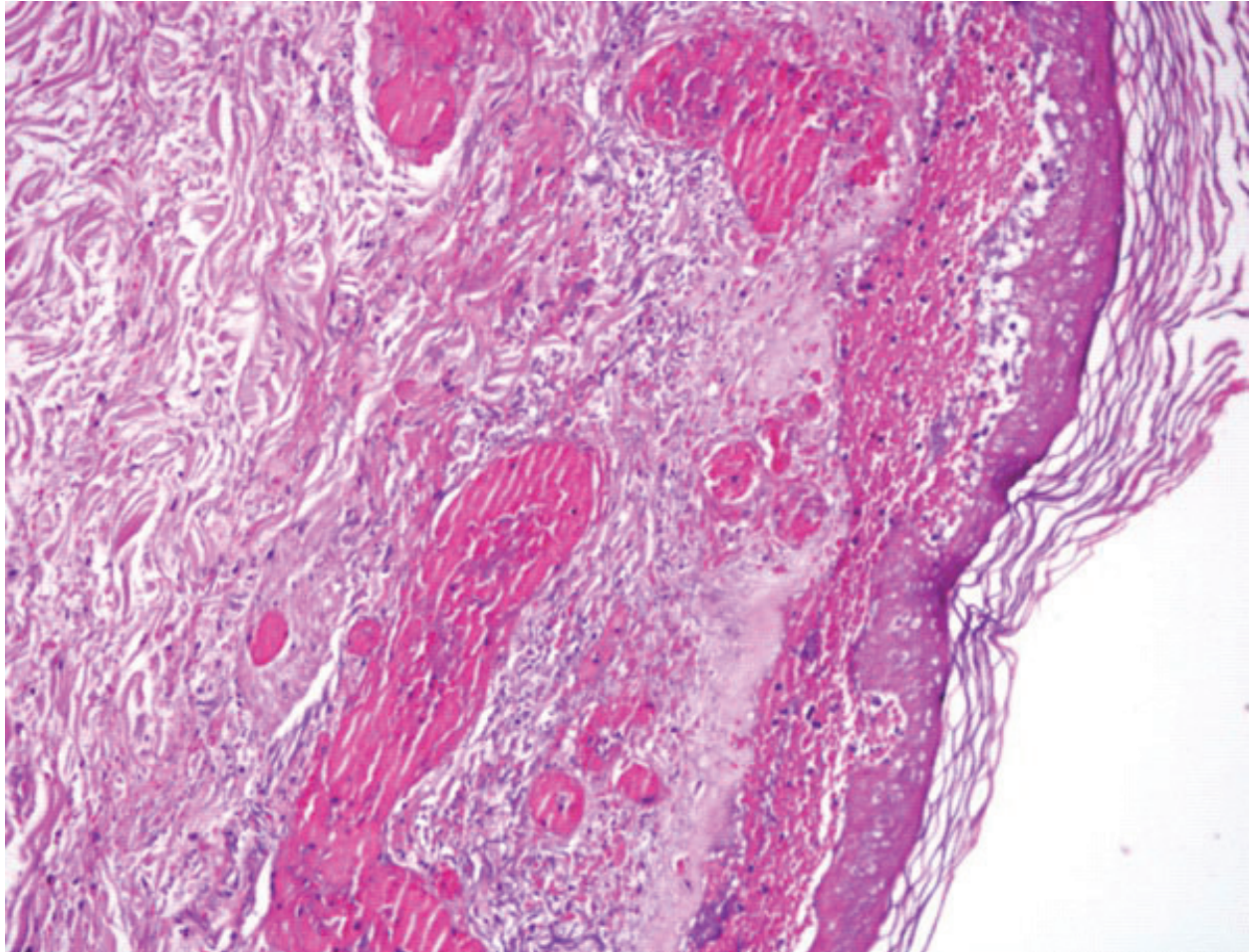
**Resim 2.** Olgunun kol ve elinde siyanotik ve nekrotik lezyonlar

tesini artmış (102x43mm parankim kalınlığı: 12mm), sol böbrek kortiko-meduller ayırım güçlükle yapılmakta, parankim ekojenitesi artmış(111x49mm parankim kalınlığı:13mm) olarak değerlendirildi.

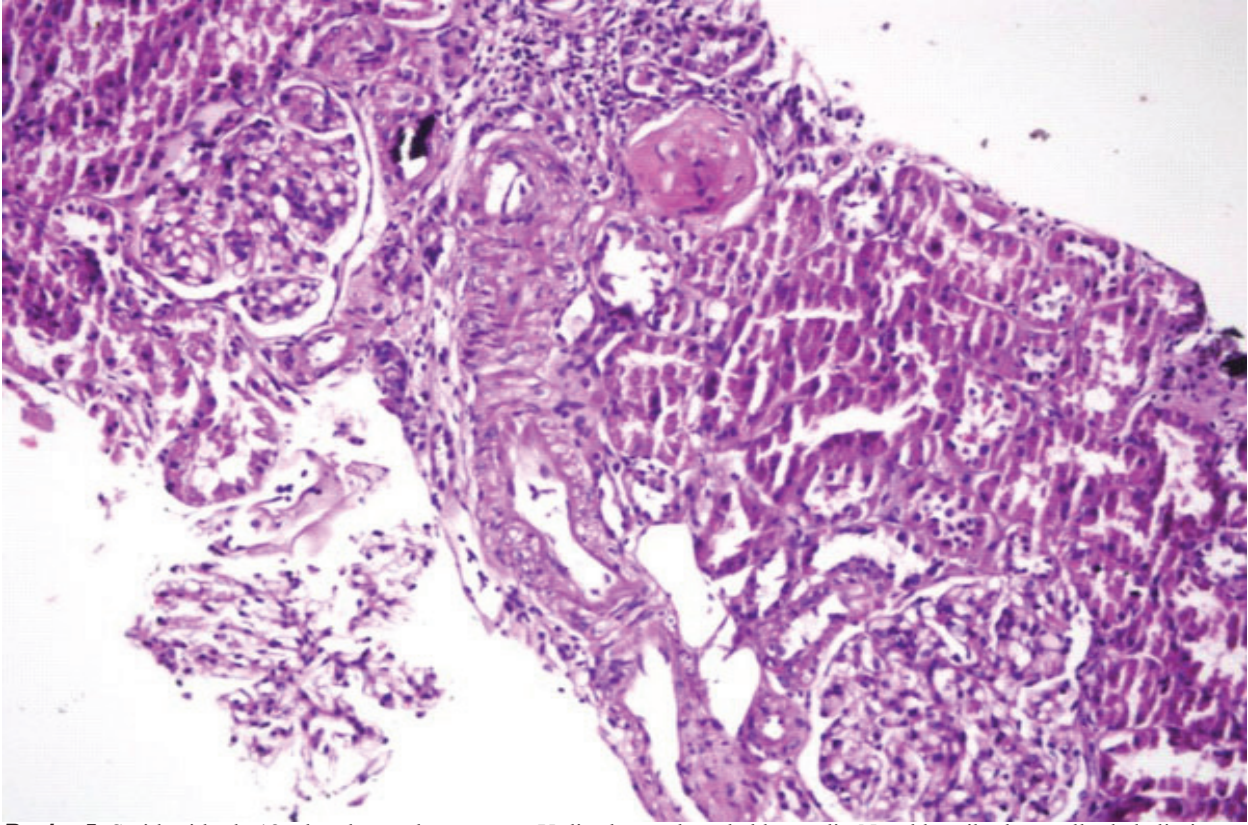
Arkus Aorta ve Dallarının BT Anjiyografi: Sağ trunkus proksimalinde ve sağ subklavian arter proksimalinde ileri derecede darlık, sağ arteriyel karotis kommüniste intimal kalınlaşma ve darlık, sağ eksternal karotis kommünis bifurkasyondan 3 cm sonra ileri derecede darlık tespit edildi.



Resim 3. Aort ve turunkustaki lezyonlar.



Resim 4. Epidermisde sepetsi hiperkeratoz, subepidermal ayrışma ve bül oluşumu, bül kavitesinde eritrosit toplulukları, bül tavanı epidermisde keratinosit nekrozu izlendi. Papiller dermisde lümenifibrin trombüsleri ile dolu, duvarında polimorf lökosit ve lenfosit infiltrasyonu izlenen kapiller ve küçük çaplı damarlar, eritrosit ekstra-vazasyonu ve interstisyel lenfositve polimorf lökosit infiltrasyonu izlendi (200XH&E).



Resim 5. Seri kesitlerde 18 adet glomerül mevcuttur. Yedi glomerül total sklerozedir. Nonsklerotik glomerüllerde belirgin patoloji görülmedi. Hafif tubular atrofi, fokal tiroidizasyon ve tubulusları döşeyen epitelde "ATN" ile uyumlu fırçamsı kenar kaybı, nükleer değişiklikler izlendi. İntersitisyel alanda hafif fibrozis, ödem, kapiller dansitede artış ve kapillerler içinde inflamatuvar (PNL baskın) hücre marjinasyonu dikkati çekmektedir. Arteriyollerde hafif duvar kalınlaşmaları görüldü. Kongo red boyası ile metakromazi veren madde birikimi saptanmadı. İmmunofloresan incelemede IgM ile glomerüllerde mezangiumda (+/+++)
şüpheli pozitif granüler boyanma mevcuttu. C1q, IgG, IgA, C3 ve fibrinojen ile pozitif boyanma saptanmadı. Bulgular kronik değişiklikler gösteren böbrek dokusunda (yaşla uyumlu) iskemiye sekonder tubulointersitisyel değişiklikler ile uyumlu olarak düşünüldü (200XH&E).

Abdominal aortada yaygın kalsifik plaklar saptandı. Bilateral renal arterler açık saptandı (Resim-3).

Serebral MR: Multiple eski infarkt alanları izlendi.

Tükrük Bezleri Sintigrafisi: Negatif

Tükrük Bezi Biyopsisi: Negatif

DMSA Ve DTPA (Tc-99 M) Böbrek Sintigrafisi: Sağda daha belirgin olmak üzere her iki böbreğin konsantrasyonu azalmış, ekskresyonu uzamış. Parankimal tutulumda bilateral azalma. Kortikal defekt yok.

Cilt Biyopsi: Trombotikmikroanjyopati ile uyumlu histolojik bulgular, immünofloresan incelemede IgG, IgM, IgA, C3 negatif (Resim-4).

Renal Biyopsi: Akut tubuler nekroz bulguları, hafif tubuler atrofi, arteriyel duvarlarda minimal kalınlaşma, kapiller dansitede artış ve inflamatuvar hücre marjinasyonu olarak değerlendirildi (Resim-5).

KLİNİK İZLEM

Hastaya enoksaparin sodyum 3000 ANTI-XA/0.3ml 2x1, asetil salisilik 100mg, metilprednisolon 1mg/kg/gün, pantoprolol

40mg/gün, plaquenil 200 mg, atorvastatin 40mg, amlodipin 10mg, nistatin 4x600.000Ü, trimetoprim 80mg, sulfametoksazol 400mg, kalsiyum karbonat 2500mg, D vitamini 880 IU/gün başlandı. Nekrotik cilt lezyonları için enfeksiyon hastalıkları görüşü ile tigesiklin 50mg/gün başlandı.

Plastik cerrahi kliniği önerilerine uygun olarak hiperbarik oksijen tedavisi ve yara bakımı yapıldı. Başlangıçta 2000ml izotonik sodyum uygulanan hastanın idrar miktarı yatışının 3.günü 5300ml oldu. On gün süren poliüri döneminde gerekli sıvı elektrolit replasmanı yapıldı. Metilprednisolon dozu kademeli olarak azaltılıp, prednisolon 20mg/gün ve INR düzeyleri 2-3'e ulaşınca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavileri kesilerek, varfarin 5mg/gün'e geçildi.

Ek olarak, azathiopürin 75mg/gün başlanarak kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Taburculuğundan on gün sonra hastamızın varfarin tedavisine devam etmemesi nedeni ile pulmoner emboli tanısı ile başka bir merkeze başvurduğu, tedavi sonrası yine tarafımızca önerilen tedavilerle taburcu edildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

AFS bilinen major risk faktörlerinin (cerrahi, travma, malignensi, sigara içimi, diyabet, oral kontraseptif kullanımı, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, gebelik, postpartum dönem, alt ekstremitelerde venöz yetmezlik, hiperkolesterolemi) olmadığı tekrarlayan arteryel-venöz trombozis, trombositopeni ve tekrarlayan düşüklerle seyreden otoimmün bir sendromdur (3, 4). Karakteristik patolojik bulgusu minimal vasküler veya perivasküler inflamasyonla seyreden trombotik mikroanjiyopatidir (5). Primer formda altta yatan bir hastalık bulunmazken, sekonder formda bağ dokusu hastalıklarından özellikle SLE seyrinde ortaya çıkabilir (1, 6). AFS'nin teşhis kriterleri ve hastalığı tanımlamada kullanılan terminoloji sürekli gelişmekte olup 1999 yılında ilk olarak Sapporo'da kesin kriterler konmuş, 2004 yılında ise Sydney'de kriterler revize edilmiştir. AFS klasifikasyon kriterleri Tablo-1'de izlenmektedir (1). KAFS'nin karakteristik özellikleri ise çoklu organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine yol açan akut yaygın tromboz, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, trombotik mikroanjiyopati ve olağandışı organ tutulumu varlığı (örneğin; kemik iliği enfarktı, üreme organı trombozu gibi) şeklinde özetlenebilir (2). Tablo-2'de KAFS'in tanı kriterleri izlenmektedir (2).

KAFS'in klinik belirtilerini üç ana faktör belirler: a) Hangi organlarda tromboz geliştiği, b) Trombozun büyüklüğü ve c) Etkilenmiş olan veya nekroza giden dokulardan salgılanan sitokinlerin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun kliniğe nasıl yansıdığıdır (7). En sık tutulan organlar karın içi organlardır (böbrek, adrenal, dalak, intestinal, mezenterik, pankreas) (%86). Bunu sırasıyla akciğerler (akut respiratuvar distres sendromu, pulmoner emboli, intraalveolar hemoraji) (%66) nörolojik sistem (enfarkt, ensefalopati, nöbet, serebral venöz tıkanıklık) (%60) ve kalp (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği veya kapak hastalıkları) (%52) izlenmektedir (7, 8). Trombositopeni genellikle mevcut olup, KAFS kayıt sistemine kaydedilen hastalarda %46 oranında saptanmıştır. Trombositopeni AFS'de başta SLE olmak üzere otoimmün hastalık ihtimalini arttırır. Deri tutulumu AFS de sık olmakla beraber, livedo retikularis en sık görülen bulgudur (9). Livedo retikularis arteryel lezyonlar ve çoklu tromboz ile ilişkilidir. Hastaların üçte birinde hemoliz bulgusu olmakla beraber %15'inde dissemine

intravasküler koagülopati (DİK) bulgularına rastlanmıştır. AFS'li hastalarda trombotik bir olay geçirme riski yılda %1-6 iken toplumda bu oran %0.1'dir (10). SLE'li hastalarda lupus antikoagülanı (LAA)'nın pozitif bulunması, trombotik olay riskini 5.6 kat (11), SLE ya da trombotik hikayesi olmayanlarda ise 11.1 kat artırır (12). Yapılan bir meta-analizde SLE'li hastalarda tromboz sıklığı %24 olarak saptanmıştır. Trombozu olan bu hastaların ise %39'unun AFL pozitif hastalardan oluştuğu görülmüştür. AFL pozitif SLE'li hastaların ise %42'sinde tromboz gelişmektedir (25). AFS'de başlıca vasküler, nörolojik, kardiyak, cilt, pulmoner, renal, hematolojik, obstetrik bulgular ortaya çıkmaktadır. APS'nin en sık kardiyak belirtisi kalp kapak lezyonları olup; diğer kardiyak belirtiler kültür negatif bakteriyel endokardit, kalp kapaklarında kalınlaşma, kapak yetmezliğidir. Koroner arter lezyonlarına bağlı miyokard iskemisi, koroner bypass ve anjioplasti sonrası tıkanıklık riski artmaktadır (14, 15). AFS'ye eşlik edebilen pek çok deri bulgusu olup, lezyonların çoğu histopatolojik olarak da gösterilebilen vasküler oklüzyonlara bağlıdır. Livedo retikularis en sık görülen lezyon olup genellikle AFS'ninde ilk bulgusudur. Nekrotizan vaskülit, progresif sistemik skleroz, tromboflebit, diskoid lupus eritematozus, kutanöz ülser, kutanöz T hücreli lenfoma, gangren, nekroz, Raynaud fenomeni, eritematöz makül, purpura, ekimozlar, ağrılı deri nodülleri, splinter hemoraji AFS'de görülen deri bulgularıdır. KAFS'da en çok böbrekler, akciğerler, merkezi sinir sistemi, kalp, deri etkilenmektedir (9). DİK, renal yetmezlik, ARDS, serebral enfarkt ve multi-organ yetmezliğinden dolayı KAFS'lıların %50 olan ölüm oranı yeni tedavi rejimleriyle %30'a gerilemiştir (9, 13).

Olgumuzda anamnezde geçirilmiş miyokarda infarktüsü, iki kez geçirilmiş serebral infarkt mevcut olup, son bir haftada gelişmiş sağ el dorsumunda venöz tromboz mevcut olup bilinen major risk faktörleri mevcut değildi. Cilt biyopsisinde trombotik mikroanjiyopati saptandı. Dokuda bu şekilde küçük damar trombozunun histopatolojik olarak gösterilmesi KAFS'in major tanı kriterlerinden birisi olup; cilt tutulumunu gösteriyordu. Ayrıca kan basıncı yüksek olup, kreatinin yüksekliği, proteinüri varlığı böbrek tutulumunu gösteriyordu. Periferik yaymada şistosit görülmesi, retikülositoz, anemi varlığı, LDH yüksekliği de mikroanjiyopatik hemolitik anemiyi destekliyordu. Böbrek biopsisinde ATN saptandı.

Olguda lupusantikoagülanları 12 hafta arayla pozitif olarak tespit edildi. Tüm bu bulgularla olgu, olası KAFS olarak değerlendirildi. Malar raş, oral ülserler, göz ve ağız kuruluğu saptanan hastada, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni, hipokomplementemi, ANA, anti-RO, tiroid otoantikörleri, hemo-litik anemi olmadan direkt coombs pozitifliği saptanması nedeni ile KAFS'ın SLE/Sjögren overlap sendromuna sekonder olduğuna karar verildi (16,17,18,19,20,21). Renal biyopsisi ATN olarak değerlendirildi. Böbrek arter ve veninde tromboza bağlı olarak hipertansiyon, böbrek yetmezliği, renal trombotik mikroanjyopati, glomerüler iskemi, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom AFS'de böbrek tutulumuna bağlı görülen lezyonlardır. Ayrıca SLE/Sjögren overlap sendromu olarak kabul edilen olgumuzda SLE ve Sjögrene ait spesifik glomerüler ve/veya tubulointerstitiyel tutulum bulguları yoktu. Renal sintigrafide kortikal kanlanmanın azalmış olması nedeni ile olgumuzda renal biyopsisinde saptanan ATN'nin küçük trombüslere bağlı kortikal iskemiye bağlı olabileceğini düşündük. AFS'li hastalarda trombozların profilaksi ve tedavisi antikoagülan ve antiplatelet ajanlarla yapılır (22,23,24). Tedavi klinik bulgulara ve altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Tromboz öyküsü olmayan tesadüfen saptanan hastalarda tedavi tartışmalıdır. İmmünsüpresifler ve immünoterapi, sistemik steroid, siklofosfamid, plazmaferez, intravenöz immünglobulin antikör titrlerini düşürmekte ancak tedavi kesilince hızla rebound yükselmeye neden olabilmektedir. İmmünoterapiye, SLE gibi altta yatan başka bir hastalık veya KAFS durumunda başvurulabilir. SLE'ye sekonder AFS'de tedaviye kortikosteroid ilave edilmelidir (6). Olgumuzda düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte varfarin tedavisine başlandı. İmmünsüpresif tedavi olarak kortikosteroid ve azatiopürin verildi. Yatış sırasında yeni bir tromboembolik olay gelişmedi. ABH düzeldi. Genel durumu stabilleşen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Kliniğimizden taburcu olduktan on gün sonra varfarin tedavisine ara veren hastanın bir başka merkeze pulmoner emboli ile başvurması hastanın aşikar KAFS olduğunu gösteriyordu.

Sonuç olarak tromboembolik olayla başvuran ve altta major risk faktörleri bulunmayan hastalarda özellikle birden fazla organ tutulumu olan hastalarda antifosfolipid sendrom akla gelmeli ve vakamızda olduğu gibi sekonder nedenler düşünülmelidir. KAFS'ın morbidite ve mortalitesinin yüksek olmasından dolayı tanısının hızlıca konması ve tedavisinin

agresif bir şekilde yapılması gerekmektedir. Ve AFS tanı ve tedavisinde yeni gelişmelere ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4.
3. Çalgüneri M. Antifosfolipid Sendromu. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: p. 2733-2737.
4. Özdemir O. Pıhtılaşma bozuklukları. *Temel İç Hastalıkları*. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. Güneş Kitabevi, Ankara 2003:1995-1996.
5. Daugas R, Nochy D, Huong Du LT et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42-52.
6. Şahin İ, Onbaşı KT, Onbaşı O ve ark. Katastrofik antifosfolipid sendromu. *Klinik Bilimler & Doktor* 2001; 7(3): 311-315.
7. Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:70-6.
8. Cervera R, Bucciarelli S, Plasın MA et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009;32:240-5.
9. Kekilli M, Beyazıt Y, Aksu S. et al. Antifosfolipid Sendromu Klinik Belirtileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25: 565-8.
10. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15:145.
11. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E et al. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus* 1997; 6: 467.
12. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15.
13. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009;18:905-12.

14. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 68:366, 1989.
15. Taylor LM Jr, Chitwood RW, Dalman RL, Sexton G, Goodnight SH, Porter JM. Antiphospholipid antibodies in vascular surgery patients. A cross-sectional study. *Ann Surg*. 1994; 220:544.
16. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554.
17. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:94.
18. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:475.
19. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:935.
20. Petri M, *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86
21. Trüeb RM, Borelli S, Schmid-Grendelmeier P, Panizzon RG, Burg G. *Hautarzt*. 1995 Jul;46(7):467-71. German.
22. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e152S.
23. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3:848.
24. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61:29.
25. Cervera. *R Avrupa Lupus Projesi, Auto İmmünite*, 2006: 2;185-186.

Derleme

Keratokonus ve Tedavisi

Keratoconus and Management

Sezen Akkaya ¹, Yelda Özkurt ¹, Sibel Aksoy ¹, Aysu Karatay Arsan ¹

1. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Keratokonus bilateral, asimetrik ve inflamatuvar olmayan ilerleyici, yüksek miyopi ve astigmatizmaya neden olan kornea ektazisidir. Birçok tedavi seçenekleri arasında gözlükle düzeltme, kontakt lens takılması, kollajen çapraz bağlanma, intrakorneal halka takılması ve en son olarak keratoplasti bulunmaktadır. Kollajen çapraz bağlanma korneanın ektatik hastalıklarında geniş kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Sert kontakt lensler astigmatizmayı azaltmak ve görmeyi arttırmak için sıkça kullanılmaktadır. Çeşitli lens seçenekleri mevcuttur. Yumuşak kontakt lensler, sert gaz geçirgen kontakt lensler, piggy back kontakt lensler, hibrid kontakt lensler, skleral ve yarı skleral kontakt lensler keratokonus tedavisinde kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi seçenekleri olarak intrakorneal halka takılması ve son aşamada keratoplasti bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Keratonus tedavisi, kontakt lensler, kollajen çapraz bağlama

SUMMARY

Keratoconus is a bilateral, asymmetric and noninflammatory progressive thinning process that leads to ectasia of the cornea, causing high myopia and astigmatism. Many treatment choices include spectacle correction, contact lens wear, collagen cross linking, intracorneal ring segments implantation and finally keratoplasty. Collagen crosslinking has been widely used in ectatic disease of the cornea. Rigid Contact lenses are commonly used to reduce astigmatism and increase vision. There are various types of lenses are available. Soft contact lenses, rigid gas permeable contact lenses, piggyback contact lenses, hybrid contact lenses and scleral-semiscleral contact lenses are use for keratoconus management. The surgical option is intracorneal ring segments and finally keratoplasty.

Key words: Keratoconus, management, contact lenses, collagen cross linking

KERATOKONUS VE TEDAVİSİ

Keratokonus genellikle bilateral ve asimetrik seyir gösteren, inflamatuvar olmayan bir kornea ektazisidir. Kornea stromasında incelleme, korneada dikleşme ve öne doğru protrüzyona neden olmaktadır. Etyolojide inflamasyonun olmaması sebebi ile korneada inflamasyon bulguları ve vaskülarizasyon görülmemektedir. Keratokonus, kornea (kerato) ve tepe (conus) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş Yunanca bir kelimedir (1, 2). Korneanın bu yapısal bozukluğu, görme kalitesini bozan düzensiz astigmatizma ve miyopi ile sonuçlanmaktadır. Keratokonusun başlangıcı kademelidir, belirtiler genellikle genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla bilateral fakat asimetrik seyir gösterdiğinden (bir göz daha fazla etkilenir), başlangıç vakalarında yalnızca bir göz etkilenmiş diğer göz normal olabilir. Gerçek unilateral keratokonus oranı oldukça düşüktür (%1-4). Hastalık tipik olarak yıllarca ilerleme gösterir ve genellikle 30'lu veya 40'lı yıllarda stabilize olur. Keratokonus, genellikle duraklama gösterse de herhangi bir yaşta başlama, ilerleme veya duraklama gösterebilmektedir (2, 4). Başlangıçta, görme bozukluğu gözlük veya yumuşak kontakt lenslerle düzeltilebilse de hastaların büyük kısmı yeterli görme düzeyine ulaşmak için sert gaz geçirgen kontakt lenslere ihtiyaç duymaktadır (5). Hastaların yaklaşık %20'sinde ilerleme devam eder ve kornea nakline ihtiyaç duyulur.

Görülme Sıklığı: Keratokonusun kademeli başlangıç göstermesi ve hafif vakaların genellikle teşhis edilmemesi gerçek sıklığın tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır. Keratokonusun sıklığı bölgelere göre değişim gösterse de en sağlam veriler Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcuttur ve tahmin edilen sıklık 100 000 insanda 54,5' tir (6).

Etyoloji: Genetik ve mikrotravmalar sorumlu tutulmaktadır. Aynı zamanda bu hastalarda kornea dahilinde inflamasyon ve doku tahribatından sorumlu enzimlerin fazla olduğu veya bu enzimlerin etkisini önleyen koruyucu enzimlerin az veya yok olduğu bildirilmiştir. Pato-

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Sezen Akkaya

Yazışma Adresi: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Arş. Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bostancı - İstanbul

Tel: 0 216 578 30 00

E-posta: drsezenakkaya@yahoo.com

Makale Gönderi: 11.04.2014 / **Kabul:** 12.05.2014

genezde matriks metalloproteinazlar (MMP), doku inhibitörleri, sitokinler ve oksidatif stres etkili olmaktadır. Tanımlanmış 20'den fazla çeşit MMP mevcuttur. Matriks metalloproteinaz 2 korneanın major MMP'dir ve normal dokuda bulunur. MMP9 ise uyarı ile sentezlenir. MT1 MMP(MMP-H) ekspresyonu keratokonuslu hastalarda artmıştır (7). Lizozomal proteinazlardan katepsin B ve G keratokonuslu hastalarda artmıştır. Katepsin, apoptozisi indükler, ekstraselüler matriks degradasyonuna neden olur ve H₂O₂ sentezini uyararak oksidatif hasara neden olur. Keratokonususta doku yıkımının artmasının bir nedeni de proteinaz inhibitörü olan a-1 proteinaz inhibitörü ve a-2 makroglobulin düzeylerinin azalmasıdır. Keratokonuslu hastalarda IL-1 reseptörü 4 kat artmıştır. IL-1 keratosit apoptozisini uyarır, böylece kornea inceler. Atopi, kontakt lens kullanımı, göz kamaşına IL-1 sekresyonunu artırır. Bu da keratokonusla ilişkiyi açıklar. Keratokonuslu korneada serbest radikallerin arttığına bir göstergesi olarak indusiblenitrotirozin, malonildialdehid ve glutatyon-s transferaz düzeyleri artmıştır. Katalaz düzeyi normalden 1,8 kat fazladır ve mRNA düzeyleri artmıştır. Katepsin oksidatif hasara yol açar, apoptozisi indükler ve ekstraselüler matriks yıkımına neden olur. Keratokonusun etyolojisi bilinmemektedir ve muhtemelen multifaktoriyeldir. Çünkü; bağlantılı birçok sendrom vardır ve transplantasyon sonrasında nöks sıklığı azdır. Histopatolojik olarak keratokonusunda Bowman katında fragmentasyon, stroma ve stroma yüzeyini örten epitelde incelleme, Desme membranında çatlaklar ve kırıklıklar ve değişken büyüklükte yaygın skarlaşma görülür. Böyle tahrip edici radikallerin güneş ışığı veya göz ovuşturma ile arttığı gösterilmiştir (8,9). Keratokonus hastalarında göz ovuşturma alışkanlığının sık olduğu bilinmektedir. Atopik (Saman nezlesi, astma, ürtiker ve ekzema gibi hastalıklara ait bir kavram) hastalarda keratokonusa daha sık rastlanılmaktadır (10). Pozitif aile hikâyesi %6-%23 olarak bildirilmiştir. Aslında hafif keratokonus vakalarının çoğunlukla aile fertleri arasında tespit edilmemiş olması, gerçek kalıtım sıklığını eksik göstermektedir (11).

Risk Faktörleri

- Kontakt lens kullanımı
- Göz ovuşturma
- Atopi hikâyesi
- Leber'in konjenital amorozisi
- Mitral valv prolapsusu
- Pozitif aile hikâyesi

Belirtiler: Belirtiler çok değişkendir ve hastalığın derecesine bağlıdır. Başlangıç evresinde çoğunlukla hiç bir bulgu yoktur. Bu dönemlerde tanı ya tesadüfen kornea haritası çekilirken (Topografi) ya da göz numaralarında sık değişimler, hastanın uyumsuz göz numaralarının ortaya çıkması, görmenin azalması, baş ağrısının olması ve tashihle tam görememesi gibi sebepleri araştırırken ortaya çıkmaktadır. İleri vakalarda görmede belirgin çarpıklık ve derin görme kaybı gelişmektedir.

Klinik Bulgular:

- Korneada koni biçiminde öne çıkma (Munson işareti); ilerlemiş keratokonuslarda bu görünüm biyomikroskopla veya hasta aşağı bakarken çıplak gözle kolaylıkla fark edilmektedir.
- Korneada incelleme
- Derin epitel katında demir birikintileri (Fleischer halkası)
- Vogt çizgileri (arka stromada vertikal çizgiler)
- Bowman zarındaki yırtılmalara bağlı skarlaşma (hidrops sekeli) (3)

Ayırıcı Tanı: Ayırıcı tanı, pellusid marjinal dejenerasyon, terrien marjinal dejenerasyonu ve keratoglobusla yapılmalıdır. Keratokonusun korneanın diğer incelleme ile kendini gösteren ektatik hastalıklardan da ayırımı yapılmalıdır. Keratokonusunda diğerlerinden farklı olarak kornea incelleme ve dikleşmesi merkezdedir. Bazen kontakt lens kullanımı sonrası lense bağlı korneada ortaya çıkabilecek düzensizliklerde (korneal warpage) yanlışlıkla keratokonusla karıştırılabilmektedir. Tüm bu hastalıkların keratokonusun ayrılmasında kullanılan en yararlı tetkik kornea topografisidir.

Keratokonusun Sınıflandırılması

Koni Apeksinin Diklik Derecesine Göre;

Hafif	<45.00D	Radyus>7,50
Orta	>45.00D	Radyus<7,50
İleri	>52.00D	Radyus<6,50
Çok İleri	>60.00D	Radyus<5,50

Hafif dönemde kontakt lense gerek yoktur. Orta ve ileri dönemlerde uygulanabilir. Çok ileri dönemde lens uygulanması güç, hatta imkânsızdır (3).

İleri Keratokonusun Klinik Tipleri

1. Nipple (Yuvarlak). En sık görülenidir. Koni-merkezi alt nazal kadrana kayar. Çap olarak

sınırlıdır. Keratometrik değer nadiren 65 D' yi geçer. Kontakt lens uygulanmasında prognozu en iyi olandır.

2. Oval (Sarkan Tip). Geniş çaplıdır. Koninin merkezi alt temporal kadrana kaymıştır. Ortalama keratometri değeri 68 D'dir. Kontakt lens uygulaması daha güçtür.

3. Globus. Çapı en geniş olandır. Korneanın %75' ini tutar, lens uygulanması çok güçtür (3).

Keratokonusun Tedavisi:

Hastalığın şiddeti ile hastaya uygulanacak tedavi ve lens tipi değişmektedir.

Başlangıç: Gözlük, yumuşak torik kontakt lensler

Orta: Sert gaz geçirgen, hibrid, piggyback kontakt lensler

İleri: Yarı skleral ve skleral lensler

Daha ileri, lense tolere edemeyen, korneada skarlı olan hastalarda keratoplasti uygulanmaktadır (12).

Gözlük ile Düzeltme

Erken evrede gözlükle düzeltme sağlanabilir. Bazı hastalarda topografide keratokonus şekli görülse de görme derecesi tam olabilir. İleri olmayan keratokonuslarda otorefraktometre değerinden çok daha düşük miyopi astigmatizma ve aks değişikliği ile görme derecesi artırılabilir (subjektif refraksiyon). Gözlükle 0,5 veya daha iyi bir görme kabul edilebilir bir seçenektir (12). Ayrıca başarılı kontakt lens kullanıcılarında lens kullanmadıkları zaman yardımcı olabilir.

Kontakt Lens Tedavisi

Keratokonuslu hastaların tedavisinde kullanılan kontakt lensler konik şekil almış kornealar için özel olarak üretilmektedir. Kontakt lensi uygulamadaki başarı uygulayıcının klinik tecrübesine ve gayretine bağlıdır. Görme keskinliği ile rahatlık arasındaki denge önemlidir. Başarılı bir uygulamada görme en az objektif olarak 0,5 ve daha iyi olmalıdır. Kontakt lensler hastalığın ilerlemesini engellemez. Keratokonus lensleri hastalarda tatminkar bir görme seviyesi ve gün boyu konforlu bir kullanım sağladığı takdirde tercih edilmelidir (12, 13).

Keratokonus hastalarında 5 farklı tipte lens kullanılmaktadır (13).

1. Sert gaz geçirgen keratokonus lensleri
2. Yumuşak keratokonus lensleri
3. Hibrid keratokonus lensleri (etrafı yumuşak ortası sert)
4. Skleral ve yarı skleral keratokonus lensleri
5. Kişiye özel imal edilen keratokonus lensleri (Custom lens)

1. Sert Gaz Geçirgen Keratokonus Lensleri

Gaz geçirgen lensler keratokonusun neden olduğu düzensiz kornea yüzeyini maskeleyerek düzgün bir yüzey oluştururlar ve bu etkileri ile evre 2 ve evre 3 keratokonusta hastaların görme seviyelerini arttırmaları (14,17). Önceden bilinen doğru bir lens uygulama formülü yoktur. Mutlaka deneme lensleri kullanılmalıdır. Floresein ile boyanma şekilleri ile uygun olan lens saptanır. Her bir lens denemesi en az 20-30 dk sürmelidir. Kontakt lens verildikten sonra 1. 3. ve 6. aylarda kontrol muayeneleri yapılmalıdır.

Uygulama Teknikleri:

A- Üç noktadan temas: Hafif 2-3 mm'lik apikal temas ve yatay meridyende koninin eğimi üzerinde, orta periferik bölgede 2 temas noktası vardır. Etki geniş bir alana dağılır. En ideal uygulama şeklidir. Ancak kornea merkezindeki keratokonus için uygundur.

B- Apikal Boşluk: İncelmiş kornea apeksine dokunmadığı için kornea lensin mekanik sürtünmesinden korunur, lensin oturma alanları koninin eğimi üzerindedir. Küçük konilerde uygundur. Sıkı lens sendromundan kaçınmak için periferik lens eğimi yeterince düz olmalıdır. Apikal açıklıkta gözyaşı birikimiyle görme keskinliği azalır.

C- Düz uygulama, apikal dayanma: Yeri değişmiş apekslerde yararlıdır. Sert lens tipik olarak geniş çaplı ve düz uygulanır. Dört mm ve üzerinde merkezi dokunma alanı vardır.

Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lens Tasarımları:

- a.** Sferik temel eğrili lensler: Hafif ve orta dereceli koniler içindir. Merkezi 2-3 mm'lik temas alanı ve periferik bölgede korneaya değen ince bir bölge bulunur.
- b.** Çok eğrili sferik lensler: Orta-ileri keratokonus içindir. Dik bir optik bölüm ile optik olmayan ve giderek düzleşen bir seri temel eğriler-

den yapılmıştır. Rose K lensleri bu gruptadır. c. Asferik lensler: Kurvatür merkezden periferik kısma doğru düzleşir. Normal kornea asferik olduğundan bu lensler keratokonus için doğal bir uygulamadır. Conflex-Air 100UV-K keratokonus lensleri (Carl-Zeiss) bu gruptadır (6,14-17).

2. Yumuşak Keratokonus Lensleri

Hidrojel ya da silikon hidrojel kontakt lensler olabilir. Hafif keratokonus olgularında, tek taraflı olgularda, sferik gözlük camlarıyla iyi bir görme sağlanan olgularda, sert gaz geçirgen lensi kullanamayanlarda ve piggyback uygulamalarda kullanılır. Torik yumuşak lensler sferik olanlardan daha faydalıdır. Yumuşak lensler gözlükle üstten düzeltme ile keratokonus taki astigmatizmayı 3-4 misli azaltabilirler.

Piggy-Back Uygulama

Sık değişim bir yumuşak lens üzerine (temel eğrisi 8,40mm, çapı 14 mm, diyoptrisi -5 ve 15 D arasında değişen tercihen silikon hidrojel) asferik sert gaz geçirgen lens uygulanır (çapı: 8,5-9,5mm, diyoptrisi -2 ve-3 arasında değişen). Sert lensin temel eğrisi tek kullanımına göre daha düzdür.

Yumuşak lens yeterince hareketli olmalıdır. Sert lensin merkezileşmesi zor ise yüksek + yumuşak afak lensi konveks yüzey oluşturarak lensin daha iyi uygulanmasını sağlar. Sert lensi takamayanlarda, kabarıklık nebula olanlar veya tekrarlayıcı kornea erozyonu gibi mekanik problemi olanlarda kullanılır. Göze yerleştirilen yumuşak bir lens üzerine gaz geçirgen sert bir lens takılır. Yumuşak lens kornea sinir uyarısını azaltır. Lens intoleransı göz kapağı ile ilgili ise etkili olmaz (18).

3. Hibrid Keratokonus Lensleri (Kenarı Yumuşak Ortası Sert)

Kenarları yumuşak ortası sert materyalden oluşmuştur. Yeni geliştirilmiş hibrid lensler yüksek oksijen geçirgenliğine sahiptir. Hastalarda daha az batma ve yanma hissi oluştururlar, ancak 6 ayda bir değişimleri gerektiği için yıllık maliyetleri gaz geçirgen lenslerden daha yüksektir (19). Clear Kone lensi bu gruptadır. Keratokonus ta ters geometri ve apekse temas etmeden 11 adet farklı apikal boşluk (vault) oluşturacak şekilde (50um basamaklarla 100-600 arasında) ve kenar kurvatürü dik, orta ve yassı olmak üzere tasarlanmıştır.

4. Skleral Ve Yarı Skleral Keratokonus Lensleri

Çok ileri keratokonus için uygulanır. Göz kapakları lens kenarıyla temasta olmadığı için konforludur. Pahalı ve uygulaması zordur. Çapları nedeniyle sklera tarafından desteklendiği için bariz olarak düzensiz kornealar üzerine uygulanabilir. Kornea ile lens arasında devamlı bir sıvı birikimi nedeniyle düzensiz korneaların çoğunu optik olarak nötralize eder, kornea hidrasyonunu sağlar ve korneayı göz kırpmaya hareketinden korur (20-22).

5. Kişiyeye özel imal edilen keratokonus lensleri (Custom RGP lens)

Sert gaz geçirgen lenslerin hastanın topografik özelliklerine göre özel olarak imal edilmesidir. Bu lensler diğer lens tiplerinin hiç birinin uygun olmadığı durumlarda özel olarak yaptırılır (6).

Sert Kontakt Lenslerle İlgili Problemler

1- Görme keskinliğinde azalma: Presbiyopi durumunda aşırı düzeltme, epitel ödemi, lens radyusunun bozulması, kornea skarı nedeniyle oluşabilir.

2- Kornea epitelinin boyanması: Koninin tepesinde az miktarda noktasal boyanma var ancak asemptomatik ise normaldir. Birlikte rahatsızlık varsa epitel erozyonu olarak kabul edilir. Sık kırpmaya, suni gözyaşı damlaları, küçük çaplı lensler önerilir.

3- Lens yapışması: Yüksek Dk'lı sert lenslerde fazladır. Hiperemi olur ve kornea topografisi bozulur. Lensi daha dik ve küçük uygulamakla üst kapağa tutunması sağlanabilir (3, 12).

Kollajen Cross-Linking

Kollajen çapraz bağlama, son yıllarda korneanın ektatik hastalıklarının tedavisinde yaygınlaşmıştır. Bu yöntem fotosensitize edici riboflavin ve ultraviyole A (UV A) ışınlarının kombine etkisi ile stroma kollajen liflerinin fotopolimerizasyonunu sağlar. Kornea epiteli kaldırıldıktan ve %0,1'lik riboflavin damla ile satüre edildikten sonra 30 dakika boyunca 3 mW/cm² UV A (toplam 5,4 J/cm² yüzey dozu) uygulaması yapılır. Fotosensitizan özelliği olan riboflavin serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak korneal kollajen lifleri arasında çapraz bağ oluşumunu tetiklemektedir. Ayrıca tedavi sonrası daha kalın çaplı ve enzimatik degradasyona daha dirençli yeni kollajen oluşmaktadır. Tedaviden hemen sonra anterior ve

orta stromada keratositlerin tama yakın kaybı ile beraber stroma ödemi izlenir. Postoperatif 3. ayda keratositler yeniden oluşmaya ve ödem kaybolmaya başlar. Altıncı ayda keratositlerin yeniden çoğalması tamamlanır. Beraberinde stroma lifleri yoğunluğunda da artış olur. Ortalama tedavi derinliği 320 um'dir. 400um'den kalın korneaya uygulanan tedavi sonrası endotel hasarı gözlenmemektedir. Topografik olarak ortalama keratometri değerinin azalması ile birlikte ortalama sferik eşdeğerde yaklaşık 2.5 D azalma, morfolojik simetrideki iyileşme, kornea aberasyonlarında azalma saptanmıştır (23, 24). Bu şekilde korneanın gücünün artırılması, dikleşmenin yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Özellikle ilerleyici keratokonusu olan kişilerde uygulanabilmekte ve uzun dönem sonuçları umut vermektedir.

Intrakorneal Halka

Keratokonus tedavisinde uygulanabilen refraktif cerrahi yöntemidir. Bu yöntem bir ekleme teknolojisidir ve korneanın yapısında değişiklik oluşmasına neden olmaz. Kornea içi halkaların gerektiğinde çıkarılabilmesi ve santral optik zon saydamlığının korunması bu yöntemin en önemli avantajları arasındadır. Amaç kornea kurvaturunun düzleştirilmesidir. Cerrahi teknik olarak 2 yöntem kullanılabilir. Mekanik diseksiyon yönteminde ultrasonik pakimetri ile santral ve periferik kornea kalınlığı ölçüldükten sonra santral 22 kornea işaretlenir. İnsizyon bu bölgedeki kornea kalınlığının %70 derinliğine mikrometrik elmas bıçak ile oluşturularak 600 ile 667 Mbar arası vakum uygulanır. Daha sonra mekanik glide yardımı ile tünel açılır ve buraya intacs halkası yerleştirilir. Kullanılan halka kalınlığı 300 mikron üzeri ise insizyon yeri sütüre edilir. Femtosecond laser ile diseksiyonda pupilla merkezi işaretlendikten sonra laser programına istenen tünel derinliği ve insizyon lokalizasyonu gibi bilgiler girilir. Daha sonra vakum halkası ve düzleştirme konu yerleştirilerek 15-60 khz lik cihazlarla 7-8 saniye süre ile hem tünel hem insizyon yeri istenen derinlik ve lokalizasyonda açılmış olur. Tünel hazırlanmasında femtosecond laser kullanımı başarının artmasını sağlar, komplikasyonların azalmasına neden olur. Ameliyat öncesi dönemde 2 hafta süre ile kontakt lens kullanılmamalıdır. Ayrıca enfeksiyona ait bir bulgu olup olmadığı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Endikasyonları; sferik değerlerin 1-6 dioptri, silindrik değerlerin 1 dioptrinin altında olduğu basit myopi, korneası ince olan hastalarda post

lasik residüel myopi, keratokonus ve pellusid marjinal dejenerasyonu içine alan primer korneal ektazi, iatrojenik ektaziler (post LASIK, PRK ektazi, penetran keratoplasti sonrası irregüler astigmatizma, RK sonrası irregüler astigmatizma) intacs implantasyonu endikasyonları arasındadır. Lameller keratoplastiye adjuvan olarak ya da korneal irregüleritesinin tedavisinde kullanılabilir.

Kontrendikasyonları; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,05 ve daha aşağı olan IV. Derece keratokonusu olan ya da akut hidrops geçirmiş olan hastalar, herpetik keratit hikayesi bulunan, korneal distrofi ve yaygın korneal opasitesi bulunan hastalar bu cerrahi için uygun değildir. Bazı sistemik durumlar da bu cerrahi için engel oluşturmaktadır. Kollajen vasküler, otoimmün hastalığı olanlar, hamile ve emziren bayanlar atopik hastalar cerrahi tedaviyi engelleyen diğer sistemik hastalığı olan hastalar bu grup içinde yer labilir. Skotopik çapı 6,5 mm'den yüksek olan, emetrop olma beklentisi yüksek olan nüksedici korneal erozyon hikayesi bulunan hastalarda da intacs implatasyonu cerrahisi keratokonus tedavisi için bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmamalıdır.

Komplikasyonları; cerrahi sırasında mikro ya da makroperforasyon gelişebilir. Ameliyat sonrasında enfeksiyon gelişebilir, intacs segmentleri desantralize olabilir. Segmentlerin migrasyonu ve ekstrüzyonu da gelişebilecek komplikasyonlar arasındadır. Yara yerinde neovaskülerizasyon gelişebilir. Tünel içerisinde segmentler etrafında içeriğinin lipid olduğu düşünülen depositler birikebilir. Halo ve glare oluşabilir. Öngörülemeyen refraktif problemlerle de karşılaşmak mümkündür. Halkanın konulacağı tüneller yukarıda belirtildiği gibi manuel, vakum emme sistemi veya femtosaniye lazer ile açılabilir. Bu halka segmentlerden bir tanesi Intacs'tır. Periferik korneada 2/3 ön kısma yerleştirilir. Bu şekilde ön korneal kurvatur arkını kısaltarak segmente komşu kısımda düzleşme sağlandığı düşünülmektedir. Ferrara ya da Keraring korneanın orta-derin kısmına yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır. Bu halkaların etki mekanizması, korneanın fizyolojik asiferisetisini koruyarak, ön ve arka yüzey boyunca sentripedal düzleşme sağlanmasıdır. Bazı olgularda kombine halka kullanılabilir (25). Komplikasyon geliştiğinde intrakorneal halkaların çıkarılabilmesi bir avantaj sağlamaktadır. Yine de olgu seçiminin ve cerrahi yöntemin planlanmasının doğru yapılması gereklidir (25, 26).

Keratoplasti:

Kontakt lens intoleransı ve santral korneal skarı olan keratokonus hastalarında görsel rehabilitasyonu sağlamak için penetran keratoplasti bir cerrahi tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Penetran keratoplastide alıcı kornea tüm katları ile birlikte yeni bir donör kornea ile değiştirilir. Kornea santralinde opasite gelişen, keratometri değeri 55 dioptriden yüksek olan, sık akut hidrops atakları geçiren ve kontakt lense intolerans gelişen ileri keratokonus olgularında penetran keratoplasti gereklidir. Keratokonus penetran keratoplasti endikasyonları içinde başarı oranı en yüksek olan grubu oluşturur (27). Penetran keratoplasti intraoküler bir cerrahidir; ekspulsif hemoraji ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Ayrıca uzun süre steroid kullanımına bağlı sekonder katarakt ve glokom görülebilmektedir. Penetran keratoplasti sonrası gelişen greft rejeksiyonu ve endotel hücre kaybı gibi komplikasyonlar, gençlerde görülmesi nedeni ile greft sürvisinin oldukça önemli olduğu keratokonuslu gözlerde önemli bir dezavantaj yaratmaktadır. Bu nedenle günümüzde geliştirilen ve endotelin korunduğu lamellar keratoplasti teknikleri bu hastalarda ilk cerrahi tedavi seçeneği olmaya başlamıştır.

Derin Anterior Lameller Keratoplasti: (DALK)

Lameller keratoplasti ilk kez 1830 yılında Walther tarafından tanımlanmıştır ve 1880'de Von Hippel, 1930'da Filatov tarafından geliştirilmiştir. 1959'da Hallerman Desce-ment Membranına (DM) kadar ulaşarak daha derin yaklaşımlar denemiştir. DM ile stroma arasındaki boşluğa ulaşım ilk kez 1974'te Anwar tarafından tanımlanmıştır. 1980'de Archilla ilk kez intrastromal hava enjeksiyonu ile derin diseksiyonun kolaylaştırılabileceğini belirtmiştir (28). Cerrahi tekniklerin geliştirilmesiyle lameller keratoplastinin yaygınlığı artmaktadır. Alıcı korneadaki DM ve endotel dışındaki tüm korneal katların, endotel ve DM uzaklaştırılmış verici kornea ile değiştirildiği lameller keratoplasti, derin anterior lameller keratoplasti (DALK) olarak adlandırılmaktadır (29). DALK cerrahisinde esas saydam DM'ye ulaşmaktır. DM'da bir defekt yada skar varlığında DALK cerrahisi uygun değildir ve cerrah maksim derinlikli lamellar keratoplasti (stromanın %90 derinliğine kadar diseksiyon) düşünülebilir. Eğer skar görme aksını tutuyorsa tam kat keratoplasti düşünülmelidir. DALK cerra-

hisinin en önemli intraoperatif komplikasyonu DM perforasyonudur. Eğer perforasyon trepanizasyon esnasında oluşmuşsa perfore olan kısım sütüre edilerek ameliyat ertelenebilir. Diseksiyon sırasında oluşan perforasyonlarda ön kamaraya hava, SF6 -hava karışımı (%18 SF6 ile %82 hava) veya C3F8-hava karışımı (%14 C3F8 ile %86 hava) verilerek ön kamara devamlılığı sağlanır ve ardından dikkatlice diseksiyona devam edilir. Ancak ön kamara devamlılığının sağlanamadığı durumlarda cerrah penetran keratoplastiyi tercih etmelidir. Ameliyat sonrasında DM dekolmanı gelişebilir ve ön kamaraya hava verilerek dekolmanın yatışması sağlanmaya çalışılır. Dekolmanın yatıştırılmadığı durumlarda çift ön kamara gelişebilir. Yapılan çalışmalarda DALK sonrası stromal rejeksiyonun gelişebildiğini göstermiştir (30).

DALK Cerrahisinin Penetran Keratoplastiye Avantajları

1. Endotelyal rejeksiyon riski azalmış veya yoktur.
2. Steroid komplikasyonu daha azdır.
3. Graft survisi daha uzundur.
4. Kapalı ameliyat olduğundan endoftalmi riski daha azdır.
5. Görsel rehabilitasyonu daha erken ve hasta takibi kolaydır.
6. Donör materyali daha fazladır.

REFERANSLAR

1. Feder RS, Kshetry P. Noninflammatory Ectatic Disorders In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. Cornea. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2005;955-74.
2. A. I. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. Contact Lens and Anterior Eye. 2010;33(4):157-166.
3. Fiol-Silva Z. Keratoconus. In: Stein HA, Slatt BJ, Stein RM, Freeman MI editors. Fitting Guide for Rigid and Soft Contact Lenses, A Practical Approach. St Louis: Mosby, 2002;307-22.
4. Štabuc-Šilih M, Stražišar M, Ravnik Glavač M, Hawlina M, Glavač D. Genetics and clinical characteristics of keratoconus. Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica. 2010;19(2):3-10.
5. Jae LL, Kim MK. Clinical performance and fitting characteristics with a multicurve lens for keratoconus. Eye and Contact Lens. 2004;30(1):20-24.

6. Güzin İskeleli. Keratokonus Lensleri ve Uygulama Kuralları. *Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları* No: 4. *Kontakt Lensler ve Uygulanması*, 183-211.
7. Collier S A. Is the corneal degradation in keratoconus caused by metalloproteinases? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001 ;29(6):340-4.
8. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*. 2009;28(6):607-615.
9. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Are proteinases the reason for keratoconus. *Current Eye Research*. 2010;35(3):185-191.
10. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:834-6.
11. Rabinowitz YS, Garbus J, MC Donnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1990;108:365-71.
12. Lembach RG. Use of contact lenses for management of keratoconus. In: Donshik PC ed. *Ophthalmology Clinics of North America, Contact Lenses*. Philadelphia: W.B. Saunders;2003;16:383-94.
13. Zadnik K, Barr JT: Keratoconus In.: Efron N ed. *Contact Lens Practice, Second Ed*. Butterworth Heinemann, Elsevier 2010;287-97.
14. Leung KK. RGP fitting philosophies for keratoconus. *Clinical and Experimental Optometry*. 1999;82(6):230-235.
15. Coral-Ghanem C, Alves MR. Fitting Monocurve and Bicurve (Soper-McGuire design) rigid gas-permeable contact lenses in keratoconus patients: a prospective randomized comparative clinical trial. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008;71(3):328-336.
16. Ozkurt YB, Sengor T, Kurna S, et al. Rose K contact lens fitting for keratoconus. *International Ophthalmology*. 2008;28(6):395-398.
17. Betts AM, Mitchell GL, Zadnik K. Visual performance and comfort with the Rose K Lens for Keratoconus. *Optometry and Vision Science*. 2002;79(8):493-501.
18. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. A hyper-Dk piggyback contact lens system for keratoconus. *Eye and Contact Lens*. 2004;30(1):44-48.
19. Abdalla YF, Elsahn AF, Hammersmith KM, Cohen EJ. Synergeyes lenses for keratoconus. *Cornea*. 2010;29(1):5-8.
20. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses, the expanding role. *Cornea* 2005;24:269-77.
21. Schornack MM, Patel SV. Scleral lenses in the management of keratoconus. *Eye and Contact Lens*. 2010;36(1):39-44.
22. Vreugdenhil W, Geerards AJ, Vervaeke CJ. A new rigid gas-permeable semi-scleral contact lens for treatment of corneal surface disorders. *Contact Lens and Anterior Eye*. 1998;21(3):85-88.
23. Wollensak G, Soperl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-7.
24. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus. new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):356-60.
25. Ertan A. Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(7):1303-14.
26. Wachler BS. *Modern Management of Keratoconus*. Jaypee, New Delhi; 2008;6:219-28.
27. Aydın O'Dwyer P, Akova Y. Temel Göz Hastalıkları; Korneal Ektazi, Kornea Dejenerasyonları, Distrofiler, Yaralanmalar, Keratoplasti 2010;231-49.
28. Anwar, Mohammed F.R.C.S, Teichmann, Klaus D.M.D. Deep Lamellar Keratoplasty: Surgical Techniques for Anterior Lamellar Keratoplasty With and Without Baring of Descement's Membrane. *Cornea*; 21(4): 374-83.
29. Sutphin EJ, Chodosh J, Dana MR, Fowler WG, Reidy JJ, Weiss J, Turgeon PW. External disease and Cornea, 8.section. *American Academy of Ophthalmology*; 2003-2004, 442-4
30. Amayem AF, Anwar M. Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology* 2000;107:76-79, discussion 80.