



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



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

25 Şubat 2021

&



İÇ HASTALIKLARI
XXVI. MEZUNİYET SONRASI
EĞİTİM KURSU, 2021

25 - 27 Şubat 2021

ONLINE

ELEKTRONİK KİTAP

Editörler

Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver
Dr. Öğr. Üyesi Nursel Çalık Başaran
Dr. Öğr. Üyesi Seda H. Oğuz Baykal

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

HACETTEPE İÇ HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hacettepe İç Hastalıkları Derneği Yayınları: 10

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

İÇ HASTALIKLARI XXVI. MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KURSU

Editörler

Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver
Dr. Öğr. Üyesi Nursel Çalık Başaran
Dr. Öğr. Üyesi Seda H. OĞuz Baykal

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

Sertifika No

49409

Grafik Tasarım ve Dizgi

Volkan Ulusoy

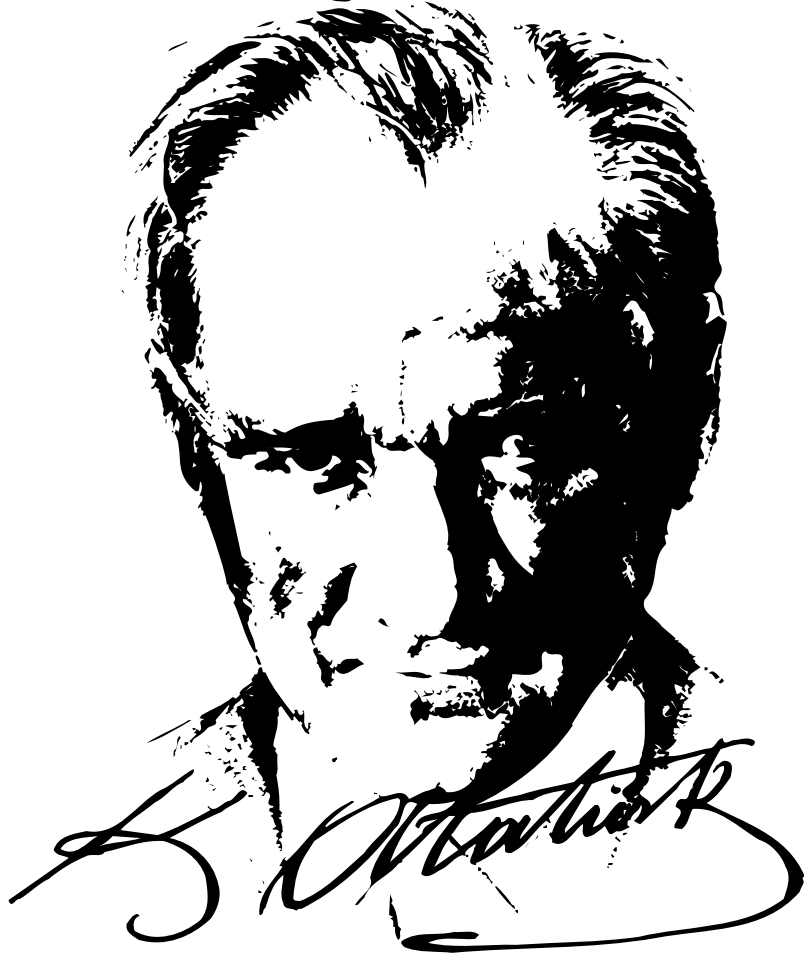
Yayınevi Sorumlusu olarak

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

Adres

Enez Sokak 154/2 Altındağ/Ankara

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



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

COVID-19 salgınına rağmen, ülkemizde alanında bir ilk olan 26. Hacettepe İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 25-27 Şubat 2021 tarihleri arasında başarı ile düzenlendi. İç Hastalıkları ve 9 yan dalı ile, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dallarında alanlarında uzman öğretim üyeleri tarafından güncel ve kanıta dayalı bilimsel konuşmalar gerçekleştirildi. Zengin bilimsel içerikli kursun, kalıcı olması için bu yıl da konuşma konuları bir kitap haline getirildi.

Bir yıldır dünyayı ve ülkemizi etkisi altına alan ve halen devam eden salgında yoğun fiziksel ve manevi yüke rağmen kursu gerçekleştiren, kitabın hazırlanmasında emekleri geçen öğretim elemanlarına ve Hacettepe İç Hastalıkları Derneği'ne teşekkür eder, dahiliye araştırma görevlileri ve uzmanları yanında diğer uzmanlık alanlarından hekimlere ve hatta öğrencilerimiz ve mezunlarımıza yönelik hazırlanan kitabımızın tüm tıp camiasına yararlı olmasını dileriz.

Hep birlikte "Daha İleriye, En İyiye"

Prof.Dr. Arzu Topeli İskit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Çok Kıymetli Meslektaşlarım, Sevgili Dahiliye Ailesi,

2020'nin ilk aylarından itibaren tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi, ülkemizde de etkisini göstermiş ve halen devam eden zorlu koşullarla mücadele etmek zorunda kalınmıştır. Bizler, 26. İç Hastalıkları Mezuniyet Kursu (MSEK) Düzenleme kurulu olarak başta sağlık camiası olmak üzere hep birlikte yürüttüğümüz mücadelede, herkese kolaylıklar diliyoruz.

25 yıl önce İç Hastalıklarında Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu'nu ilk kez başlatan Hacettepe'de, 26. İç Hastalıkları MSEK hazırlıklarına İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarından öğretim üyelerinden oluşan düzenleme kurulu olarak yaklaşık 10 ay önce başlandı. Bir dahiliyecinin günlük klinik pratikte ihtiyaç duyabileceği birçok tabloya ilişkin konu ve başlıklara yönelik konusunda yetkin konuşmacıları içeren bilimsel program üzerinde titizlikle çalışıldı.

COVID-19 pandemisi koşullarında online olarak 25-27 Şubat 2021 tarihlerinde düzenlenirken program Hacettepe Kültür Merkezi Kırmızı Salonda oluşturulan platformdan CANLI olarak katılımcılara aktarıldı. Bu yıl 63 konuşmacı/oturum başkanı ve 400'ü aşkın katılımcıyla gerçekleştirilen program kapsamında yapılan toplam 60'ı aşkın sözlü bildiri, poster bildiri ve olgu sunumlarına da yer verildi.

Halkın bilgilendirilmesine yönelik 'Toplum sağlığı ve toplumun sağlık bilincinin artırılması' programında bu yıl her yönüyle 'Kemik Sağlığı, D Vitamini ve Osteoporoz' konusu ele alındı ve Hacettepe İç Hastalıkları Youtube kanalından canlı olarak yayımlandı.

Bu yıl ilk kez, çevrim içi toplantılarda katılımcıların interaktif katılımlarını desteklemek amacıyla 'MSEK Eve götürülecek Mesajlar Yarışması' planlandı. Yarışmanın heyecanı son konuşmaya kadar devam etti. Yarışmada toplam olarak en fazla sayıda doğru mesajı kaydeden ilk 3 katılımcıya ödülleri verildi. Ödül kazanan katılımcılarımızı kutluyoruz.

Geçtiğimiz yılki MSEK konuşma metinlerinin yer aldığı kitap, basılarak katılımcılara dağıtılmıştı. Bu kitap, e-kitap olarak www.hicder.org.tr ve www.hacettepemsek.org adreslerinden temin edilebilmektedir. Bu yıl konuşma metinlerinin e-kitap şeklinde oluşturulması planlandı.

Hacettepe'yi ve Hacettepe İç Hastalıklarını kuran ve halen bu misyonu devam ettiren tüm öğretim üyelerine, düzenleme kurulu üyelerine, oturum başkanı ve konuşmacılara hasleten şükranlarımızı sunuyoruz.

Bu kitabın oluşturulmasında editör olarak görev yapan Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver, Dr. Öğr. Üyesi Nursel Çalık Başaran ve Dr. Öğr. Üyesi Seda Oğuz Baykal'a teşekkür ederim.

Bildiri değerlendirme kurulu başkanı Prof. Dr. Ömer Dizdar ve diğer başhakemler Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Nahit Şendur ve Öğr. Gör. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu'na destekleri için müteşekkirdiğimizi belirtmek istiyorum.

Toplantının organizasyonunda görev alan DMR Kongre ve Organizasyon, Hacettepe Kültür Merkezi ve tüm görev alanlara çabaları için teşekkür ediyoruz.

Görüş ve önerilerinize her zaman açık olduğumuzu belirtir, katılımlarınız ve bu heyecanımızı bizimle paylaştığınız için teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Ömer Karadağ

26. MSEK Düzenleme Kurulu Başkanı

Dr. Bülent ALTUN
Dr. Mustafa ARICI
Dr. Burcu BALAM DOĞU
Dr. Nursel ÇALIK BAŞARAN
Dr. Lütfi ÇÖPLÜ
Dr. Ahmet Uğur DEMİR
Dr. Ömer DİZDAR
Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER
Dr. Alper GÜRLEK
Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA
Dr. Giray KABAKÇI
Dr. Umut KALYONCU
Dr. Ömer KARADAĞ
Dr. Ergün Barış KAYA
Dr. Taylan KAV
Dr. Sadettin KILIÇKAP
Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY
Dr. Nilgün SAYINALP
Dr. Arzu TOPELİ İSKİT
Dr. Serhat ÜNAL
Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK
Dr. Tolga YILDIRIM

*İsimler Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

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

25 Şubat 2021 Perşembe

Moderatör: *Alper Gürlek*

13:30 – 14:00

Açılış Konuşmaları

14:00 – 15:30

Prof. Dr. Şeref Zileli Konferansları

14:00 – 14:30

Oturum Başkanı: *Arzu Topeli İskit*

Current Status and the Future of Smart Monitoring for Early Detection of the Deteriorating Patient on the Wards

Frederic Michard

14:30 – 15:30

Oturum Başkanı: *İsmail Çelik*

Türkiye’de Klinik Araştırmalar ve Türk Onkoloji Grubu

Ahmet Demirkazık

15:30 – 16:00

Ödül Töreni

Tezden Üretilmiş En İyi Yayın Ödülü

Başarılı Stajyer Doktor ve Araştırma Görevlileri Ödüller

25 Şubat 2021 Perşembe

16:30-18:00

Hactettepe İç Hastalıkları Derneği

Toplum Sağlığı ve Toplumun Sağlık Bilincinin Arttırılması Programı

Multidisipliner Panel

Kemik Sağlığı, D Vitamini ve Osteoporoz

Moderatörler: *Tümay Sözen, Miyase Bayraktar*

Osteoporoz ve D Vitamini Eksikliği İçin Tarama: Kime, Ne Zaman, Nasıl?

Nursel Çalık Başaran

Osteoporoz Tedavisi ve D Vitamini Uygulamaları - *Alper Gürlek*

Romatizmal Hastalıklarda Kemik Sağlığı ve Kortizon - *İhsan Ertenli*

Osteoporozla Bağlı Kırıklarda Ortopedik Yaklaşım - *Mazhar Tokgözoğlu*

Yaşam Tarzı Değişiklikleri, Beslenme ve Düşmenin Önlenmesi

Meltem Halil

Sorular&Cevaplar

18:40-19:20

Uydu Sempozyumu

Denosumab ile Osteoporoz'da Yeni Ufuklar

Oturum Başkanı: *Ömer Karadağ*

Konuşmacılar: *Uğur Ünlütürk, Meltem Halil*



19:20-19:30

Açılış

Ömer Karadağ, Arzu Topeli İskit

19:30-20:30

Oturum Başkanları: *Nilgün Sayınalp, Taylan Kav*

- Kan Bankacılığı Uygulamaları (Kan Ürünlerinin Eldesi ve Kullanımı, Aferez İşlemleri, İmmün Plazma ve Diğerleri)

Osman Özcebe

- Transfüzyon Tıbbı: Nelere Dikkat Edilmeli? - *Salih Aksu*
- Soru-Cevap

26 Şubat 2021 Cuma

	Oturum Başkanları: <i>Alper Gürlek Ahmet Çağkan İnkaya</i>
09:00-09:45	İnsülinin Keşfinin 100.Yılında Diyabet Teknolojileri - <i>Süleyman Şendur</i>
09:45-10:30	Pandemilerde Dünden Yarına (Vebadan Koronaya ve Sonrası) <i>Serhat Ünal, Murat Akova</i>
10:30-11:00	Kahve Arası
	Oturum Başkanları: <i>Necla Özer, Arzu Topeli İskit</i>
11:00-11:45	Kardiyopulmoner Resusitasyon Güncellemesi - <i>Ebru Ortaç Ersoy</i>
11:45-12:30	Olgularla Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisi - <i>Bariş Kaya, Uğur Karakulak</i>
12:30-13:10	Uydu Sempozyumu İBS-D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar <i>Taylan Kav</i>
	 <i>Sağlıca Sayın</i>
13:10-13:30	Öğle Arası
13:30-15:00	Multidisipliner Panel: Örneklerle Covid-19 Hastası Yönetimi ve İzlemi Oturum Başkanları: <i>Lütfi Çöplü, Ömrüm Uzun</i> <ul style="list-style-type: none">▪ Ayaktan Hasta - <i>Gülçin Telli</i>▪ Hastanede İzlem - <i>Oğuz Abdullah Uyaroğlu</i>▪ Yoğun Bakım - <i>Burçin Halaçlı</i>▪ Taburculuk Sonrası Takip - <i>Oğuz Karcioğlu</i>
15:00-15:20	Kahve Arası
	Oturum Başkanları: <i>Bülent Okan Yıldız, Umut Kalyoncu</i>
15:20-16:00	Olgularla Behçet Hastalığı, Hastalık Yönetimi - <i>Emre Bilgin, Ömer Karadağ</i>
16:00-16:45	Primer Aldosteronizm Sendromuna Yaklaşımın Güncellenmesi <i>Seda Oğuz</i>
16:45-17:30	Hospitalize Yaşlı Hasta Yönetiminde Farklılıklar, Özellikler <i>Mustafa Cankurtaran, Ayşe Dikmeer</i>
18:00-19:00	Sözel Bildiri Oturumu Oturum Başkanları: <i>Ömer Dizdar, Süleyman Nahit Şendur, Oğuz Abdullah Uyaroğlu</i> S01 Nash-İlişkili Orta-İleri Evre Fibrozis Tanısında Noninvaziv Yeni Klinik Yaklaşımlar: MEFIB İndeksi ve Mebard İndeksi - <i>Bahadır Köylü</i> S02 Ağrılı İnfiltratif Kemik Lezyonlarının Nadir Bir Nedeni: Gaucheroma <i>Beste Sandalcı</i> S03 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kas-İskelet Sistemi Semptom Sorgulamasının Önemi – Ara Sonuçlar - <i>Burcu Usta</i> S04 Opere Pankreas Kanseri Hastalarda Dna Hasar Onarım Protein Ekspresyonlarının Prognostik Rolü - <i>Furkan Ceylan</i> S05 Kanseri Hastalarda Sarkopeni ile Antrasiklin Kullanımına Bağlı Gelişen Kardiyotoksikite İlişkisi - <i>Onur Baş</i> S06 Erken Evre Kolon Kanseri Olgularında Sistemik ve Tümör-İçi İnflamasyon Belirteçlerinin Prognostik ve Prediktif Değeri - <i>Safa Can Efil</i>

27 Şubat 2021 Cumartesi**Oturum Başkanları:** *Kudret Aytemir, Mustafa Arıcı***09:00-09:40**Riskli Gruplarda Hipertansiyon Tedavisinin İncelikleri
(Gebe, KOAH, Diyabet Mellitus) - *Tolga Yıldırım***09:40-10:20**

Kardiyolojide Yenilikler

Aritmiye Yenilikler - *Hikmet Yorgun*Girişimsel İşlemlerde Yenilikler - *Ahmet Hakan Ateş***10:20-10:40****Kahve Arası****Oturum Başkanları:** *Bülent Sivri, Mine Durusu Tanrıöver***10:40-11:20**Olgularla KOAH Hastasına Yaklaşım - *Ahmet Uğur Demir***11:20-11:50****Akılcı İlaç Oturumu**Hastanede Yatan Hastada Tromboprofilaksi Tedavisi: Riski Nasıl
Belirleyelim, Hangi Yöntemi Seçelim? - *Murat Özdede***11:50-12:30**Karaciğer Yağlanması Ne Yapalım? Tanı-Tedavi - *Onur Keskin***12:30-13:10****Uydu Sempozyumu**

Empagliflozin/Metformin Fiks Doz

Kombinasyonu ile T2DM Tedavisinde

Yeni Başlangıçlar: Erken Kombinasyonla Gelen Çoklu Fayda

Alper Gürlek, Enver Atalar, Bülent Altun**13:10-13:30****Öğle Arası****Oturum Başkanları:** *İbrahim Güllü, Ömer Dizdar***13:30-14:15**Geçmişten Günümüze Kanser Tedavisinde Yenilikler - *Saadettin Kılıçkap***14:15-15:00**Dahiliye Polikliniğine Gelen Onkoloji Hastası: Yeni İlaçlar, Yeni Yan Etkiler -
*Serkan Akın***15:00-15:20****Kahve Arası****15:20-16:00****Uydu Sempozyumu****İç Hastalıkları Uzmanı İçin****İnflksimab, Rituksimab ve Biyobenzerler****Oturum Başkanları:** *Taylan Kav, Ömer Karadağ*

- Gastroenterolojide İnflksimab ve Remsima *Taylan Kav*
- Romatoloji'de Rituksimab ve Truxıma - *Ömer Karadağ*

Oturum Başkanları: *Bülent Altun, Şule Apraş Bilgen***16:00-16:45**Diyabetik Böbrek - *Yunus Erdem***16:45-17:00****Kahve Arası****17:00-17:45**Spondilartritlerde Olgularla Ayırıcı Tanı ve Tedavi - *Sedat Kiraz, Emine Duran***17:45-18:15****Uydu Sempozyumu**

Proton Pompa İnhibitörleri ile Tedavide Yüksek Etkililik,

Düşük Kardiyak Risk *Taylan Kav***Eve Götürülecek Mesajlar Yarışması Ödülleri****Sözel, Poster Bildiri ve Olgu Sunumu Ödülleri****Kapanış**

PROF. DR. ŞEREF ZİLELİ KONFERANSLARI	12
TÜRKİYE’DE KLİNİK ARAŞTIRMALAR	12
<i>Prof. Dr. Ahmet Demirkazık</i>	
OSTEOPOROZ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İÇİN TARAMA: KİME, NE ZAMAN, NASIL?	22
<i>Dr. Öğr. Üyesi Nursel Çalık Başaran</i>	
D VİTAMİNİ UYGULAMALARI VE OSTEOPOROZ TEDAVİSİ	24
<i>Prof. Dr. Alper Gürlek</i>	
ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KEMİK SAĞLIĞI VE KORTİZON	25
<i>Prof. Dr. İhsan Ertenli</i>	
OSTEOPOROZA BAĞLI KIRIKLARDA ORTOPEDİK YAKLAŞIM	26
<i>Prof. Dr. Mazhar Tokgözoğlu</i>	
YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ, BESLENME VE DÜŞMENİN ÖNLENMESİ	27
<i>Prof. Dr. Meltem Gülhan Halil</i>	
KONUŞMA METİNLERİ	29
KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON GÜNCELLEMESİ	30
<i>Doç. Dr. Ebru Ortaç Ersoy</i>	
KRONİK KALP YETMEZLİĞİ: TANIMLAR, HASTAYA YAKLAŞIM VE TEDAVİLER	36
<i>Doç. Dr. Uğur Nadir Karakulak, Prof. Dr. Barış Kaya</i>	
MULTİDİSİPLİNER PANEL: ÖRNEKLERLE COVID-19 HASTASI YÖNETİMİ VE İZLEMİ	
AYAKTAN HASTA İZLEMİ	41
<i>Öğr. Gör. Dr. Gülçin Telli Dizman</i>	
HASTANEDE İZLEM	46
<i>Öğr. Gör. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu</i>	
YOĞUN BAKIM	51
<i>Dr. Öğr. Üye. Burçin Halaçlı</i>	
TABURCULUK SONRASI İZLEM	54
<i>Uzm. Dr. Oğuz Karcıoğlu</i>	
OLGULARLA BEHÇET SENDROMU, HASTALIK YÖNETİMİ	59
<i>Uzm. Dr. Emre Bilgin, Prof. Dr. Ömer Karadağ</i>	
PRİMER HİPERALDOSTERONİZM SENDROMUNA YAKLAŞIMIN GÜNCELLENMESİ	64
<i>Öğr. Gör. Dr. Seda H. Oğuz Baykal</i>	
HOSPİTALİZE YAŞLI HASTA YÖNETİMİNDE ÖZELLİKLER, FARKLILIKLAR	70
<i>Uzm. Dr. Ayşe Dikmeer, Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran</i>	
RİSKLİ GRUPLARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİNİN İNCELİKLERİ (GEBE, KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI, DİABETES MELLİTUS)	75
<i>Doç. Dr. Tolga Yıldırım</i>	
AKILCI İLAÇ OTURUMU: YATAN HASTADA TROMBOPROFİLAKSİ	78
<i>Öğr. Gör. Dr. Murat Özdede</i>	
DAHİLİYE POLİKLİNİĞİNE GELEN ONKOLOJİ HASTASI: YENİ İLAÇLAR, YENİ YAN ETKİLER	83
<i>Doç. Dr. Serkan Akın</i>	
SPONDİLOARTRİTLERDE OLGULARLA AYIRICI TANI VE TEDAVİ	88
<i>Uzm. Dr. Emine Duran, Prof. Dr. Sedat Kiraz</i>	
SÖZEL BİLDİRİLER	95
POSTER BİLDİRİLER	110

TÜRKİYE'DE KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Prof. Dr. Ahmet Demirkazık

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

İnsanlardaki bir hastalığın veya yaralanmanın tedavisi, şiddetinin azaltılması veya önlenmesi amacıyla herhangi bir ilacın, tıbbi veya cerrahi bir işlemin, tıbbi cihazın veya başka bir girişimin test edilmesine “klinik araştırma” adı verilmektedir. Fakat, “klinik araştırmalar” denildiği zaman genellikle “ilaç araştırmaları” anlaşılmaktadır. “Yeni endikasyon” için yapılan bir klinik araştırmanın maliyeti çok yüksek olacağı için, çoğu zaman destekleyici olarak bir ilaç firması bulunmaktadır. Ancak nadir görülen bazı hastalıklarda tedavi uygulamaları veya sık görülen bir hastalıkta “yetim” ilaçların etkinliğinin araştırılması -genellikle endüstri desteği olmadan- araştırmacı grubu tarafından bazı ülkelerde yapılabilmektedir.

İlaç Araştırmaları ile İlgili Yasal Düzenlemeler

İlk kez 1963’de yayınlanan Helsinki Deklarasyonunda (son düzenleme 2013’de Fortaleza’da yapıldı) veya “Good Clinical Practice: Consolidated Guideline”da (1997’de “International Conference on Harmonisation” tarafından tanımlanan) “iyi klinik uygulamalar” tanımı ayrıntılı olarak verilmektedir. Araştırmaya katılan bireylerin karar verme yetileri ile sağlık ve mutlulukları, bilim ve toplumun muhtemel yararlarından önce gelmelidir.

Bu konudaki ülkemizde yapılmış ilk yasal düzenleme, 1960 yılında yayınlanmış olan “Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi” içinde ilaç araştırmalarına da değinilmektedir. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi (Tüzüğü) 13.01.1960’ta kabul edilip 19.02.1960’ta yayınlanmıştır ve halen yürürlüktedir. Bu tüzüğün onuncu maddesinde, klinik araştırmanın etik yönü tanımlanmaktadır: “Araştırma yapmakta olan tabip ve diş tabibi, bulduğu teşhis ve tedavi usulünü yeter derecede tecrübe ederek faydalı olduğuna veya zararlı neticeler tevhit etmeyeceğine kanaat getirmediğe, tatbik veya tavsiye edemez. Ancak, yeter derecede tecrübe edilmemiş yeni bir keşfin tatbikatı sırasında alınacak tedbirler hakkında ilgililerin dikkatini celbetmek ve henüz tecrübe safhasında olduğunu ilave etmek şartıyla, bu keşfi tavsiye edebilir” denilmektedir.

Ülkemizde bu konudaki ayrıntılı olarak yapılan resmi düzenlemeler ise 1993 yılında başlatılmıştır. 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete yayınlanarak yürürlüğe giren “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve 27.05.1994 tarih ve 21942 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan “Farmasotik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” adlı iki yönetmelikle klinik araştırmaları düzenleyen esaslar belirlenmiştir. Daha sonra da Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün 29 Aralık 1995 Gün Ve 51748 Sayılı Genelgesi yayınlanarak bu genelgenin ekinde İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Kılavuzu ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu verilmiştir. İKU kılavuzunun dokuzuncu maddesinde araştırmacının görev ve sorumlulukları ayrıntılı olarak tanımlanmaktadır.

Avrupa Parlamentosu’nun Klinik Araştırmalar hakkında 2001 yılında yayınladığı ve 2004’de Avrupa Birliğinde yürürlüğe giren (**Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001**) mevzuatla uyumlu olan Klinik Araştırmalar Yönetmeliğimiz, 2008 yılında resmî gazetede yayınlanmış fakat kısa bir süre sonra –kanuna dayalı olmadığı gerekçesiyle- yürürlükten kaldırılmıştır. Bu yönetmelikle Sağlık Bakanlığı merkez Etik Kurulu kaldırılmış, bölge etik kurulları tanımlanmıştır. Daha sonra, 2011 yılında gerekli

olan kanun tasarısı kabul edildikten sonra yeni yönetmelik yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Fakat bu yönetmelik de uzun ömürlü olmamış, Sağlık Bakanlığında ortaya çıkarılan yeni yapılanmadan dolayı (Örnek: İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün adı Türk İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu olarak değiştirilmişti), 2013 de halen günümüzde de geçerli olan Klinik Araştırmalar Yönetmeliği yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelikle gelen en önemli yenilik, çok merkezli araştırmalarda da “tek etik kurul kararının” yeterli olması ve Etik Kurul ile Bakanlığa “paralel başvuru” yapılabilmesiydi.

Klinik araştırmalar, yaklaşık olarak 10 yıl öncesine kadar Devlet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastaneleri ile Devlet Eğitim hastanelerinde yapıldığı için, çoğu zaman bir “klinik araştırma odası” bulunmamakta ve bu işe yeterli resmi personel ayrılamamaktaydı. Araştırma bütçesinden tutulan “çalışma hemşiresi” veya “saha koordinatörleri”, önemli ölçüde işe yaramaktaysa da –sadece kendi araştırmalarına ve bir kaç merkeze birden baktıkları için, arada sırada merkeze uğramakta- “klinik araştırma odası” varsa bile karmakarışık bir halde olmaktaydı. Bu durum, sözleşmeli araştırma kuruluşlarının ve saha koordinatörlerinin artmasıyla, çoğu merkezin kendisine ait sürekli, kadrolu “çalışma hemşiresi” ve “saha koordinatörleri” bulunmasıyla önemli ölçüde çözülmüş gibi görünmektedir. Araştırmacılar, saha koordinatörleri yeterli sayı ve nitelikte olmazsa, bu görevlerin tümünü (eczacı da bulunmadığı için o görevi de üstlenerek) layık olduğu şekilde yerine getirememektedir.

Bireyin araştırmaya girebilmesi için –Etik kurul(lar)dan bu araştırmanın yapılabileceğini gösteren onay alındıktan sonra- kendisinden yazılı ve imzalı olarak izin alınmalıdır. Bu bireysel izin için de adayın, söz konusu klinik araştırma hakkında tam bilgilendirilmesi ve “olur” kararını özgürce vermiş olması gereklidir. “Bilgilendirilmiş olur”, ayrıntılı fakat teknik olmayan bir dille yazılmalıdır. “Bilgilendirilmiş olur” formunda, bu araştırma için bilinen veya beklenen risk ve yararları ya da adayların katılımlarını etkileyebilecek diğer faktörleri, bu araştırmaya katılacak bireylere açık bir şekilde anlatmak gereklidir. Araştırmaya katılan birey, herhangi bir zamanda ve hiçbir gerekçe göstermeden bu çalışmadan çekilebileceğini ve bu nedenle cezalandırılmayacağını (standart takip veya tedaviye düzenli devam edilmemesi veya hastanın o merkezdeki takiplerine son verilmesi gibi bir sorunla karşılaşmayacağını) bilmelidir. Araştırmaya katılacak olan birey, “bilgilendirilmiş olur” formunu okuduktan sonra bu araştırma ile ilgili olarak sorumlu veya yardımcı araştırmacılara “aklına takılan” soruları sorup, tatmin edici cevapları aldıktan sonra, iki nüsha olarak bu formun son sayfasındaki kendisine ayrılan yere adını yazıp o günün tarihini yazmalı ve imzasını atmalıdır. Hemen sonra, araştırmacı da her iki forma da adını, günün tarihini yazıp imzalamalı ve son olarak da “tanık” tarih ve imza atmalıdır. Bu iki formdan birisi hastaya verilip, diğeri araştırmacıda (hastanın dosyasında) kalmalıdır. İzin (olur) alınması, tamamen gönüllü olarak olmalı, hasta baskı, zorlama altında kalmamalı, gelecekteki tıbbi takibi konusunda hiç bir kuşku olmamalıdır. Araştırma protokolünde bir değişiklik yapılırsa veya yeni bilimsel gelişmeler olursa ve bu durumlar hastanın tercihlerini etkileyebilecek gibiyse, yeniden bu durumları açıklayan bir “bilgilendirilmiş olur” formu hazırlayıp hastalardan izin alınmalıdır. Basit gibi görünen bu süreçte, araştırmacı muhtelif güçlüklerle karşılaşmaktadır.

Araştırma Ürünü ile ilgili “Araştırma ürünlerini teslim almak, depolamak için bir eczacı” şartı ülkemizde çoğu merkezde gerçekleşmemekte, bu nedenle ilaçların teslim alınması, saklanması, hastaya verilmesi, kayıt tutulması ile ciddi sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Halen geçerli olan 2013 yılında yayınlanan yönetmelikte “eczacı bulunması zorunlu” görünürken -kurumlarda yeteri kadar eczacı bulunmadığı için- 2014 yılında ek düzenleme yapılarak “klinik araştırmalarda eczacı bulunmasının şart olmadığı” kuralı getirilmiştir.

Kayıtlar ve Bildirim ile ilgili ciddi advers olayların (CAO) destekleyiciye, etik kurullara bildirilmesinde -son yıllara kadar- sorunlar olabilmekteydi. Kadrolu “çalışma hemşiresi” ve “saha koordinatörleri” bulunmadığı

için araştırmacılar CAO'ları çoğu zaman geç öğrenebilmekte; öğrenseler bile destekleyiciye, etik kurullara bildirilmesinde gecikmekteydiler. Son 10 yılda bu konuda önemli gelişmeler kaydedilmiştir ve CAO bildirimleri usulüne uygun yapılabilmektedir.

Olgu Rapor Formu (ORF) ile ilgili araştırmacının sorumluluklarında “Kaynak veriler, ORF ile uyumlu olmalı” denilmekteyse de bu konuda çoğu zaman sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu sorunlar, ORF'ye yazılması gereken bazı bilgilerin kaynak belgelerinin eksik olmasından kaynaklanmaktadır. ORF'lerin doldurulması yeterli “saha koordinatörü” ve “çalışma hemşiresi” bulunmadığı zaman, doğru bir şekilde yapılamamakta, çok sayıda “query” gelmesine neden olmaktadır.

Sonuç olarak, klinik araştırmalarda araştırmaya başlamadan önce araştırmacılar, araştırma protokolünü iyi incelemeli, özellikle “bilgilendirilmiş olur formunu” anlaşılır hale getirmelidir. Klinik araştırmanın başlatılması sürecinde en çok sorun yaratan durumlar, “Bütçe” ve “Kurumla yapılan sözleşme” kısımlarında olmaktadır.

Bir araştırmacı klinik araştırmaya girdikten sonra, yukarıda söz edilen birtakım sorunlarla karşılaşmaktadır. Araştırmacının ilk dikkatini çeken, aynı hastalık için benzer endikasyonlarda yapılan iki çalışmanın bile hasta seçim kriterlerinde, protokolün diğer bölümlerinde farklılıklar olabilmesidir. Etik kuruldan onay alınıp başlama viziti yapıldıktan sonra, ilk sorun “çalışmaya hasta bulmanın her zaman zor olduğunun” her çalışmada yeniden fark edilmesidir. Hasta, çalışma merkezine uzak bir yerleşim yerinde oturduğu için veya denek olmayı reddettiğinden ya da kriterlere uymadığı için çalışmaya alınamamakta ya da yardımcıları (çalışma hemşiresi, saha koordinatörleri, eczacı) bulunmadığı için hasta alımında sorunlar yaşanmakta, hedeflenen hasta sayısına bu nedenlerle çoğu kez ulaşamamaktadır.

Türk Onkoloji Grubu (TOG)

Türkiye’de kansere karşı atılan önemli bir adım, 1989 yılında Türk Onkoloji Araştırma Grubu’nun (TOG) kurulması ve ileriye dönük çok merkezli klinik araştırmalara başlanmasıdır. Türk Onkoloji Araştırma Grubu, başlangıçta İstanbul ve Ankara’daki bazı onkoloji merkezlerinden oluşuyordu. 1990’lı yıllarda TOG, çok merkezli ve multidisipliner klinik araştırmalar düzenlemeye başladı. Yeni merkezlerin eklenmesi sonucunda 35 merkezde 155 üyeye ulaşan ve akciğer kanseri, gastrointestinal kanser gibi 13 alt gruba sahip olan TOG, 2012 yılında 12. kuruluş yılında 16 proje tamamlamıştı.

Türk Onkoloji Araştırma Grubu üyeleri tarafından 2004 yılında Prof. Dr. Dinçer Fırat ve Prof. Dr. Fikri İçli önderliğinde “Onkoloji Grubu Derneği” kurularak resmi statü kazandı. Halen “Türk” adını resmi olarak alamayan “Onkoloji Araştırma Grubu Derneği”, Ocak 2005’de ilk çalıştayını düzenlemiştir. Daha sonra her yıl “TOG çalıştayları” yapan TOG’a , sonraki yıllarda 5 alt grup daha eklenerek, 2020 yılında 18 alt grupla 16. çalıştayını düzenlemiştir.

İlk TOG etiketli prospektif randomize çalışma makalesini 1998’de yayınlayan TOG, 2005 de iki, 2007, 2008, 2010, 2011 de yılda bir PUBMED’de indekslenen dergilerde makale yayınlamıştır. TOG alt çalışma grupları, 2011 yılından itibaren uluslararası indekslere giren dergilerde artan sayıda özgün makaleler yayınlamıştır. 2012-2013 döneminde yılda 3-4 makale yayınlanırken, 2014-15 de 6 makale, 2016’da 7 makaleye ulaşmıştır. 2017 ve 18’de PUBMED’de indekslenen dergilerdeki TOG yayınlarında bir azalma görülmekle birlikte 2019’da yıllık yayın sayısı 6 ve 2020’de 8 olmuştur. Son kurulan alt gruplardan olan “Genç Onkologlar grubu”, alt gruplar arasında en aktif olanıdır.

Türk Onkoloji Grubu, tıbbi onkologlar, radyasyon onkologları, patoloğlar, temel onkoloji bilimcileri ve birçok cerrahi onkoloji uzmanıyla ile –çoğunluğu “retrospektif araştırmalar şeklinde olsa da- çok merkezli çalışmalarına devam etmektedir.

Uluslararası çok merkezli klinik araştırmalara da son yıllarda çok sayıda hasta dahil eden tıbbi onkologlar, uluslararası ilişkilerini de artırmıştır ve New England Journal of Medicine, Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology gibi etki değeri yüksek olan dergilerde yazarlar arasında ilk sıralarda yer almaktadırlar.

Türkiye’de kanserle mücadele, 20 yıl önce kurulan Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ve arkasından TOG çalıştayları, gelişmelere katkıda bulunmaktadır. Türkiye’deki Onkoloji Topluluğu, komşu ülkelerle ve uzak ülkelerle yakın bağlar geliştirerek ulusal sınırların ötesini hedeflemektedir.

Pubmed Tarafından İndekslenen TOG Makaleleri

1. Gürbüz M, Akkuş E, Sakin A, Urvay S, Demiray AG, şahin S, şakalar T, Erol C, şendur MAN, şahin AB, Çubukçu E, Güven DC, Kılıçkap S, Ergün Y, Uncu D, Turhal NS, Üskent N, Çinkır HY, Demir A, Acar R, Karadurmuş N, Türker S, Altınbaş M, Karaoğlan M, şenler FÇ. Trastuzumab±Capecitabine Maintenance After the First- Line Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Retrospective Observational Real-Life Data of Turkish Oncology Group. J Gastrointest Cancer. 2021 Feb 4. doi: 10.1007/s12029-021-00594-1. Epub ahead of print. PMID: 33538958.
2. Gürbüz M, Akkuş E, Sakin A, Urvay S, Demiray AG, şahin S, şakalar T, Erol C, şendur MAN, şahin AB, Çubukçu E, Güven DC, Kılıçkap S, Ergün Y, Uncu D, Turhal NS, Üskent N, Yeşil Çinkır H, Demir A, Acar R, Karadurmuş N, Türker S, Altınbaş M, Karaoğlan M, Çay şenler F. Combination of trastuzumab and taxane-containing intensified chemotherapy in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer. Tumori. 2020 Nov 9:300891620969823. doi: 10.1177/0300891620969823. Epub ahead of print. PMID: 33167790.
3. Türkkan G, Alkan A, Paydaş S, Tanrıverdi Ö, Karakaş Y, Karadurmuş N, Sakin A, Temiz S, Arpacı E, Akın M, Menekşe S, şen CA, Barişta İ. Demographical and Clinical Features of Marginal Zone Lymphomas: A Retrospective Study of Turkish Oncology Group (TOG). Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 Oct;36(4):640-645. doi: 10.1007/s12288-020-01257-0. Epub 2020 Feb 22. PMID: 33100705; PMCID: PMC7573056.
4. Alkan A, Yaşar A, Güç ZG, Gürbüz M, Başoğlu T, Sezgin Göksu S, Buğdaycı Başal F, Türk HM, Özdemir Ö, Yeşil Çinkır H, Güven DC, Kuş T, Türker S, Koral L, Karakaş Y, Ak N, Paydaş S, Karcı E, Demiray AG, Demir A, Alan Ö, Keskin Ö, Nayır E, Tanrıverdi Ö, Yavuzşen T, Yumuk PF, Ateş Ö, Coşkun Hş, Turhal S, Çay şenler F. Worse patient-physician relationship is associated with more fear of cancer recurrence (Deimos Study): A study of the Palliative Care Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). Eur J Cancer Care (Engl). 2020 Nov;29(6):e13296. doi: 10.1111/ecc.13296. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32864838.
5. Yıldız B, Kucukarda A, Gokyer A, Gokcen Demiray A, Paydas S, Pinar Aral I, Gumusay O, Bilici A, Akdeniz N, Bahceci A, Demir H, Esin E, Üyetürk U, Nihat Okten I, Ertürk I, Türk HM, Topaloglu US, Basoglu T, Serdar Turhal N, Yesil Cinkır H, Menekşe S, Cakmak Y, Urun Y, Acar R, Kut E, Dal P, Sakalar T, Halit Aktepe O, Karadurmuş N, Bilici A. Does primary tumor localization has prognostic importance in seminoma patients?: Turkish Oncology Group Study. J BUON. 2020 Mar-Apr;25(2):1130-1135. PMID: 32521916.

6. Ergen SA, Dincbas FO, Yücel B, Altınok P, Akyurek S, Korkmaz Kıraklı E, Ulger S, Etiz D, Yılmaz U, Kılıc D, Bozcuk H. Risk factors of radiation pneumonitis in patients with NSCLC treated with concomitant chemoradiotherapy--Are we underestimating diabetes?--Turkish oncology group (TOG)/Lung cancer study group. *Clin Respir J*. 2020 Sep;14(9):871-879. doi: 10.1111/crj.13220. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32470205.
7. Hizal M, Sendur MA, Yasar HA, Bir Yucel K, Arslan C, Ucar G, Karakaya S, Taban H, Kucukarda A, Erturk I, Bilgin B, Yıldırım N, Demirci U, Kılıckap S, Cicin I, Karadurmus N, Yalcin B, Ürün Y. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for survival in patients with advanced renal cell carcinoma (Turkish Oncology Group Study). *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Oct;26(7):1583-1589. doi: 10.1177/1078155219900908. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32054412.
8. Yılmaz MT, Elmali A, Yazici G. Comments on “Prognostic factors for survival in patients with metastatic malign melanoma treated with ipilimumab: Turkish Oncology Group study”. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Dec;25(8):2060-2062. doi: 10.1177/1078155219858177. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31226918.
9. Murat Sedef A, Taner Sumbul FKA, Ayberk Besen A, Hacıoglu B, Gunaldi M, Nayir E, Tanriverdi O, Arpacı E, Abalı H, Ozyilkan O. Addition of taxanes to combination chemotherapy in distal intestinal gastric cancer is more beneficial than proximal ones: A multicenter retrospective study of Turkish Oncology Group. *J BUON*. 2019 Mar-Apr;24(2):650-655. PMID: 31128019.
10. Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Menekse S, Dogan M, Hacıoglu B, Oktay E, Erdem D, Arpacı E, Uluc BO, Turhal S, Yılmaz M, Pilanci KN, Sakin A, Araz M, Cokmert S, Ozdemir O, Sen E, Nayir E. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitimumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG). *J BUON*. 2019 Jan-Feb;24(1):136-142. PMID: 30941962.
11. Arzu Yaşar H, Turna H, Esin E, Murat Sedef A, Alkan A, Oksuzoglu B, Ozdemir N, Sendur MN, Sezer A, Kılıckap S, Utkan G, Akbulut H, Celik I, Abalı H, Urun Y. Prognostic factors for survival in patients with mucosal and ocular melanoma treated with ipilimumab: Turkish Oncology Group study. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Mar;26(2):267-272. doi: 10.1177/1078155219840796. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30924738.
12. Araz M, Karaagac M, Korkmaz L, Beypinar I, Uysal M. The compliance with antiemetic guidelines of Turkish medical oncologists. A survey study of Turkish Oncology Group. *Curr Probl Cancer*. 2019 Aug;43(4):344-353. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.09.002. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30497851.
13. Oktay E, Levent M, Gelincik H, Aktaş G, Yumuk F, Koral L, Arpacı E, Keser M, Alkan A, Karci E, Karadurmuş N, Degirmencioglu S, Turan M, Uyeturk U, Cabuk D, Avci N, Toprak O, Ergen A, Urvay S, Bayman E, Petekkaya E, Nayir E, Paydaş S, Yavuzsen T, Senler FC, Yaren A, Barutca S, Şahinler İ, Ozyilkan O, Tanriverdi O. Perspective of Turkish Medicine Students on Cancer, Cancer Treatments, Palliative Care, and Oncologists (ARES Study): a Study of the Palliative Care Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *J Cancer Educ*. 2020 Feb;35(1):69-75. doi: 10.1007/s13187-018-1441-6. PMID: 30446981.
14. Urun Y, Yasar HA, Turna H, Esin E, Sedef AM, Alkan A, Oksuzoglu B, Ozdemir N, Sendur MN, Sezer A, Kılıckap S, Utkan G, Akman T, Akbulut H, Celik I, Abalı H. Prognostic factors for survival in patients with metastatic malign melanoma treated with ipilimumab: Turkish Oncology Group study. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Oct;25(7):1658-1664. doi: 10.1177/1078155218805539. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30400750.
15. Esin E, Oksuzoglu B, Bilici A, Cicin I, Kostek O, Kaplan MA, Aksoy S, Aktas BY, Ozdemir O, Alacacioglu

- A, Cabuk D, Sumbul AT, Sakin A, Paydas S, Yetisir E, Er O, Korkmaz T, Yildirim N, Sakalar T, Demir H, Artac M, Karaagac M, Harputluoglu H, Bilen E, Erdur E, Degirmencioglu S, Aliyev A, Cil T, Olgun P, Basaran G, Gumusay O, Demir A, Tanrikulu E, Yumuk PF, Imamoglu I, Oyan B, Cetin B, Haksoyler V, Karadurmus N, Erturk I, Evrensel T, Yilmaz H, Beypinar I, Kocer M, Pilanci KN, Seker M, Urun Y, Yildirim N, Eren T, Demirci U; Turkish Oncology Group. Pertuzumab, trastuzumab and taxane-based treatment for visceral organ metastatic, trastuzumab-naïve breast cancer: real-life practice outcomes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Jan;83(1):131-143. doi: 10.1007/s00280-018-3712-7. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30377778.
16. Korkmaz L, Coşkun HŞ, Dane F, Karabulut B, Karaağaç M, Çabuk D, Karabulut S, Aykan NF, Doruk H, Avcı N, Turhal NS, Artaç M. Kras-mutation influences outcomes for palliative primary tumor resection in advanced colorectal cancer-a Turkish Oncology Group study. *Surg Oncol*. 2018 Sep;27(3):485-489. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.032. Epub 2018 May 30. PMID: 30217306.
17. Tanriverdi O, Barista I, Paydas S, Nayir E, Karakas Y. Oncologists' Perspectives on Consolidation Radiation Treatment after Chemotherapy for Lymphomas: A Survey Study by the Lymphoma Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Nov 26;18(11):3149-3155. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3149. PMID: 29172293; PMCID: PMC5773805.
18. Nayir E, Bakir Koyuncu M, Esin E, Turker I, Tanriverdi O, Uysal M, Er O, Demir A, Tuzel Akman T, Nur Pilanci K, Paydas S, Kocar M, Saip P, Kilickap S, Turhal S, Kacan T. Attitudes of cancer patients after diagnosis: How cancer affects social life? A Turkish Oncology Group study. *J BUON*. 2017 Jan-Feb;22(1):208-213. PMID: 28365956.
19. Bilir C, Yıldız İ, Bilici A, Ucar M, Berk V, Yıldız Y, Yazıcı O, İmamoğlu Gİ, Karadurmuş N, Pilancı KN, Arpacı E, Tanriverdi Ö, Karcı E, Temiz S, Nayır E, Oktay E, Dal P, Petekkaya İ, Varım C, Cinemre H. Is Change in Hemoglobin Level a Predictive Biomarker of Tyrosine Kinase Efficacy in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Turkish Oncology Group Study. *Cancer Invest*. 2017 Apr 21;35(4):248-255. doi: 10.1080/07357907.2017.1292518. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28333566.
20. Tanriverdi O, Menekse S, Teker F, Oktay E, Nur Pilanc K, Gunaldi M, Kocar M, Kacan T, Bahceci A, Avcı N, Akman T, Cokmert S, Yesil-Cinkir H, Teoman Yanmaz M. The mean platelet volume may predict the development of isolated bone metastases in patients with breast cancer: a retrospective study of the Young Researchers Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *J BUON*. 2016 Jul- Aug;21(4):840-850. PMID: 27685904.
21. Nayir E, Tanriverdi O, Karakas Y, Kilickap S, Serdar Turhal N, Avcı N, Okutur K, Koca D, Erdem D, Abali H, Yamac D, Bilir C, Kacan T. Tendency of cancer patients and their relatives to use internet for health-related searches: Turkish Oncology Group (TOG) Study. *J BUON*. 2016 May-Jun;21(3):714-9. PMID: 27569068.
22. Turhal NS, Akinci F, Haciabdullahoglu Y, Dolmaci M, Sari A, Gurhan N, Mutlu A, Ozdemir F, Artac M, Kilickap S; Cancer Epidemiology and Prevention Committee of Turkish Oncology Group. Changes in lifestyle upon diagnosis of cancer or other chronic illnesses: A Turkish Oncology Group study. *J Health Psychol*. 2018 Mar;23(4):561-566. doi: 10.1177/1359105316658968. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27450678.
23. Artaç M, Coşkun HŞ, Korkmaz L, Koçer M, Turhal NS, Engin H, Dede İ, Paydaş S, Öksüzoğlu B, Bozcuk H, Demirkazık A. Using Interferon Alfa Before Tyrosine Kinase Inhibitors May Increase Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Turkish Oncology Group (TOG) Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Aug;14(4):e347-53. doi: 10.1016/j.clgc.2016.04.021. Epub 2016 May 2. PMID: 27236771.

24. Artaç M, Coşkun HŞ, Dane F, Karabulut B, Korkmaz L, Karaağaç M, Çabuk D, Karabulut S, Faruk Aykan N, Doruk H, Avcı N, Turhal NS. Benefit of Bevacizumab- Based Frontline Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): a Turkish Oncology Group Study. *J Gastrointest Cancer*. 2016 Sep;47(3):264-72. doi: 10.1007/s12029-016-9823-7. PMID: 27126591.
25. Alkan A, Guc ZG, Senler FC, Yavuzsen T, Onur H, Dogan M, Karci E, Yasar A, Koksoy EB, Tanriverdi O, Turhal S, Urun Y, Ozkan A, Mizrak D, Akbulut H. Breast cancer survivors suffer from persistent postmastectomy pain syndrome and posttraumatic stress disorder (ORTHUS study): a study of the palliative care working committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Support Care Cancer*. 2016 Sep;24(9):3747-55. doi: 10.1007/s00520-016-3202-6. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27039206.
26. Turhal NS, Savaş B, Coşkun Ö, Baş E, Karabulut B, Nart D, Korkmaz T, Yavuzer D, Demir G, Doğusoy G, Artaç M. Prevalence of K-Ras mutations in hepatocellular carcinoma: A Turkish Oncology Group pilot study. *Mol Clin Oncol*. 2015 Nov;3(6):1275-1279. doi: 10.3892/mco.2015.633. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26807232; PMCID: PMC4665597.
27. Ozdemir N, Abali H, Vural M, Yalcin S, Oksuzoglu B, Civelek B, Oguz D, Bostanci B, Yalcin B, Zengin N. Erratum to: Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil combination in neoadjuvant setting in the treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma: Phase II NEOTAX study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Jul;76(1):217. doi: 10.1007/s00280-015-2797-5. Erratum for: *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Dec;74(6):1139-47. PMID: 26068190.
28. Aykan NF, Yalçın S, Turhal NS, Özdoğan M, Demir G, Özkan M, Yaren A, Camcı C, Akbulut H, Artaç M, Meydan N, Uygun K, Işıkdoğan A, Ünsal D, Özyılkan Ö, Arıcan A, Seyrek E, Tekin SB, Manavoğlu O, Özet A, Elkıran T, Dişçi R. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *Turk J Gastroenterol*. 2015 Mar;26(2):145-53. doi: 10.5152/tjg.2015.5685. PMID: 25835113.
29. Tanriverdi O, Yavuzsen T, Turhal S, Kilic D, Yalcin S, Ozkan A, Uzunoglu S, Uysal-Sonmez O, Akman T, Aktas B, Ulger S, Babacan T, Komurcu S, Yaren A, Cay-Senler F. Depression and socio-economical burden are more common in primary caregivers of patients who are not aware of their cancer: TURQUOISE Study by the Palliative Care Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016 May;25(3):502-15. doi: 10.1111/ecc.12315. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25828949.
30. Tanriverdi O, Cay-Senler F, Yavuzsen T, Turhal S, Akman T, Komurcu S, Cehreli R, Ozyilkan O. Perspectives and practical applications of medical oncologists on defensive medicine (SYSIPHUS study): a study of the Palliative Care Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Med Oncol*. 2015 Apr;32(4):106. doi: 10.1007/s12032-015-0555-5. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25750041.
31. Tanriverdi O, Yavuzsen T, Akman T, Senler FC, Taskoylu BY, Turhal S, Komurcu S, Cehreli R, Yaren A, Ozyilkan O. The Perspective of Non-oncologist Physicians on Patients with Metastatic Cancer and Palliative Care (ALONE Study): A Study of the Palliative Care Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *J Cancer Educ*. 2015 Jun;30(2):253-9. doi: 10.1007/s13187-015-0794-3. PMID: 25631655.
32. Türker İ, Kömürcü Ş, Arıcan A, Doruk H, Özyılkan Ö, Coşkun HŞ, Colak D, Üçgül Çavuşoğlu E, Ata A, Sezer A, Yeşil Çinkır H, Şenler FC, Arpacı F. Investigational tests and treatments performed in terminal stage cancer patients in two weeks before death: Turkish oncology group (TOG) study. *Med Oncol*. 2014 Dec;31(12):350. doi: 10.1007/s12032-014-0350-8. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25412940.
33. Tanriverdi O, Kaytan-Saglam E, Ulger S, Bayoglu IV, Turker I, Ozturk-Topcu T, Cokmert S, Turhal S,

- Oktay E, Karabulut B, Kilic D, Kucukzeybek Y, Oksuzoglu B, Meydan N, Kaya V, Akman T, Ibis K, Saynak M, Sen CA, Uysal-Sonmez O, Pilancı KN, Demir G, Saglam S, Kocar M, Menekse S, Goksel G, Yapar-Taskoylu B, Yaren A, Uyeturk U, Avcı N, Denizli B, Ilis-Temiz E. The clinical and pathological features of 133 colorectal cancer patients with brain metastasis: a multicenter retrospective analysis of the Gastrointestinal Tumors Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Med Oncol*. 2014 Sep;31(9):152. doi: 10.1007/s12032-014-0152-z. Epub 2014 Aug 10. PMID: 25108599.
34. Yıldız I, Ekenel M, Akman T, Kocar M, Uysal M, Kanitez M, Varol U, Bayoglu IV, Tural D, Kaplan MA, Avcı N, Sürmeli Z, Dede İ, Ulaş A, Yazıcı O, Basaran M. Sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: a Multicenter Retrospective Turkish Oncology Group trial. *Anticancer Res*. 2014 Aug;34(8):4329-34. PMID: 25075067.
35. Demir G, Unsal D, Zengin N, Er O, Dane F, Yalçın S; Turkish Oncology Group. Analysis of resected gastric cancer in Turkish population. *Hepatogastroenterology*. 2014 Jan-Feb;61(129):259-66. PMID: 24895833.
36. Artac M, Turhal NS, Kocer M, Karabulut B, Bozcuk H, Yalcin S, Karaagac M, Gündüz S, Isik N, Uygun K. Do high-risk features support the use of adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer? A Turkish Oncology Group study. *Tumori*. 2014 Mar-Apr;100(2):143-8. doi: 10.1700/1491.16397. PMID: 24852857.
37. Eralp Y, Kılıç L, Alço G, Başaran G, Doğan M, Dinçol D, Demirci S, İçli F, Onur H, Saip P, Haydaroğlu A. The Outcome of Patients with Triple Negative Breast Cancer: The Turkish Oncology Group Experience. *J Breast Health*. 2014 Oct 1;10(4):209-215. doi: 10.5152/tjbh.2014.1904. PMID: 28331673; PMCID: PMC5351517.
38. İçli F, Altundağ K, Akbulut H, Paydaş S, Başaran G, Saip P, Doğu GG, Eralp Y, Uslu R, Sevinç A, Onur H, Mandel NM, Sezgin C, Altınbaş M, Güler N, Işıkdogan A, Gökmen E, Uygun K, Üstüner Z, Yaren A, Demirkan B, Coşkun U, Ata A, Özkan M, Arican A. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in patients with early breast cancer: an observational study by the Turkish Oncology Group (TOG). *Breast Cancer*. 2015 Sep;22(5):480-5. doi: 10.1007/s12282-013-0506-y. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24338610.
39. Demir G, Unsal D, Zengin N, Er Ö, Dane F, Yalçın Ş; Turkish Oncology Group (TOG) - Gastrointestinal Cancer Research Group Study. Analysis of resected gastric cancer in Turkish population. *Hepatogastroenterology*. 2013 Sep;60(126):1535-40. PMID: 24298576.
40. Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, Buyukberber S, Camci C, Sencan O, Kilickap S, Ozdener F, Cevik D. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology*. 2013;85(6):328-35. doi: 10.1159/000355914. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24247559.
41. Saip P, Eralp Y, Sen F, Karaca H, Ozkan M, Cetin B, Benekli M, Kucukoner M, Isikdogan A, Un O, Basaran G, Onur H. Phase II study of lapatinib in combination with vinorelbine in patients with HER2 positive recurrent or metastatic breast cancer: a multicentric Turkish Oncology Group (TOG) trial. *Breast*. 2013 Oct;22(5):628-33. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.048. Epub 2013 Aug 16. PMID: 23954396.
42. Hayran M, Kilickap S, Elkiran T, Akbulut H, Abali H, Yuce D, Kilic D, Turhal S. Smoking habits of relatives of patients with cancer: cancer diagnosis in the family is an important teachable moment for smoking cessation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):475-9. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.1.475. PMID: 23534777.
43. Kilic D, Yalman D, Aksu G, Atasoy BM, Igdem S, Dinçbas FO, Yalcin S. Impact of adjuvant chemora-

- diotherapy for rectal cancer on the long-term quality of life and late side effects: a multicentric clinical evaluation by the Turkish Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5741-6. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.11.5741. PMID: 23317249.
44. Ürün Y, Utkan G, Yalcin Ş, Coşkun HŞ, Koçer M, Özdemir NY, Kaplan MA, Arslan ÜY, Özdemir F, Öztuna D, Akbulut H, İçli F. Lack of any relationship between ABO and Rh blood groups and clinicopathological features in patients with gastrointestinal stromal tumors: Turkish Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(8):4129-31. PMID: 23098529.
45. Bozcuk H, Abali H, Coskun S; Lung Cancer Committee of Turkish Oncology Group. The correlates of benefit from neoadjuvant chemotherapy before surgery in non-small-cell lung cancer: a metaregression analysis. *World J Surg Oncol.* 2012 Aug 9;10(1):161. doi: 10.1186/1477-7819-10-161. PMID: 22877422; PMCID: PMC3463432.
46. Turhal NS, Bas E, Er O, Aliustaoğlu M, Seber S, Dane F, Korkmaz T, Soyuer I, Ozkara S, Celikel C. ERCC1 is not expressed in hepatocellular cancer: A turkish oncology group, gastrointestinal oncology subgroup study. *J BUON.* 2010 Oct- Dec;15(4):794-6. PMID: 21229648.
47. Icli F, Akbulut H, Yalcin B, Ozdemir F, Isikdogan A, Hayran M, Unsal D, Coskun S, Buyukcelik A, Yamac D. Education, economic status and other risk factors in gastric cancer: “a case-control study of Turkish Oncology Group”. *Med Oncol.* 2011 Mar;28(1):112-20. doi: 10.1007/s12032-009-9406-6. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20054718.
48. Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, Demiral AN, Pehlivan M, Orhan O, Tokatli F, Agaoglu F, Zincircioglu B, Atasoy BM, Ozseker N, Yersal O, Niang U, Haydaroglu A; Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. *Am J Hematol.* 2008 Sep;83(9):702-7. doi: 10.1002/ajh.21211. PMID: 18543343.
49. Kömürçü S, Turhal S, Altundağ K, Atahan L, Turna HS, Manavoğlu O, Yavuz AA, Ozkök S, Aliustaoğlu M, Altınbaş M, Pak Y, Cooper R, Yaylaci M, Demirkan B, Sarihan S, Ozdemir F. Safety and efficacy of transdermal fentanyl in patients with cancer pain: phase IV, Turkish oncology group trial. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007 Jan;16(1):67-73. doi: 10.1111/j.1365-2354.2006.00707.x. PMID: 17227355.
50. Cengiz M, Ozyar E, Esassolak M, Altun M, Akmansu M, Sen M, Uzel O, Yavuz A, Dalmaz G, Uzal C, Hiçsönmez A, Sarihan S, Kaplan B, Atasoy BM, Ulutin C, Abacioğlu U, Demiral AN, Hayran M. Assessment of quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients with EORTC QLQ-C30 and H&N-35 modules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Dec 1;63(5):1347-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.057. Epub 2005 Sep 19. PMID: 16169671.
51. Icli F, Akbulut H, Uner A, Yalcin B, Baltali E, Altinbas M, Coşkun S, Komurcu S, Erkisi M, Demirkazik A, Senler FC, Sencan O, Büyükcelik A, Boruban C, Onur H, Zengin N, Sak SD. Cisplatin plus oral etoposide (EoP) combination is more effective than paclitaxel in patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines: a randomised phase III trial of Turkish Oncology Group. *Br J Cancer.* 2005 Feb 28;92(4):639-44. doi: 10.1038/sj.bjc.6602388. PMID: 15726120; PMCID: PMC2361864.
52. İçli F, Celik I, Aykan F, Uner A, Demirkazik A, Ozet A, Ozgüroğlu M, Taş F, Akbulut H, Firat D. A randomized Phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. Turkish Oncology Group. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12):2475-80. PMID: 9874451.

**HACETTEPE İÇ HASTALIKLARI DERNEĞİ TOPLUM
SAĞLIĞI VE TOPLUMUN SAĞLIK BİLİNCİNİN
ARTTIRILMASI PROGRAMI
HACETTEPE İÇ HASTALIKLARI MULTİDİSİPLİNER
PANELİ:
KEMİK SAĞLIĞI, D VİTAMİNİ VE OSTEOPOROZ BASIN
NOTU**

25 Şubat 2021, Hacettepe Kùltür Merkezi, Ankara

Moderatùrler: Prof.Dr. Tùmay Sùzen, Prof. Dr. Miyase Bayraktar

OSTEOPOROZ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İÇİN TARAMA: KİME, NE ZAMAN, NASIL?

Dr. Öğr. Üyesi Nursel Çalık Başaran

İç Hastalıkları AD, Genel Dahiliye BD

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik ince yapısının bozulmasıyla, kemiği kırılğan yapan bir hastalıktır. Kemik devamlı yıkılıp yeniden yapılan bir organdır. Hem erkek hem de kadında yaşlanma ve kadınlarda menopozla estrojen hormonu azalmasıyla, kemiğin yıkılması, yapımından fazla hale gelir ve kemikler kaybedilir. Tuzlu gıdaların fazla yenmesi, donmuş gıda tüketiminin yoğun oluşu, sigara ve alkol kemiğe toksik olduğundan kemik kaybını kolaylaştırır ve bazı kronik hastalıklar veya bazı ilaçlar (örneğin kortizon gibi) kemik kaybını artırır. Kemik kaybedilirken hiçbir belirti vermez, ağrı kemik kırıldığında olur. Bel ve sırt bölgesinde omurga kemiklerinin yoğunluğunun azalması, öne eğilmelerin etkisiyle özellikle ön tarafta fazla olmak üzere omurga kemik yüksekliklerinin azalmasıyla kamburluk ve boy kısalmalarına neden olur. Bu boy kısalması gençlikteki boydan 4-5 cm'den fazla bir azalma şeklindeyse osteoporozu düşündürmelidir. Değişimler, solunum ve kalp fonksiyonlarını da olumsuz etkiler. Kadınlar mutfaktaki dolapların üst raflarına ulaşamadıklarını fark ederler. Osteoporozda omurga ve özellikle kalçanın kırılmaları sıklıkla olabilir. Kalça kırıkları operasyon gerektirdiğinden ve hastalar yaşlı olduklarından operasyon öncesinde, sırasında veya sonrasında komplikasyonlar sıktır, hasta kaybedilebilir. Çoğu hasta ameliyat sonrasında tekerlekli sandalyeye bağımlı kalır veya yaşamının idamesi için başkalarına bağımlı kalabilir. Osteoporoz önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır bunun için riskli hastalarda erken tanı için taramalar yapılmalıdır. Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülerek yapılır. KMY ölçümü özel aletlerle belde omurga ve kalça kemik yoğunluklarının ölçümüyle yapılır, kalçada veya omurgada protez veya skolyoz (omurga eğriliği) varsa, en az 2 bölgeden ölçüm gerektiği için, ön koldan da ölçüm yapılmalıdır. Ölçüm çok kısa zaman içinde yapılır, radyasyona maruziyet çok düşüktür. Bilimsel kurullar bu taramaların, altmış beş yaş ve üzeri tüm kadınlar ile 70 yaş ve üzeri erkekler için yapılmasını önermektedir. Altmış beş yaş altı menopoz sonrası kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde, ilave osteoporoz risk faktörleri mevcutsa (frajilite kırığı varlığı, uzun süreli glukokortikoid kullanımı, fazla alkol ve sigara tüketimi olanlar romatoid artrit veya osteoporoz riski yaratacak ilaç kullanımı veya hastalıklar varlığında) tarama önerilmektedir.

Günümüzde 'D vitamini' nin artık bir vitamin değil, steroid yapısında bir hormon olduğunu biliyoruz. Vitamin denilen maddeler, birçok metabolik olayları az miktarları ile düzenleyen, vücutta yapılmadığı için dışarıdan vücuda alınması gereken maddeler olarak tanımlanırlar. Oysa D vitamini derimizde inaktif olarak mevcut olup, güneşe maruziyet ile aktifleşen bir maddedir. Steroid yapısı nedeniyle de "D hormonu" veya deride güneş ışınlarına maruziyetle aktifleştiğinden "Güneş Hormonu" olarak da tanımlanmaktadır. D hormonu kemiklerin ana yapısında mevcut kalsiyum ve fosfor denilen maddelerin barsaklardan emilimi için gerekli olduğundan, D hormonu eksikliği kemik metabolizmasını olumsuz etkiler. Dolayısıyla kemik erimesi (osteoporoz) veya kemiklerin yumuşamasıyla karakterize, erişkinlerde osteomalazi ve çocuklarda raşitizm denilen kemik hastalıklarından sorumludur. Ayrıca kasların sağlığı da D hormonu ile yakından ilgilidir. D vitamini eksikliğinde kas sağlığının bozulması ve güçsüzlüğü nedeniyle kas ve kemik ağrıları olur, bunlar insanların düşme olasılıklarını artırır. D vitamininin bağıışıklık sistemi üzerine önemli etkileri vardır ve dermatolojik hastalıklar (sedef hastalığı vb), multiple skleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanserlerin vitamin D eksikliğinde arttığı düşünülmektedir.

Kandan D vitamini ölçülebilmektedir. D vitamini düzeyinin 12-20 ng/ml olması eksiklik, 10 ng/ml altında olması ileri derecede eksiklik, 20-30 ng / ml arasında olması yetersizlik ve 30 ng/ml veya üzerinde olması yeterliliği ifade eder, 80 ng/ml üzeri intoksikasyon kabul edilir. D vitamini eksikliği yetersiz alım veya barsaktan yetersiz emilim, kullanılan bazı ilaçlar, güneşe maruziyetin yetersiz olması (kapalı giyim seçimleri, kapalı yerlerde yaşamak, yüksek rakımlı bölgelerde, kutuplara yakın yerlerde, sanayi bölgeleri gibi sisli veya hava kirliliği olan yerlerde yaşayanlarda, güneş koruyucuları kullananlarda), koyu deri rengi olanlarda (zenciler, Afrikalılar gibi), yaşlı veya şişman, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlarda sık görülür. Bu nedenlerden tüm dünyada D vitamini eksikliği çok yaygın görülmektedir. Bahsedilen özellikler sahip bölgelerde yaşayan veya özelliklere sahip olanlarda D vitamini taramaları yapılmalıdır.

D VİTAMİNİ UYGULAMALARI VE OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Prof. Dr. Alper Gürlek

İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD

D vitamini, vücudumuz için çok gerekli olan ve eksikliğinde ciddi rahatsızlıklar oluşabildiği çok önemli bir vitamindir. Esas olarak güneş ışığında bulunan ultraviyole ile cildimizde üretilen D vitamini, az da olsa deniz balığı, mantar ve yumurta gibi gıdalarla da alınabilmektedir. Eksikliğinde kemik erimesi (osteoporoz) ve kemik yumuşaması (osteomalazi, çocuklarda raşitizm) başta olmak üzere diğer pek çok hastalıklar görülebildiği için, D vitamin eksikliği açısından riskli kişiler taranmalı ve uygun tedavileri mutlaka yapılmalıdır. D vitamin eksikliği, güneşi bol olan bir ülke olmamıza rağmen bizde de oldukça sık rastlanan bir durumdur.

D vitamin kan düzeyleri pek çok laboratuarda ölçülebilmektedir. Vücutta en yararlı olabilmesi için ortalama D vitamini düzeylerinin 30-40 ng/ml olması gerektiği düşünülmektedir. Özellikle ilkbahar-yaz ve sonbahar aylarında yeterli güneş ışınına maruziyet (kol ve bacaklar saat 10:00-15:00 arası 15-20 dakika güneşlenme), D vitamini eksikliğinden korunmada son derece önemlidir. Eksikliği tespit edildiği zaman hekim kontrolünde damla ve spreyle uygun dozda idame edilmesi gereklidir. Genellikle önerilen günlük idame dozu 800-1500 IU arasındadır. Ancak şişman kişilerde genellikle doz ihtiyacı 2-3 kat daha fazladır.

Metabolik kemik hastalıkları arasında en sık rastlanan kemik erimesi (tıbbi adıyla osteoporoz), özellikle menopoz sonrası kadınlarda ve ileri yaş kadın ve erkeklerde, ayrıca kortizon türevi ilaçları uzun süre kullananlarda ve diğer bazı altta yatan hastalıklarda görülmektedir. Kemik kırılabilirliğinde artma sonucu yaşam kalitesini bozmakta ve hatta bazen, özellikle kalça kırıkları sonrası ölüme bile yol açabilmektedir. Bu nedenle bu sinsi hastalığın kişilerde saptanması, önlenmesi ve zamanında uygun ilaçlarla tedavisi çok önemlidir. Hastalığın teşhisinde kemik dansite ölçümü ve kemik filmlerinde kırıkların saptanması temel teşkil eder. Tedavi altına alınacak hastaya ilaçlarla birlikte mutlaka yeterince D vitamini ve kalsiyum desteği verilmesi şarttır. Bu destek yapılmadan verilecek ilaçlar tam tersine kemik sağlığı üzerine olumsuz tesir yapabilir. D vitamini takviyesi ile birlikte günlük toplam 1 gram civarında kalsiyumun hasta tarafından alınması esastır. Tedavide kullanılan pek çok ilaç mevcut olup, bunların bir kısmı kemik erimesini/çözünmesini engelleyerek (örneğin bisfosfonat grubu ilaçlar, denosumab gibi), bir kısmı da kemiğin yeniden yapılandırılması ve yeni kemik oluşumunu hızlandırmak suretiyle (örneğin teriparatid) etkilerini gösterirler. Bu ilaçların kullanım şekilleri, ilaç seçimi ve ilacın kullanım süresi mutlaka bu konu üzerine uzmanlaşmış hekimler tarafından planlanmalı ve takibi yapılmalıdır.

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KEMİK SAĞLIĞI VE KORTİZON

Prof. Dr. İhsan Ertenli

İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

Kortizon pek çok hastalıkta hayat kurtarıcı, yaşam kalitesini arttırıcı bir ilaçtır. Bu kadar önemli bir tedavi seçeneği olması yanında oldukça önemli yan etkileri de beraberinde taşır. Bu nedenle iki ucu keskin bir kılıç olarak adlandırılır. Çok sayıdaki yan etkilerinden önemli biri de kemik üstüne olandır. Kortizon kemiklerde önemli iki soruna yol açabilir. Biri seyrek görülen, aseptik nekroz dediğimiz kemik dokusunun bir kısmının ölümü ile karakterize ve eklem ağrısı olarak bulgu veren tablodur. Diğeri ve daha sık gördüğümüz tablo ise osteoporoz ve buna bağlı osteoporotik kırıklardır.

Kortizon ikincil osteoporozun en sık ve en önemli nedenidir. Kullanılan doz ve süre ile orantılı olarak kemik kaybına yol açar. Ne kadar yüksek doz ve uzun süre kullanılırsa kemik kaybı ve buna bağlı kırık riski artışı o kadar yüksek olur. Hem kemik yapımında azalma hem de kemik yıkımında artışa yol açar. Yüksek dozlarda ilk 6 ay içinde kemik kaybı % 30'lara kadar ulaşabilir. Bu nedenle kortizon tedavisi alan tüm hastaların osteoporoz riski açısından değerlendirilmesi ve kortizon tedavisi ile beraber osteoporozu yönelik kalsiyum ve D vitamini tedavisine hemen başlamaları önerilir. Yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümüne göre riski olan hastalara anti-osteoporotik ilaç tedavisi eklenmelidir. Kortizon tedavisi ile kırık riski artışı çok yüksek olduğundan menapoz sonrası döneme göre daha düşük kemik mineral yoğunluğu değerlerinde tedavi başlanır.

OSTEOPOROZA BAĞLI KIRIKLARDA ORTOPEDİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Mazhar Tokgözoğlu

Ortopedi ve Travmatoloji AD

Osteoporozla bağlı kırıklar günümüzün önemli bir sorunudur. Etkilen kişilerin yaş grubu, bu grup kişilerin sağlık durumu, ek hastalıkları hastaların bu kırıklara maruz kalmalarını ve kırıkların komplikasyonlarından etkilenme olasılığını çok arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar özellikle kalça kırıkları sonrasında hastaların en iyi şekilde tedavi edilmesine rağmen kırık sonrasında ölüm riskinin çok yüksek olduğunu, bazı hastaların da bir daha hiç yürüyemediğini göstermiştir. Omurga kırığı geçirenlerin iyi tedavi edilmediği takdirde ciddi sakatlıklar bıraktığını biliyoruz.

Osteoporozla bağlı kırıklar biz Ortopedistler için de büyük zorluklar getirmektedir. Osteoporozla bağlı kırıkların genellikle çok parçalı kırıklar olmalarının yanı sıra kırılan kemiğin kalitesi tedavide büyük zorluklar teşkil etmektedir. Kırıkları tesbit etmek için kullandığımız vida, çivi gibi implantları kemiğe tutunmaları zor olduğundan bu hastalara özel malzeme ve teknikler kullanılması gerekliliği büyük güçlükler doğurmaktadır. Bu tür hastaların özel imkanlara sahip hastanelerde bu konuda deneyimli kişilerce tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bazı kırıklarda ise standart kırık tesbit implantları değil, kırılan kısmı çıkartarak yerine protez uygulanması gibi özel ameliyatlara dahi yapmak gerekebilmektedir.

Özellikle kalça kırıkları hastaların genel durumunu ileri derecede olumsuz etkilemesi nedeniyle hastaların ameliyat sonrasında yoğun bakım ünitelerine yatmasını, hastanede uzun süre kalmalarını gerektirmektedir. Hastaların genel durumunun etkilenmesi, hastanın kendi kendine yeter hale gelmesi için uzun süreli fizik tedavi ve bakım gerektirmektedir. Ülkemizde bu tür bakım merkezlerinin sayısı ve kalitesinin az olması ameliyat sonrası dönemde hasta yanı sıra ailesine maddi, manevi ve fiziki zorluklar yüklemektedir.

Yapılan araştırmalar osteoporozla bağlı kırıkların önlenmesinin toplum sağlığı için öncelik taşıdığını göstermiştir. Bu kırıkların ve komplikasyonlarının tedavi masrafları, hasta ve ailesine, sosyal güvenlik sistemine büyük bir yük oluşturmaktadır. Bu yüzden olduktan sonra kırıkların tedavisi yerine genç yaşta itibaren kemik sağlığını koruyucu tedbirler alınmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Kemik sağlığını koruyacak tedbirler günlük hayatın bir parçası haline getirmek gerekmektedir. Kemik sağlığımızı koruduğumuzda yaşımızın ilerlemesi ile ortaya çıkan kırık riskini ve kırıklara bağlı başta ölüm olmak üzere risklerden korunmuş, uzun ve sağlıklı bir ömre zemin hazırlamış oluyoruz.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ, BESLENME VE DÜŞMENİN ÖNLENMESİ

Prof. Dr. Meltem Gülhan Halil

İç Hastalıkları AD, Geriatri BD

Tüm dünyada insan yaşamının uzaması ve yaşlanan nüfusun artmasıyla, osteoporoz giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz-halk arasında bilinen adıyla kemik erimesi hastalığı, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun yapısının bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık yatkinliğinde artışla sonuçlanan ilerleyici bir kemik hastalığıdır. Senil osteoporoz-yaşlılığa bağlı kemik erimesi hastalığı, 65 yaşından sonra yaşlanmaya ikincil gelişen, hem kadınları hem erkekleri etkileyen, hem omurgada hem de uzun kemiklerde-özellikle el bileği ve kalça kemiklerinde- kırılmaya neden olan osteoporoz tipidir. Yaşlı bireylerin yaklaşık 2/3'ünde osteoporoz vardır. Osteoporoz sessiz bir hastalıktır ve belirtiler bir kırık oluşuncaya kadar ortaya çıkmayabilmektedir. Hastaların ilk şikayeti fark edilmemiş omurga kırıklarına bağlı boy kısalması şeklinde olabilir. Osteoporoz sessiz bir hastalık olduğu için 65 yaş üstü kadınların ve 70 yaş üstü erkeklerin osteoporoz açısından taranması gerekir.

Osteoporozun önlenmesi ve ilerlemesinin engellenmesi için yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalıdır. Yeterli protein alımının sağlanması, aşırı tuz alımından kaçınılması, yeterli magnezyum ve potasyum alınması, günlük kalsiyum (1200-1500 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) alımının sağlanması, alkol alımının azaltılması, sigara içiminin kesilmesi, kafein tüketiminin azaltılması, günlük hayata egzersizin katılması ve düşmeyi engelleyecek önlemlerin alınması önerilmektedir. Osteoporoz saptanan hastalar uygun ilaçlarla tedavi edilmelidir.

Yaşlı kişilerde düşme sık görülmekte ve yaşlı bireylerin bağımsızlığını tehdit etmektedir. 65 yaş üstü bireylerin üçte biri, 80 yaş üstü bireylerin yaklaşık yarısı her yıl en az bir kez düşmektedir. Düşme yaşlı bireylerde yaralanmaya bağlı hastaneye yatışların başlıca nedenidir. Düşme sonrası kırıklar osteoporozu olan hastalarda daha sık görülmektedir. Kalça kırıklarının %95'i düşmeye bağlıdır. Kırıklara ikincil birçok sağlık sorunları oluşabilmekte ve hatta ölümcül olabilmektedir. Kalça kırığı sonrasında kadınların yaklaşık %50'si eski işlevine geri dönememektedir. Kırığı takip eden yılda yaşlıların %20-25'nin öldüğü görülmekteyken erkeklerin daha yüksek ölüm oranına (%31-35) sahip olduğu saptanmıştır. Düşme korkusu, günlük aktivitelerden kaçınma ile birlikte harekette azalma ve kırılabilirliğe neden olmaktadır. Yaşlanmaya bağlı birçok değişiklik ve eşlik eden sorunlar düşme için risk faktörüdür. Özellikle çoklu hastalığı olan ve çoklu ilaç kullanan, yürüme ve denge bozukluğu olan, inme veya demans gibi nörolojik hastalığı olan, görme problemi olan, beslenme yetersizliği ve kas kaybı-sarkopenisi olan hastalar düşme açısından riskli grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle her yaşlı hasta değerlendirmesinde düşme öyküsü mutlaka sorgulanmalı ve hastalar düşme risk faktörleri açısından değerlendirilerek uygun düzenlemeler yapılmalıdır. Çevresel düzenlemelerin (yeterli aydınlanma, kaymayan halılar, kaygan olmayan zeminler, banyo düzenlemeleri, uygun ayakkabı gibi) yapılması da düşmelerin önlenmesi için önem taşımaktadır.

Yaşlanma sürecine ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak kas kaybı yani sarkopeni oluşmaktadır. Yaşlılarda osteoporoz ve sarkopeni birlikteliği sıktır. Sarkopeni yaşlı bireylerde kas gücünde azalmalara ve düşmelere neden olur. Bu nedenle sarkopeninin önlenmesi ve tedavisi yaşlılarda önem taşımaktadır. Sarkopeninin önlenmesinde yeterli protein ve D vitamini alımı ve egzersiz önem taşır. Birçok yaşlı birey diyetle gerektiği kadar protein

almamakta, bu durum da kas kaybına ve artmış fonksiyonel bozukluğa neden olmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, daha önce önerilen 0.8 g/kg/gün protein alımının yaşlılarda yetersiz olduğu ve optimal sağlık durumunun sağlanabilmesi için protein alımının 1.2-1.3 g/kg/güne artırılması gerektiği düşünülmektedir. Özellikle zorunlu inaktivite dönemlerinde ve akut hastalık durumlarında 1.5 g/kg/gün protein alımı önerilmektedir. Günlük protein alımının gün içinde öğünlere orantılı bir şekilde dağıtılması gerekmektedir. Bu nedenle özellikle çoklu hastalığı olan yaşlılarda sıkı diyet kısıtlamalarından kaçınılmalı ve yüksek protein alımı teşvik edilmelidir. Hem sarkopeninin hem de osteoporozun önlenmesinde egzersiz önemli bir yer tutmaktadır. Yaşlılarda mümkün olduğunca hareketsizlikten kaçınılmalı ve egzersizler teşvik edilmelidir. Yürüme ve denge egzersizleri osteoporozu önlemek için önerilmelidir. Özellikle ağırlık kaldırma ve germe gibi direnç egzersizleri kas kuvvetinin korunmasında önemli yer tutmaktadır.

KONUŞMA METİNLERİ

KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON GÜNCELLEMESİ

Doç. Dr. Ebru Ortaç Ersoy

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Kalp durması saptanan bir kişide, oksijenlenmiş kanın yaşamsal organlardaki dolaşımını sağlamak; kararlı bir kalp ritmini ve hemodinamik durumu yeniden oluşturmak için, acil olarak uygulanan girişimlerin tümü kardiyopulmoner resusitasyon olarak adlandırılır. Amaç, kalbin normal olarak çalışmaya başlamasına kadar geçen sürede miyokard ve beynin metabolik gereksinimlerini karşılamak üzere bu organlara gerekli kanın ve oksijenin ulaştırılmasını sağlamaktır. Uzun vadede hedef beynin korunması olduğundan kardiyopulmoner serebral resusitasyon (KPSR) olarak da adlandırılabilir.

Kardiyopulmoner resusitasyon Temel Yaşam Desteği (TYD), ileri yaşam desteği (İYD) ve resusitasyon sonrası bakım olarak üç aşamada gerçekleştirilir. Kardiyopulmoner resusitasyon 2020 güncellemesinde bu aşamalara iyileşme aşaması da eklenmiştir. Bu aşamaların sağlanması yaşam zincirinin bütünlüğünün korunması için önemlidir. Yaşam zinciri başarılı resusitasyon için gereken yaşamsal bağlantıları özetler (Şekil 1).

Yetişkin Hastane Dışı Yaşam Zinciri



Yetişkin Hastane İçi Yaşam Zinciri



Şekil 1. Yaşam zinciri (ERC 2020 rehberinden uyarlanmıştır)

I- Temel Yaşam Desteği:

- Değerlendirme: Kişinin bilinç durumunun değerlendirilmesi ve kardiyak arrestin tanınması
- Acil yardım sisteminin aktivasyonu: 112 Acil Yardım veya Mavi Kod (2222)
- A-B-C-D

A. Hava yolları açıklığının sağlanması (Yabancı cisimlerle solunum yolları tıkanmış olan hastaları tanıyıp, yabancı cisim çıkarılmak için sırtta vurma veya abdominal bastırma (Heimlich Manevrası) uygulanması)

B. Suni solunum uygulaması

C. Göğüs kompresyonlarının (eksternal kalp masajı) uygulanması

D. Defibrilasyon: Defibrilatör kullanarak ventriküler fibrilasyon (VF) veya nabız alınamayan ventriküler taşikardi (nVT) saptandığında defibrilasyon uygulanması

KPR uygulamaları için uygun ve erken değerlendirmenin yapılması çok önemlidir. Ayrıca KPR'nin ABCD basamaklarının her biri bir değerlendirme fazı ile başlar. Bunlar; yanıtın değerlendirilmesi, solunumun değerlendirilmesi ve dolaşımın değerlendirilmesidir. Kardiyak arrest geliştiği düşünülen kişi her iki omzundan kuvvetlice tutulup, boyun ve başa aşırı hareket vermektan kaçınarak sarsılır ve duyabileceği kadar yüksek sesle "Nasıl-sın?" diye sorulur.

Yanıt vermezse;

- Önce yardım çağrılır. Eğer kurtarıcının yanında birileri varsa bu kişiler, yalnız ise kendisi yardım çağırmalıdır. Yaşam kurtarma zincirinin ilk halkası resüsitasyon ekibine ulaşmak ve durumdan haberdar etmek olduğundan yardım çağırma konusu KPR kılavuzlarında çok açık belirtilmektedir. Kurtarıcı kişinin bilincinin açık olmadığını anlar anlamaz derhal yardım çağırmalıdır ('call first-phone first'). İnfant ve çocuklarda ise arrest nedeni sıklıkla solunumsal olduğundan önce 1 dk KPR uygulanıp, sonra yardım çağrılmalıdır ('call fast, phone fast').

- Sonra kişi dikkatli bir biçimde sırtüstü yatar pozisyona çevrilir. Havayolu açıklığı sağlanır (**A-Airway**). Bilinci kapalı olan kişinin kas tonusu azaldığı için dil ve/veya epiglot geriye doğru düşerek havayolunun tıkanmasına yol açar. Dilin bağlı olduğu alt çenenin öne doğru kaldırılması ve başın arkaya doğru itilmesi ile dil farinks arka duvarından uzaklaşır ve havayolu açılır.

Havayolu açıklığı iki şekilde sağlanır:

• Başı geriye, çeneyi öne ve yukarıya alma (head tilt-chin lift) manevrası: Eğer baş boyun travması yok ise, kurtarıcı bir elini kazazedenin alınına yerleştirerek başı nazikçe geriye doğru iterken, öbür elinin parmak uçlarını mandibula altına yerleştirerek çeneyi ön-yukarıya doğru iter. Bu arada suni solunumun gerekli olabileceğini düşünerek alındaki elin baş ve işaret parmakları gerektiğinde hastanın burun deliklerini kapatabilecek şekilde serbest bırakılır.

• Çeneyi asma (jaw-thrust) manevrası: Eğer şüpheli ve/veya kesin baş boyun travması var ise kurtarıcı kazazedenin başucuna geçer ve başparmak dışındaki iki elin parmaklarını alt çene köşelerine yerleştirip çene yukarı doğru alınırken, serbest kalan başparmaklar alt dudağın altına yerleştirilerek öne doğru çekilir.

Havayolu açıklığı sağlandıktan sonra kişi solunuyorsa 2 adet en az 1 saniye süreli kurtarıcı soluk verilmelidir (**B-Breathing**). Bu soluklar ağızdan ağıza, ağızdan buruna veya yardımcı cihazlar (maskeler) aracılığı ile yapılabilir.

Üçüncü olarak kalp masajına başlanmalıdır (**C-Circulation**). KPR'nin erken başlaması kardiyak arrest sonrasında sağ kalımı üç dört kat artırır. Eğer olası ise KPR uygulayıcıları göğüs kompresyonları ventilasyon ile birlikte yapılmalıdır.

Eğer yardımcı kimse yok veya soluk vermektan çekiniliyorsa Özellikle COVID-19 pandemisi nedeniyle bulaş riskinin azaltılması için zaman kaybetmeden direkt kalp masajına başlanması kalp ve solunum durması olan

kişinin resusitasyonu için önemlidir. Tüm kardiyak arrest olgularında göğüs kompresyonu uygulanmalıdır. Yüksek kalitede KPR uygulaması sağ kalımı artırmada önemlidir. Göğüs kompresyonları yeterli derinlikte (erişkinlerde en az 5 cm) ve dakikada 100- 120 kompresyon hızında olmalıdır. Her kompresyondan sonra göğsün tamamen geri gelmesine izin verilmeli ve kompresyonlar arası gecikme en aza indirilmelidir. Kurtarıcı soluk / ventilasyon 1 saniye sürede uygulanmalı ve göğsün yükseldiği gözle görülmelidir. Göğüs kompresyonları solunum oranı 30/2 olmalıdır. Solunum için göğüs kompresyonlarına 10 saniyeden daha uzun ara verilmemelidir.

COVID-19 pandemisi nedeniyle hastane içinde uygulanacak resusitasyonlarda da kişisel koruyucu ekipman kullanılması, maske ile ventilasyon yapılmasından kaçınılması, gerekli durumlarda maskelere bakteri virüs filtreleri takarak maske ventilasyon uygulanması, mümkün oldukça az sayıda kişi ile müdahale yapılması uygun olacaktır.

II- İleri Yaşam Desteği:

İleri yaşam desteği, temel yaşam desteğine (TYD) ek olarak, etkili ventilasyon ve perfüzyonu sağlamak için gelişmiş araç-gereç ve tekniklerin kullanılması, EKG monitörizasyonu ile ritm analizi, intravenöz yol açıklığının sağlanması, ilaç ve defibrilasyon (**D-Defibrilasyon/Drug**) uygulamalarının yapılmasıdır. İleri yaşam desteği hastane dışı veya içinde başlatılmış olan temel yaşam desteği (TYD) uygulamalarını takiben ve olabildiğince erken başlatılmalıdır.

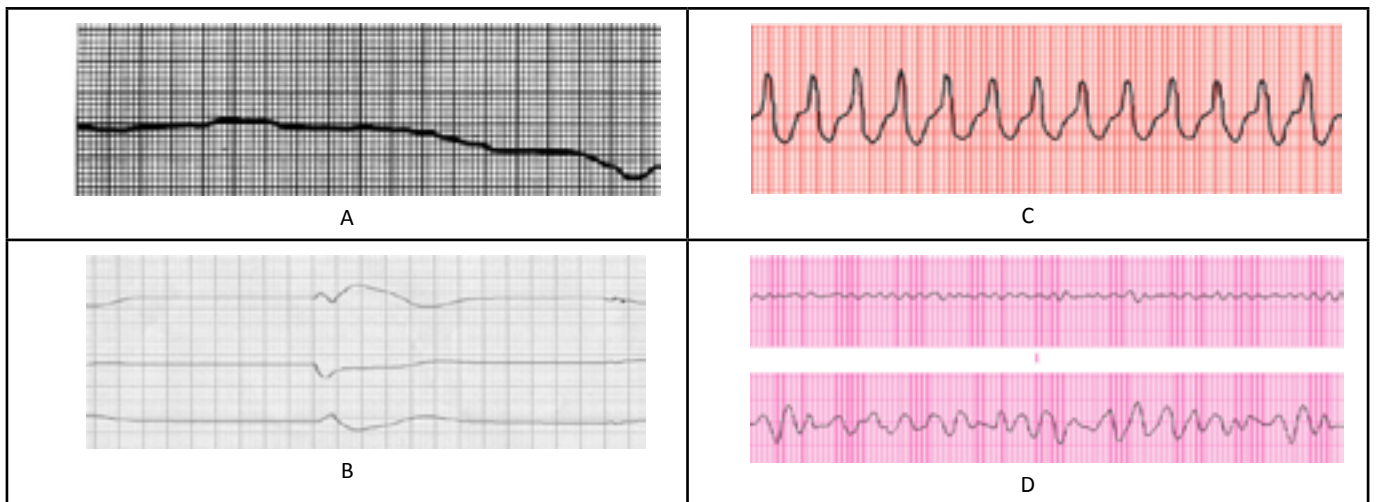
Defibrilatör temin edilinceye kadar TYD uygulanmalı, havayolu ve ventilasyon kontrol altına alınmalıdır. Defibrilatör temin edilir edilmez, kardiyak ritm monitörize edilmelidir. İlk şok uygulamasını geciktirmemek için başlangıçtaki kardiyak ritm, defibrilatör elektrotları ile ve bir elektrod sternumun üst kısmının sağ tarafına klavikulanın altına, diğeri ise sol 5. interkostal aralık seviyesinde orta aksiller hat üzerine gelecek şekilde hastaya temas ettirilerek monitörize edilmelidir. Monitörde bir ritm görülüyorsa karotis nabızı kontrol edilmeli, ancak bu işlem için en fazla 10 sn zaman harcanmalıdır. Kardiyak arrest ritimleri iki başlık altında toplanmaktadır (Şekil 2):

ŞOKLANABİLİR (Defibrilasyon uygulanan ritimler):

- Ventriküler fibrilasyon (VF)
- Nabızsız ventriküler taşikardi (nVT)

ŞOKLANAMAZ (Defibrilasyon uygulanmayan ritimler):

- Nabızsız elektriksel aktivite (NEA) (elektromekanik disosiasyon)
- Asistoli



Şekil 2. Şoklanamaz (A,B) ve şoklanabilir (C,D) ritimler

Defibrilasyon (D): Ventriküler fibrilasyon ve nabızsız ventriküler taşikardide tüm miyokard liflerini aynı zamanda uyararak koordine kalp kasılması sağlamak ve hastayı sinüs ritmine için cilt üzerinden iki elektrot aracılığı ile kalbe direkt akım verilmesi işlemidir. Defibrilasyon işleminde kalpten geçecek uygun akımı yaratacak en uygun enerjiyi seçmek çok önemlidir. Defibrilasyonda kullanılan enerjinin birimi joule (watt/saniye) ile belirtilir. Bu enerji çok düşük olduğunda aritmiyi ortadan kaldıramazken, çok yüksek enerji seviyelerinde ise kalpte morfolojik ve fonksiyonel bir hasar oluşturabilir. Monofazik ve bifazik akım veren defibrilatörler kullanılmaktadır. Monofazik defibrilatörlerin verdiği akım unipolar (akımın iletimi tek yönlü) dir. Bifazik defibrilatörler ise, belirlenmiş sürede pozitif yönde sonra negatif yönde olmak üzere iki yönlü akım verirler. Monofazik defibrilatörlerde 360 joule, bifazik defibrilatörlerde 200 joule akım verilmelidir. Defibrilasyon sırasında yaklaşık 10 kg kuvvetinde basınç uygulanması ve ventilasyonun ekspiryum fazında yapılması gerekir. Standart yerleşimde bir elektrot sternumun üst kısmının sağ tarafına klavikulanın altına, diğeri ise sol 5. interkostal aralık seviyesinde ön aksiller hat üzerine gelecek şekilde yerleştirilir. Defibrilasyon uygulaması sırasında kullanılan yüksek enerji normal insanlarda fibrilasyona yol açabileceğinden defibrilatörü kullanan kişi KPR ekibinin tamamını enerji temasından korumalıdır. Bu amaçla uygulayıcı, çevre ve giysilerin kuruluşundan ve hastaya temas olmadığından kesin emin olmalıdır. Şok verilmesi sırasında iv infüzyon ekipmanları ile hastanın sedye veya yatağına dokunulmamalı, defibrilatörü kullanan kişi “hastadan ayrılın!” diye yüksek sesle tüm KPR ekibini uyarmalı ve etrafına dikkatlice bakarak temas olmadığından emin olduktan sonra şok uygulamalıdır. Defibrilasyon sırasında ventilasyona ara verilmelidir.

Asistoli ve NEA’da önce 2 dakika (bir döngü) KPR uygulanmalı, sonrasında nabız kontrolü yapmadan ritm değerlendirilmelidir (Şekil 3).

KPR sırasında arreste yol açtığı düşünülen ve spesifik tedavileri bulunan nedenlerin tanınıp tedavi edilmesi önemlidir. Anımsanmalarını kolaylaştırmak için bu nedenler baş harflerine göre “H” ve “T” olarak iki gruba ayrılmışlardır.

“H” ler; Hipoksi, Hipovolemi, Hipo-hiperkalemi ve metabolik bozukluklar, Hipotermi;

“T” ler: Tansiyon pnömotoraks, Tamponat, Toksik-terapötik bozukluklar, Tromboembolik ve mekanik obstrüksiyon gibi nedenlerdir.

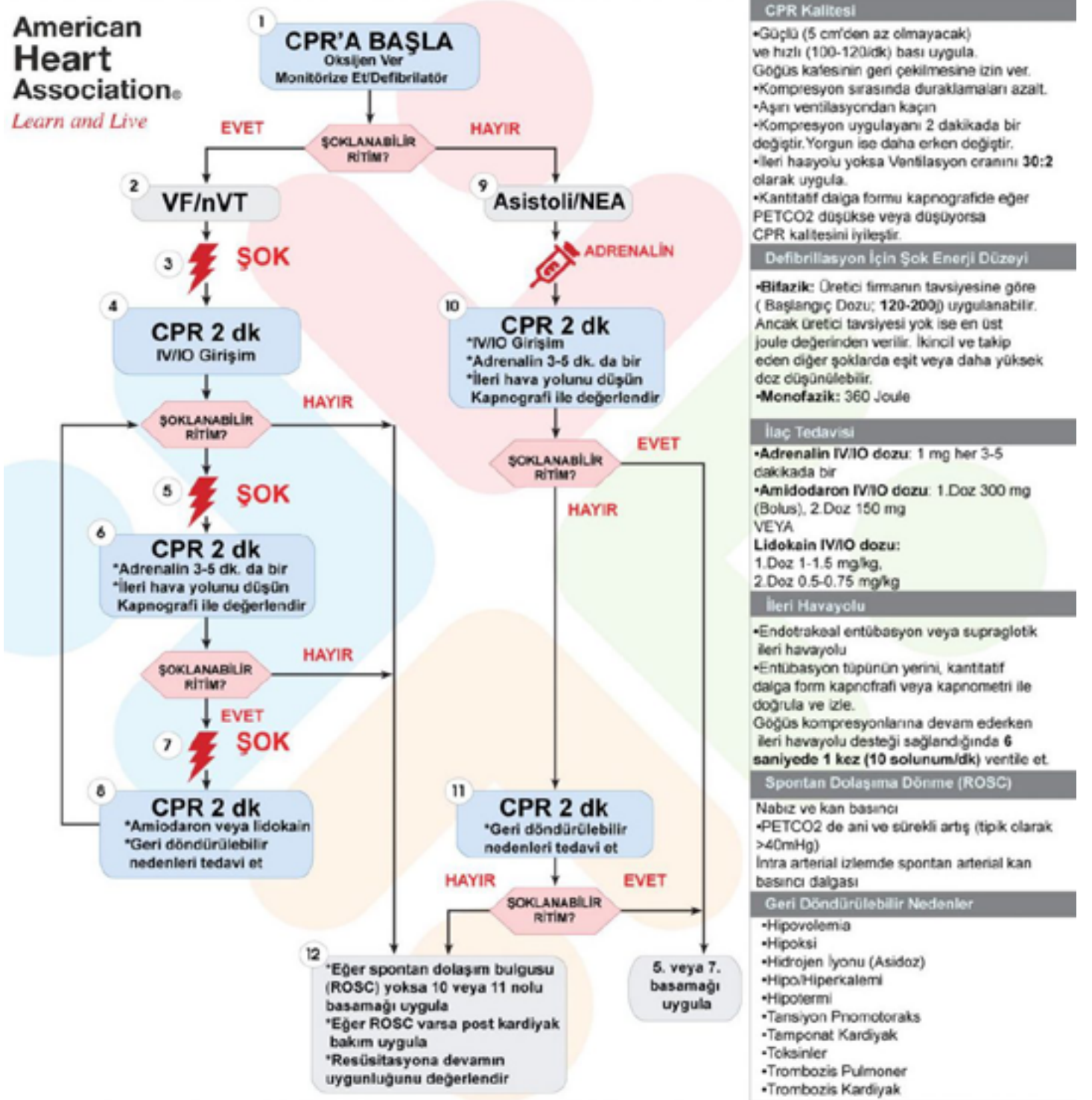
İlaçlar (D): KPR’de ilaçların verilme nedenleri şunlardır:

- Organ perfüzyonunu sağlamak (beyin ve kalp)
- Defibrilasyonu kolaylaştırmak
- nVT/VF tekrarlamasını önlemek
- Metabolik bozuklukları düzeltmek
- Beyin ve kalbi uzamış hipoksinin olumsuz etkilerine karşı korumak

En önemli ilaçlar vazopressörler ve antiaritmiklerdir. Adrenalin etyolojisi ne olursa olsun KPR’de ilk kullanılacak ilaç olup, dozu 1 mg’dır ve 3-5 dakikada bir tekrarlanmalıdır. Alfa adrenerjik (vazokonstriktif) etkisiyle sistemik vazokonstriksiyon sonucu koroner ve serebral perfüzyon basıncını artırır. Beta adrenerjik etkisiyle ise hem koroner hem de serebral kan akımını artırır. Vazopressin adrenalin yerine 40 ünite dozda verilebilir.

Anti aritmik olarak en sık kullanılan ilaç Amiodaron ‘dur. İlk 3 şoktan sonra devam eden, inatçı VT/VF’de amiodaron iv 300 mg 20 mL %5 dekstroza içinde sulandırılarak ve eğer varsa santral venöz yoldan, yoksa

da periferik venden bol sıvı ile birlikte kullanılır. Hipotansif etkisi olabilir. Lidokain Amiodaronun bulunmadığı durumlarda dirençli VF/nVTde 100 mg (1-1,5 mg/ kg) iv verilir. Genel olarak ilk 1 saat içinde 3 mg /kg lidokain dozunun geçilmemesi güvenli kabul edilir (Şekil 3).



Şekil 3. İleri yaşam desteği algoritması (2020 American Heart Association'dan uyarlanmıştır)

Resüsitasyonun sonlandırılması konusunda kesin bir görüş birliği olmamasına karşın bazı faktörler sonlandırma kararını vermeyi hızlandırabilmektedir. Arrest sonrası TYD başlaması gecikmişse, TYD ile İYD arasında 30 dakikadan fazla bir süre geçmişse prognoz çok kötüdür. İnatçı ventriküler fibrilasyon varlığında, ritim NEA veya asistoliye dönene dek KPR'ye devam edilmelidir. Adrenaline yanıt alınamayan asistoli olgularında,

hipotermi veya aşırı ilaç alımı gibi nedenler olmadıkça KPR'ye yarım saatten fazla devam etmek yararsız olacaktır. Terminal evredeki malignite olan olgularda resüsitasyon uzatılmamalıdır. 2020 rehberinde end tidal karbondioksit monitorizasyonunun resusitasyon süresi için kullanılabilceğini bildirmektedir. Resüsitasyon sonrası kalpte stabil ritm ve yeterli kardiyak debi sağlandıktan sonra hastanın prognozunu belirleyen en önemli organ beyindir. Etkili kalp masajı yapılmadığı durumlarda 4. dakikadan itibaren beyinde hipoksik etkilenme başlamakta ve 10 dakikada kalıcı hipoksik etkilenme meydana gelmektedir.

Resusitasyonun başarısı iyi nörolojik sonuç ile olur. Bu nedenle post resusitasyon bakım önemlidir. Hipertermiden koruma, uygun sedasyon sağlanması, myoklonik aktivitelerin etkin tedavisi iyi bir nörolojik sonuç için önemlidir. Son rehberde resusitasyon sonrası bakımdan sonra hastaların iyileşme dönemlerinin takibinin önemli olduğu özellikle kognitif düzelmenin zaman alabileceği ve hastaların bu açıdan kontrol edilmelerinin önemi vurgulanmıştır.

Kardiyopulmoner resusitasyon yapılarak yaşama döndürmenin önemi, ortaokul seviyesinden eğitime başlanarak verilmelidir. Bu sayede daha fazla hayat kurtarılabilecek, iyi nörolojik sonucun önemi anlaşılacaktır. 2020 rehberinde eğitim üzerinde ayrıca durulmuş, tekrarlayan eğitimlerin yapılması, sağlık çalışanı olmayan kişilere eğitimlerin ortaokuldan itibaren verilmesinin önemi belirtilmiştir. Bu eğitimler için değişik modeller üzerinde çalışılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Neumar RW, et al. R. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S315-S367.
2. Kleinman ME, et al. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132[suppl 2]:S414–S435.
3. Link MS, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132[suppl 2]:S444–S464.
4. Nolan JP, et al; European Resuscitation Council COVID-Guideline Writing Groups. European Resuscitation Council COVID-19 guidelines executive summary. *Resuscitation*. 2020;153:45-55.
5. Soar J, et al; Adult Advanced Life Support Collaborators. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2020;156:A80-A119.

KRONİK KALP YETMEZLİĞİ: TANIMLAR, HASTAYA YAKLAŞIM VE TEDAVİLER

Doç. Dr. Uğur Nadir Karakulak, Prof. Dr. Barış Kaya

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Kalp Yetmezliği Tanımı

Kalp yetmezliği, kardiyovasküler ve renal sistemde gerçekleşen, miyokardiyal performansta azalma ve eşlik eden ilerleyici uygunsuz (maladaptif) nörohormonal aktivasyon ile karakterize, dolaşım yetersizliği ve konjesyon bulgularına yol açan kompleks klinik bir sendromdur. Bu tanımdan hareketle kalp yetmezliğinin sadece kardiyovasküler sistemi değil aynı zamanda renal sistemi de ilgilendirdiği unutulmamalıdır. Altta yatan esas patolojik mekanizma ise “*miyokardiyal performansta azalma*” ve eşlik eden “*uygunsuz nörohormonal aktivasyon*” dur.

Kalp yetmezliği oluş şekline, köken aldığı kardiyak anatomiye ve hemodinamik temele göre akut vs. kronik, sistolik vs. diyastolik, sol kalp vs. sağ kalp ve düşük debili vs. yüksek debili kalp yetmezliği olarak sınıflandırılabilir. Bu bölümde klinikte daha sık karşılaşılan sol ventrikülün sistolik disfonksiyonu ile karakterize kronik kalp yetmezliğinden bahsedilmiştir.

Patoloji

Kronik bir hastalık olarak kalp yetmezliğinin ortaya çıkması için “miyokardiyal performansın azalması” gerekmektedir. Miyokardiyal performansın azalması içinse miyositlerde hasar meydana gelmelidir. Dolayısıyla süreç miyokardiyal hasar (‘injury’), miyokardiyal performansta azalma ve en son klinik kalp yetmezliği şeklinde ilerlemektedir. Sürecin en başında yer alan miyokardiyal hasara neden olan durumlar şunlardır:

- Koroner iskemi ve miyokardit gibi akut miyokard hasarı yapanlar
- Ailesel ve metabolik kardiyomiyopatiler gibi kalıtsal hastalıklar
- Kapak hastalıkları, intrakardiyak defektler/şantlar ve hipertansiyon gibi hacim ve basınç yükü yaratan klinik durumlar

Kalp yetmezliği patolojisini bir diğer önemli mekanizması uygunsuz (maladaptif) nörohormonal aktivasyondur. Kalp yetmezliğinin erken döneminde kompensatuvar olarak devreye giren nörohormonal mekanizmalar uzun dönemde uygunsuz şekilde çalışarak kalp yetmezliğinin kötüleşmesine katkıda bulunur. En önemli nörohormonal mekanizmalar kronik sempatik aktivasyon ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)’dir.

Kalp yetmezliğinde devamlı bir sempatik aktivite söz konusudur ve erken dönemde kompensatuvar olarak devreye giren bu sistem, kronik dönemde kardiyovasküler ve renal sistemde olumsuz etkilere neden olur. Miyositlerin ve vasküler yapıların sempatik deşarja kronik maruziyeti miyosit hipertrofisine, miyosit fibrozisi ve nekrozuna, dolayısıyla miyokardiyal hasarın daha da derinleşmesine yol açar. Ek olarak vasküler hipertrofi ve devamlı bir vazokonstriksiyon gerçekleşir. Sempatik aktivite renal tübüllerden sodyum absorpsiyonunu da artırır, RAA sistemini aktive eder.

Renal hipoperfüzyon ve sempatik aktivite böbrekte jukstaklomerular bölgede renin salınımını artırır. Renin ise etkilerini RAAS’ın en son basamağı olan aldosteron üzerinden gerçekleştirir ve miyokard ile vasküler sistem üzerinde sempatik aktivite ile benzer etkilere sahiptir.

Sempatik ve RAAS aktivasyonunun dışında da etkili olan mekanizmalar vardır. Konjesyona bağlı olarak atriyal duvar gerilir ve gerilim, bu bölgede yer alan volüm reseptörlerini uyarır. Posterior hipofizden anti-diüretik hormon (ADH, arjinin vazopressin, AVP) salınır. ADH böbreklerde distal tübülde su tutulumunu artırır (anti-diüretik etki). Atriyal duvar gerilimi aynı zamanda atriyal miyokarddan atriyal ve brain natriüretik peptid (ANP ve BNP) salınımını da artırır. Bunlar natriüretik ve diüretik etkilere sahiptir.

Tüm bu patolojik mekanizmalar ilerleyici niteliktedir ve kardiyak yapı ve işlevleri zamanla daha da kötüleştirir. Patolojik mekanizmaların kardiyak yapıları ve işlevleri ilerleyici (progresif) karakterde bozmasına “*kardiyak remodelling*” (kardiyak yeniden şekillenme) denir. Remodelling, doğru ve erken dönemde başlanan tedaviler ile geri döndürülebilir niteliktedir (‘reverse remodelling’).

Kalp yetmezliğinin ilerleyen dönemlerinde miyokardiyal hasara ileti sistemi hücrelerinin de disfonksiyonu eşlik eder. Kontraktıl disfonksiyona eşlik eden elektriksel disfonksiyon kalp yetmezliği sürecini daha da kötüleştirir.

Etiyoloji ve Tanımlar

Etiyolojik neden tedaviyi ve dolayısıyla prognozu etkiler. Kalp yetmezliği etiyolojisinde yer alan hastalıklar / klinik durumlar Tablo 1’de özetlenmiştir. Sistolik kalp yetmezliğine sıklıkla sol ventrikülün dilatasyonu da eşlik etmektedir.

Sistolik kalp yetmezliğinin en sık sebebi miyokardiyal iskemidir ve kalp yetmezliği olgularının %60’ını oluşturur. Koroner arter stenozuna bağlı iskemik miyokardiyal hasar, miyokardiyal performansı stenozun şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak bozmaktadır. Miyositler iskemiye karşı dirençsizdir, öyle ki dakikalar içinde canlılıklarını kaybederler. Özellikle akut koroner sendromların tedavisinde zamana karşı verilen yarışın en önemli nedenlerinden biri de mümkün olan en çok sayıda miyositi iskeminin yarattığı nekrozdaki kurtarmak ve kalp yetmezliği gelişimini önlemektir. Bununla birlikte pek çok olguda akut koroner sendrom olmaksızın, sessiz iskemi nedeniyle de kalp yetmezliği gelişebilir.

Sistolik kalp yetmezliğinin ikinci en sık sebebi dilate yani non-iskemik kardiyomyopatilerdir (NİDKMP). Tüm kalp yetmezliklerinin %40’ını oluşturur. Sol ventrikül disfonksiyonunun geri döndürülebilir olması nedeniyle prognozu iskemik kalp yetmezliğinden daha iyidir. NİDKMP’lerin üçte ikisi subklinik viral miyokarditlere ve kalan üçte biri de ailesel DKMP’lere bağlıdır. Subklinik miyokarditlerin en sık sorumlu patojeni *Coxsackie B* ve *Echovirus*lardır. Ailesel DKMP’lerin büyük kısmına da *titin*, *laminin* ve *desmin* proteinlerindeki genetik bozukluklar neden olmaktadır. Ailesel kardiyomyopatiler çoğunlukla otozomal dominant geçişlidir.

Kalp Yetmezliğinde Klinik

“Kronik kompanse” kalp yetmezliği, bazı tetikleyiciler ile kontrol dışına çıkıp “akut dekompanse” hale gelebilir. 65 yaş üstü hastalarda en sık hastaneye yatış nedeni akut dekompanse kalp yetmezliğidir. Tetikleyiciler, medikal tedaviye uyumsuzluk, iskemi, infeksiyon, anemi, alkol, kontrolsüz hipertansiyon ve ilaçlardır. Kalp yetmezliği hastasının klinik durumu sıklıkla Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) ya da New York Kalp Cemiyeti (NYHA)’nin sınıflamalarına göre ifade edilmektedir (Tablo 2).

Kalp yetmezliğinin en sık semptomu dispnedir. Dispne solunum işinin birey tarafından algılanması ve zorlanarak gerçekleştirilmesidir. Hastalık ilerledikçe ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, dinlenim dispnesi ve Cheyne-Stokes solunumu görülür. Dekompanse kalp yetmezliğinin en sensitif ve spesifik semptomu ise ortopnedir. Kalp yetmezliğinin ek semptomları yorgunluk, egzersiz intoleransı, çarpıntı ve bayılmadır.

“Konjestif kalp yetmezliği” terimi sıklıkla kullanılır ancak hatalıdır. Her kalp yetmezliği hastasında konjesyon semptom ve bulguları olmak zorunda değildir.

Tablo 1. Sistolik Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

İskemik kardiyomiyopati (%60 ile en sık)

Non-iskemik dilate kardiyomiyopati (NIDKMP) (%40 ile ikinci en sık)

İdiyopatik (2/3) (*subakut viral miyokardit*) ve ailesel (1/3) (*titin, laminin*)

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP)

Restriktif kardiyomiyopati

Spesifik kardiyomiyopatiler

Kapak hastalıkları (*yetmezlik ve darlık*)

Hipertansif kalp yetmezliği

Miyokardit / İnflamatuvar (*eozinofilik, giant cell, lenfositik*)

İnfeksiyöz (*Chagas, Lyme, HIV*)

Strese bağlı (*Takotsubo kardiyomiyopati*)

Taşikardiye bağlı (*Supraventriküler, ventriküler atımlar ve taşikardiler, pacing*)

Metabolik nedenler

Endokrinolojik (*tiroid hastalıkları, feokromasitoma, akromegali, diyabet*)

Depo hastalıkları (*hemokromatozis, glikojen depo hastalıkları, Anderson-Fabry*)

Nütrisyonel (*anemi, beriberi, karnitin ve selenyum eksikliği*)

Amiloidozis

Sistemik hastalıklar

Romatolojik (*Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, skleroderma*)

Musküler distrofiler (*Duchenne, Becker, miyotonik distrofi, Friedreich*)

Toksik (*alkol, kokain, kemoterapi, radyoterapi, katekolamin, amfetamin*)

Ağır Metaller (*kurşun, civa, arsenik*)

Peripartum kardiyomiyopati

Tablo 2. Kalp Yetmezliği Sınıflandırmaları

ACC / AHA Sınıflandırması

- Evre A → kalp yetmezliği gelişimi açısından risk altında olan hastalar
- Evre B → kalp yetmezliği semptomu yok, yapısal kalp hastalığı var
- Evre C → kalp yetmezliği semptomu var, yapısal kalp hastalığı var
- Evre D → dirençli son dönem kalp yetmezliği

NYHA Sınıflandırması

- Sınıf 1 → Fiziksel aktivitede kısıtlama yok
- Sınıf 2 → Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama var
- Sınıf 3 → Fiziksel aktivitede ciddi kısıtlama var
- Sınıf 4 → Dinlenimde halinde bile kısıtlama var

Tanısal Testler

Kalp yetmezliğinde hem etyolojiyi aydınlatma olasılığı nedeniyle hem de tedavi monitorizasyonu ve ilaç yan etkilerini belirlemek için rutin biyokimyasal parametrelere bakılmalıdır. Anemi mortaliteyi artırır dolayısıyla tam kan sayımı bakılmalıdır. Böbrek işlevleri özellikle tedavi için önemlidir. Tiroid işlevleri etyoloji hakkında ipuçları verebilir.

Kalp yetmezliği için BNP ve NT-proBNP tanısal ve prognostik öneme sahiptir. Semptomları olan hastaya BNP “kalp yetmezliği tanısı” koydurabilir. Negatif prediktif değeri çok yüksektir (>90%). Diğer bir deyişle ekokardiyografi olmayan durumlarda natriüretik peptidlerin normal sınırlarda olması kalp yetmezliği tanısını büyük olasılıkla dışlar. Natriüretik peptidler ile vücut kütle indeksi negatif koreledir yani obez hastalarda yalancı normal olabilir.

Kalp yetmezliğinin spesifik EKG bulgusu yoktur. Etiyolojiye yönelik EKG bulguları görülebilir. Koroner arter hastalığı, hipertrofi bulguları, dal blokları ve aritmiler önemli ipuçları sağlar. Kalp yetmezliğinde göğüs grafisinin normal olması tanıyı dışlamaz. Bununla birlikte Kerley B çizgisi, pulmoner ödem, plevral effüzyon ve kardiyomegali görülebilir.

Kalp yetmezliğinde en önemli tanısal araç transtorasik ekokardiyografidir (TTE veya kısaca EKO). Kalp yetmezliğinde prognoz, mortalite ve morbidite belirler. EKO’da en önemli parametre ise ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Normal EF %50’nin üzeridir. Kalp yetmezliğinde ise EF %40’ın altındadır. %40 – 50 arası ise gri zon olarak tanımlanır. EKO, kapak hastalıkları ve hipertrofi gibi etyolojiler hakkında da değerli bilgiler sunar.

Tedavi

Kronik kalp yetmezliğinde tedavinin amacı semptomları azaltmak ve sağkalımı artırmaktır.

Anjiyotensin ‘converting’ enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) semptomdan bağımsız olarak kronik kalp yetmezliğinde ilk seçenek tedavidir. 2016 yılından bu yana ise giderek artan çalışmalara bağlı olarak Anjiyotensin reseptör neprilysin inhibitör (ARNİ) ilaçları da bu grup arasında yerini almıştır. Semptomatik iyileşmenin yanı sıra mortalite üzerinde faydası vardır. Bu ilaçların kullanımında böbrek işlevlerine ve hipotansiyona dikkat edilmelidir. Kan üre azotu ve kreatinin değerleri kontrol edilmeli, yükselme durumunda doz azaltılmalı hatta ara verilmelidir. Gebelik, bilateral renal stenoz ve tek böbrek durumunda unilateral renal stenoz durumunda kullanılmamalıdır. Alternatif olarak *hidralazin + isosorbid dinitrat* kombinasyonu kullanılabilir. Bir diğer yan etkileri bradikinin artışına bağlı öksürüktür ve ilaç kesilince düzelir. En önemli yan etkilerden biri anjiyoödemdir. Genellikle tedavi başlandıktan sonraki ilk 2 haftada görülür. Bu risk ARB’ler için de geçerlidir ve mutlak kontraendikasyondur.

Beta blokörler “semptomatik kalp yetmezliği” hastalarında bir diğer ilk seçenek tedavi ajanıdır. NYHA Sınıf 2, 3 ve stabil 4 hastalarda kullanılır. Orta – ciddi pulmoner konjesyonda ve akut dekompanse olgularda kullanımını geciktirilmelidir. PR mesafesi > 240 ms olan, ciddi reaktif havayolu hastalığında, ileri derece bloklarda, periferik hipoperfüzyon ve dinlenme iskemisi yapan periferik arter hastalarında relatif kontraendikedir. Hipotansiyon ve bradikardi yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır.

Aldosteron reseptör antagonistleri (spironolakton ve eplerenon) halihazırda ACEİ/ARB/ARNİ ve beta bloker alan hastalarda aşağıdaki durumlarda endikedir:

- EF < %30 NYHA Sınıf 2
- EF < %35 NYHA Sınıf 3 – 4

- EF < %40 MI sonrası veya diyabetik hasta

Aldosteron reseptör antagonistlerinin hiperkalemi yapıcı etkilerine karşı başlandıktan 2-3. gün, 7. gün ve sonrasında ilk 3 ay aylık ve sonrasında 3 ayda bir renal işlevler kontrol edilmelidir.

Diüretiklerin kalp yetmezliğinde kullanım amacı övolemiyi sağlamak ve semptomları azaltmaktır. Mortaliteyi azalttıklarına dair kanıt yoktur. *Loop diüretikleri*, furosemid, torsemid, bumetanid ve *tiazidler diüretikler* hidroklorotiazid, metolazon, indapamid ve klortalidondur. Oral formları olmakla birlikte gereğinde iv formları da kullanılabilir. Elektrolit bozukluklarına karşı dikkatli olunmalıdır.

Digoksin sodyum – potasyum ATPaz kanalı üzerinden hem pozitif inotropik hem de negatif kronotropik etkilere sahiptir. Kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışı azaltır ancak mortaliteye etkisi yoktur. Toksikite belirtisi yoksa düzeyine rutin bakılmasına gerek yoktur. Digoksin böbrek işlevleri bozuk hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Digoksinin tipik EKG bulguları PR uzaması, QT kısalması, ST depresyonu, T düzleşmesi ve U dalgasının belirginleşmesidir.

Kalp yetmezliğinde kontraktıl disfonksiyona elektriksel disfonksiyon eşlik edebilir. Sağ ve sol ventrikülün eş zamanlı uyarılmasının bozduğu sol dal bloğu sıklıkla görülmektedir. *Elektriksel dissenkroni* olarak tanımlanan bu durum miyokardiyal performansı daha da kötüleştirir. Yapay olarak (artificial) sağ ve sol ventrikülün senkron uyarılması ve sonucunda senkron kasılmasının miyokardiyal performansı artıracığı hipotezi ile uygulanmaya başlanan “*cardiac resynchronisation therapy (CRT)*” özellikle geniş QRS’li ve elektriksel dissenkronili kalp yetmezliği hastalarında mortalite faydası sağlamaktadır.

Kalp yetmezliğinde “mortaliteyi azaltan” tedaviler; ARNI/ACEİ/ARB, beta bloker, aldosteron reseptör blokerleri, ivabradine, SGLT2 inhibitörleri, hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonu ve CRT’dir. Kalp yetmezliği ilerlemesini durduran, asemptomatik durumdan (NYHA 1) semptomatik (NYHA 2-4) hale ilerlemeyi geciktiren / engelleyen tedaviler ACEİ, beta blokerler ve statinlerdir. Bu ve koroner arter hastalığındaki kullanımı dışında statinlerin kalp yetmezliği tedavisinde birincil yeri yoktur. Antiplatelet tedavi (asetilsalisilik asit) kalp yetmezliğinde altta yatan koroner arter hastalığı yoksa faydalı değildir. Hatta prostoglandin üretimini bozarak zararlı bile olabilirler.

Kronik bir hastalık olarak kalp yetmezliği, uygun tedavi edilmeyen olgularda kötü prognoza sahiptir. Öyle ki, prognozu bazı malign hastalıklardan daha kötü olabilmektedir. İskemik kalp yetmezliğinde sistolik işlevlerin geri dönüşü çok zordur. Diğer etyolojilerde bu şans biraz daha yüksektir. Hastaların tanı, tanıya yönelik uygun tedavileri ve izlemleri yaşamsal öneme sahiptir.

Kaynaklar:

1. Ponikowski P, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200.
2. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e161.

MULTİDİSİPLİNER PANEL: ÖRNEKLERLE COVID-19 HASTASI YÖNETİMİ VE İZLEMİ AYAKTAN HASTA İZLEMİ

Öğr. Gör. Dr. Gülçin Telli Dizman

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) asemptomatik infeksiyondan üst solunum yolu infeksiyonu bulguları ile giden hafif hastalık tablosu, alt solunum yolu infeksiyonu, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar varabilen farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalarının yaklaşık %80 kadarında hastalığın hafif seyrettiği ve hastane yatışı gerektirmediği bildirilmiştir. Olası/kesin COVID-19 hastalarının ayrı alanlarda değerlendirilmesi ve basamaklı triyaj sistemi oluşturulması hem infeksiyon kontrolünün sağlanmasını hem de hastaların daha hızlı, güvenli ve sistematik bir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır. Aralık 2019'da Wuhan'da başlayıp tüm dünyaya yayılan COVID-19 hastalığının Türkiye'de ilk kez 11 Mart 2020'de görülmesinin hemen ardından Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde olası/kesin COVID-19 hastaların hızlı ve güvenli olarak değerlendirilmesini sağlayacak triyaj ve poliklinik alanları oluşturulmuştur. Aynı tarihte dünyada pandemi ilan edilmiştir.

Tüm dünyada salgının erken dönemlerinden itibaren olası/kesin COVID-19 hastalarının değerlendirilebileceği ayrı alanlar oluşturulmuştur. Bu alanların kimi tele-tıp sistemi ile koordineli çalışıp telefon değerlendirmesinin ardından gerekirse hasta kabulü yapan, kimisi yalnızca tanıya yönelik COVID-19 gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) için nazofarengal örnekleme yapıldığı test merkezleri şeklinde olan, kimisi de içinde hastaları gözlem altında tutabilmek için sedyelerin olduğu izole hasta odalarından oluşan ve hastaların kan, görüntüleme ve PCR gibi tüm tetkiklerinin yapılabileceği alanlar olarak oluşturulmuştur. Ancak bu alanlarının hepsinin ortak amacı, acil servislerde oluşabilecek yığılmaların önüne geçebilmek ve özellikle bekleme sürecinde COVID-19 hastalığı şüphesi olan ve olmayan hastaların bir arada bulunmasından kaçınılabilecek hastalık bulaşını engellemektir. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi bünyesinde oluşturulan bu poliklinik alanına COVID-19 ilk değerlendirme polikliniği (C1 polikliniği) adı verilmiştir. Poliklinik Ağustos 2020 ortasına kadar 7/24, bu tarih sonrasında sabah 08.00 akşam 20.00 saatleri arasında hizmet vermiştir. Ön triyaj alanları ve poliklinik sorgulamalarında COVID-19 hastalığı ile ilişkili semptomu olan hastalar ve termal kameralarda ateş yüksekliği saptananlar C1 Polikliniğine yönlendirilmektedir. Poliklinik içerisinde; 8 izolasyon odası, 2 örnek alma odası, 1 kan alma odası ve personel dinlenme alanları bulunmaktadır.

COVID-19 hastalığı olası vaka tanımına uyan hastalar poliklinikte değerlendirildikten sonra COVID-19 PCR testi alınmakta; altta yatan hastalıkları ve klinik durumlarına göre ileri tetkikleri planlanmaktadır. Hastaların bir kısmı sonuçlarını beklemek üzere evde izolasyon kuralları anlatıp bu kuralların yazılı olarak anlatıldığı belge imzalatılarak evlerine gönderilmektedir. Bir kısmı ise COVID-19 için ayrılmış servislere yatırılarak takibe alınmaktadır. Hastalar, ileri yaş (>65 yaş), komorbid hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar), genel durum bozukluğu ve solunum sıkıntısı olması durumunda mutlaka kan ve görüntüleme tetkikleri ile birlikte değerlendirilmektedir. Kan tetkikleri olarak; tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin kinaz, kardiyak enzimler, koagülasyon parametreleri, laktat, D-dimer, ferritin görülmekte, görüntüleme olarak direkt akciğer grafileri genellikle tanısal olmadığı için düşük doz toraks tomografisi çekilmektedir.

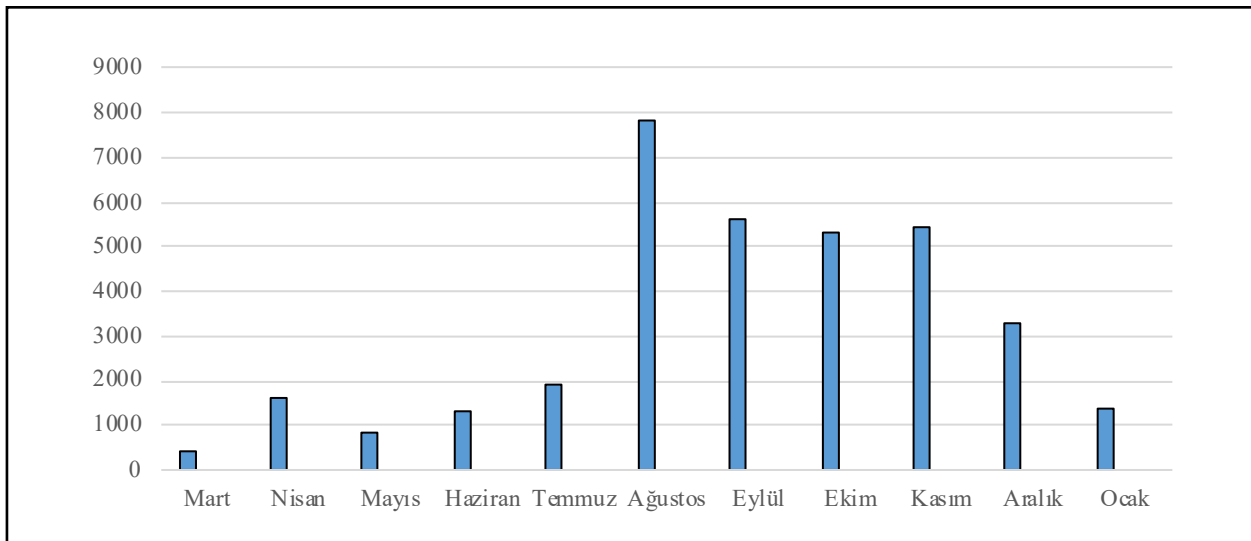
Pandeminin ilk dönemlerinde, test sonucu pozitif çıkan hastalara telefon ile ulaşılarak bilgi verilmiş, ileri tetkikleri yapılmak üzere COVID-19 İlk Değerlendirme (C1) Polikliniği'ne çağırılmışlardır. Kan ve görüntüleme tetkikleri yapılan hastalar sonuçlarına göre yatırılarak izlenmiş veya evde izolasyona gönderilmişlerdir. Akciğer görüntülemesi COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olanlar, kan tetkiklerinde kötü prognostik faktörlerden birine sahip olanlar ve genel durum bozukluğu olanlar yatırılarak izlenmiştir. Kötü prognoz kriterleri olarak; ferritin değerinin 500 ml/ng'dan yüksek olması, lenfosit sayısının 800 μ l'nin altına inmesi, D-dimerin 1 μ g/mL'den büyük olması olarak tanımlanmıştır. Eve gönderilen hastalardan semptomu olmayanlar tedavisiz izlenmiş, semptomları olan hastalara semptomatik tedavi ve hastanemiz COVID-19 tedavi algoritmalarına göre hidrosiklorokin tedavisi verilmiştir. Tedavi öncesi EKG çekilmiş, QT uzması olanlar veya altta yatan ritm bozukluğu olan hastalar yatırılarak takip edilmiştir. Semptomlarda düzelmeme veya kötüleşme olması halinde tekrar başvuruları gerektiği anlatılmıştır. 17 Mart ve 18 Nisan arasındaki ilk bir aylık dönemde polikliniğe kabulü yapılan hastaların %18,6'sı (41 hasta) evde izolasyonda takip edilmiştir. İzlenen hastalar her gün veya gün aşırı bir hekim tarafından telefonla aranılarak sorgulanmış sorgulama sonrası gerekli görülen hastalar tekrar değerlendirmek üzere C1 Polikliniği'ne çağırılmıştır. Bu değerlendirmeye hastalar tanı aldıktan 14 gün sonrasına kadar devam edilmiştir. 14. gün sonunda hastaların kontrol COVID-19 PCR testleri alınmıştır. Bu şekilde takip edilen 41 hastanın 4'ünde hastane yatışı gerektirecek semptomlar gelişmiştir. Ondört hasta (%34,1) başvuruda asemptomatikken, 7 (%50) hastada en az 1 semptom gelişmiş, diğer 7 hasta ise asemptomatik olarak sürecini tamamlamıştır. Ondört (%34,1) hasta tedavisiz izlenmiştir. Pandeminin erken dönemlerinde; genel durum bozukluğu olan, kan tetkiklerinde kötü prognoz göstergelerinden biri olan veya pnömonisi olan her hasta yatırılarak takip edilirken; artan hasta sayıları ve COVID-19 hastalarının takibi için ayrılan servislerin doluluk oranlarındaki artış nedeni ile hasta bazında karar verilmiştir. Takipne ve solunum sıkıntısı olan, akciğer tomografisinde yaygın tutulumu olan hastalar yatırılarak takip edilirken, risk faktörleri, kan tetkiklerinde kötü prognoz ile ilişkilendirilebilecek sonuçlar olması ve hastanın genel durumunu etkileyebilecek diğer faktörler bir arada değerlendirilerek ayaktan takip veya yatış kararı verilmiştir. Özellikle risk faktörü olan hastalara semptom başlangıcından bir hafta kadar sonra solunum semptomlarının kötüleşebileceği bilgisi verilmiş mümkünse pulse-oksimetre temin ederek oksijen saturasyonu takibi yapmaları önerilmiştir. Solunum sıkıntısı, oksijen saturasyonunda düşme, dirençli ateş ve genel durum bozukluğu olması halinde tekrar başvuruları gerektiği anlatılmış, kan tetkiklerinde anormallik olan hastaların bir kısmı da kontrol tetkiklerini göremek amacı ile polikliniğe çağırılmışlardır.

Risk faktörü olmayan, tetkikleri normal asemptomatik hastalar tedavisiz izlenirken altta yatan hastalık ve ileri yaş gibi risk faktörü olan hastalara, semptomatik olan kan tetkiklerinde kötü prognoz kriterlerinden birine sahip olanlara ve erken dönem pnömonisi olanlara destek tedavinin yanı sıra oral antiviral tedavi ve antikoagülan tedavi başlanmıştır. Evden takipli hastalara hidrosiklorokin tedavisi verilmesi uygulamasına olası yan etkileri ve hastalık üzerine olan etkilerinin kanıtlanamaması nedeni ile vazgeçilmiştir. Ateş düşürücü olarak parasetamol ve/veya ibuprofen gibi non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, mide koruyucu olarak H2 reseptör antagonisti ile birlikte verilmiştir. Ayaktan tedavi gören hastalara erken dönemde viral replikasyonu arttırması, oksijen desteği gerektiren nefes darlığı/takipnesi olan hastalarda faydalı olması ve bunun için hastane yatışı gerekmesi nedeni ile kortikosteroidler önerilmemektedir. Antikoagülan tedavi düzenlenirken D-dimer sonuçları, tromboemboli açısından risk faktörleri ve hali hazırda kullanmakta olduğu antikoagülan ilaçlar gözden geçirilerek karar verilmiştir. Rutin antiagregan kullanımı önerilmemekle birlikte daha önce başka bir nedenle antiagregan tedavi alan hastalarda antiagregan tedaviye devam edilmiştir. Genel olarak D-dimer değeri 1 μ g/mL'nin altında olan hastalara profilaksi dozundan, 1 μ g/mL'den yüksek olanlara ise tedavi dozundan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi önerilmiş, öncesinde derin trombositopeni olasılığı kontrol edilmiş

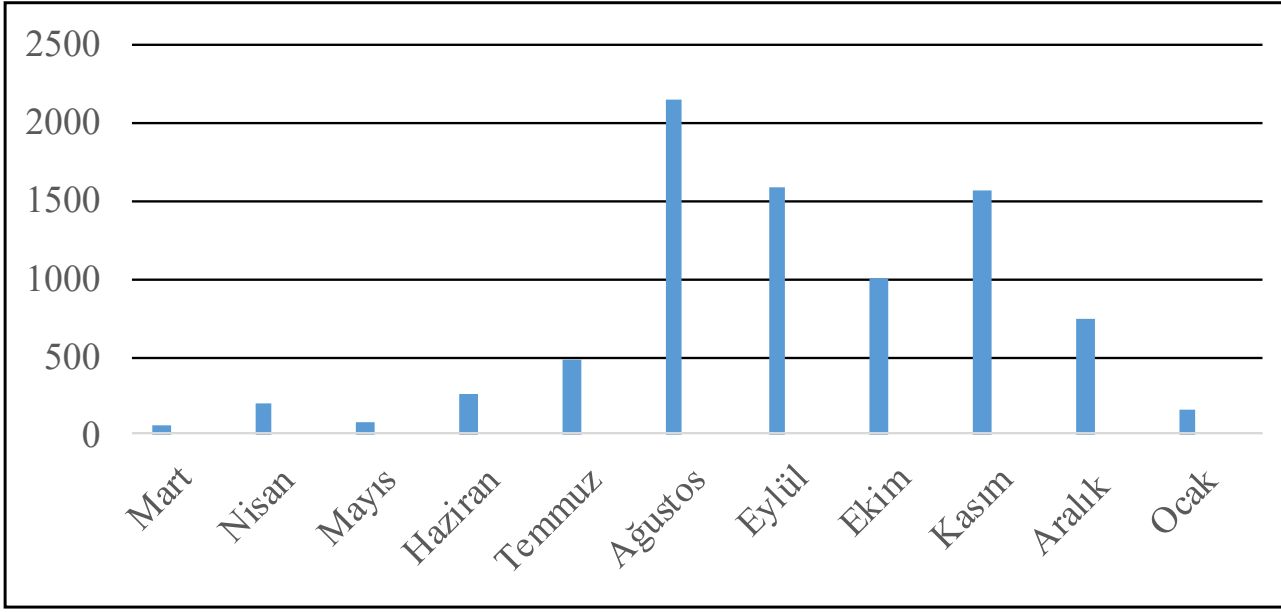
ve hastalar kanama komplikasyonu açısından uyarılmıştır. Ayrıca kullanımı ve uygulaması hakkında da hastalara bilgilendirme yapılmıştır. Oral antiviral tedavi için favipiravir kullanılmaya başlanmıştır. Favipiravir, bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için mevcut olan bir RNA polimeraz inhibitörüdür. İlacın viral klirensi azalttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ayaktan tedavi edilen hastalarda ilk gün günde iki kez 1600 mg yüklemenin ardından günde iki kez 800 mg idame olarak 5 güne tedavi tamamlanmaktadır. Tedavi öncesi bazal karaciğer fonksiyon testleri görülmüştür. En önemli ilaç yan etkilerinden biri karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olup bu yan etki genellikle geri dönüşümlüdür. Bunun yanı sıra hiperürisemi de yan etkiler arasındadır.

COVID-19 semptomları pek çok hastalığın semptomları ile benzdiği için, diğer solunum yolu infeksiyonları (influenza, toplum kökenli pnömoni gibi (TKP), konjestif kalp yetmezliği dahil olmak üzere semptomların diğer olası etiyolojilerini de dikkate almak gerekmektedir. Toplum kökenli bakteriyel pnömoni düşünülen hastalara antibiyoterapi başlanmıştır. Ayrıca seçili hasta grubunda solunum yolu virüs ve bakterilerine yönelik RT-PCR testlerini içeren paneller istenmiştir. COVID-19 hastalarında antibiyotik kullanım ilkelerinin anlatıldığı kılavuzda rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Bakteriyel ko-infeksiyon ile uyumlu görüntüleme ve inflamatuvar belirteçler olması halinde başlanması önerilmektedir. Yirmidört çalışmanın incelendiği bir çalışmada bakteriyel ko-infeksiyon oranı %3,5 olarak tespit edilmişken antibiyoterapi kullanma oranı ise %71,9 olarak bildirilmiştir. C1 Polikliniği'ne 20 Mart 2020-19 Nisan 2020 tarihleri arasında başvuran hastalar incelendiğinde 673 başvuru arasında 198 COVID-19 tanısı konmuş; bu hastaların %10,6'sına antibiyoterapi başlanmıştır. Bakteriyel pnömoni düşünülen hastaların CRP ve PCT sonuçları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.001).

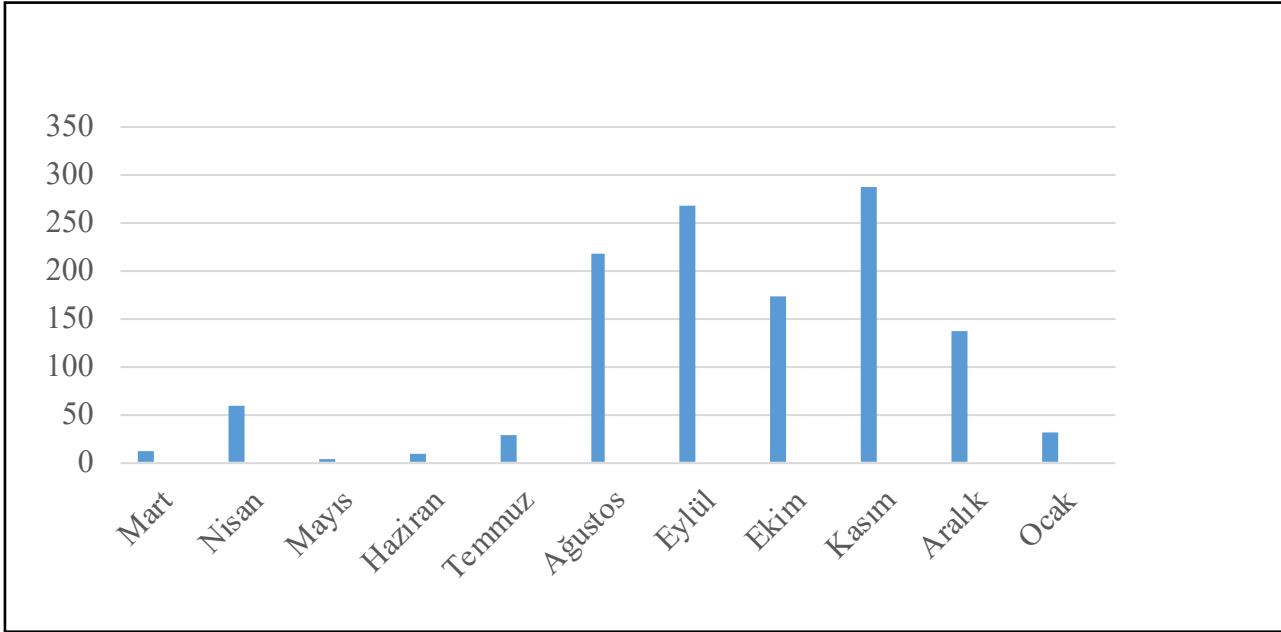
Ayaktan takipli hastaların izolasyon süreleri pandeminin erken dönemlerinde 14 gün olup ilerleyen dönemlerde hastalığı hafif geçirenlerde viral salınımın ve bulaştırıcılığın daha erken sonlanabileceğini gösteren çalışmalara da dayanarak bu süre 10 güne indirilmiştir. Mart 2020- Ocak 2021 C1 Polikliniği'ne toplam başvuru sayısının aylara göre dağılımı Şekil 1'de, COVID-19 PCR pozitif hasta sayısının aylara göre dağılımı Şekil 2'de, COVID-19 PCR pozitif Hacettepe personeli sayısı Şekil 3'te verilmiştir. Hasta sayıları son dönemlerde belirgin azalma gösterse de aşılama sonuçları, varyant suşların ortaya çıkması, toplumdaki kısıtlamaların durumu, salgın dinamiklerini etkileyen en önemli parametreler olacak ve sonuçları ilerleyen dönemde belli olacaktır. Bu nedenle; el hijyeni, sosyal mesafe ve uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımı gibi infeksiyon kontrol önlemlerine dikkat etmeye devam etmek önem arz etmektedir.



Şekil 1. Mart 2020- Ocak 2021 döneminde C1 İlk Değerlendirme Polikliniği'ne başvuran hasta sayısı



Şekil 2. Mart 2020- Ocak 2021 döneminde COVID-19 PCR pozitif hasta sayısı



Şekil 3. Mart 2020- Ocak 2021 döneminde COVID-19 PCR pozitif Hacettepe personeli sayısı

Kaynaklar:

1. Ayaz CM, et al. Out-patient management of patients with COVID-19 on home isolation. *Le Infezioni in Medicina*. 2020;3:351-356.
2. Ivashchenko AA, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 9;ciaa1176. doi: 10.1093/cid/ciaa1176.
3. Cai Q, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020;6:1192-1198.
4. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed on March 17, 2021).

5. Mitjà O, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009.
6. Skipper CP, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:623.
7. Lin C, et al. A Double Triage and Telemedicine Protocol to Optimize Infection Control in an Emergency Department in Taiwan During the COVID-19 Pandemic: Retrospective Feasibility Study. *J Med Internet Res*. 2020;22:e20586.
8. Rapid response infrastructure for pandemic preparedness in a tertiary care hospital: lessons learned from the COVID-19 outbreak in Cologne, Germany, February to March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25:2000531.
9. Peros G, et al. Organizing a COVID-19 triage unit: a Swiss perspective. *Emerg Microb Infect*. 2020;9:1506-1513.
10. Langford BJ, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1622-1629.
11. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497.

HASTANEDE İZLEM

Öğr. Gör. Dr. Oğuz Abdullah Uyaroğlu

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı

SARS-CoV-2 virusunun neden olduğu Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) asemptomatik seyredebileceği gibi akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle ölümlere neden olabilmektedir. Pandeminin ilk dönemlerinde Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'ne başvuran hastaların neredeyse tümü izolasyon kaygısı nedeniyle yatırılmışken daha sonra ki dönemlerde hastalığın seyrinin de daha iyi öğrenilmesi ile yatış endikasyonları oluşturulmaya çalışılmış, yatan hasta izlem protokolleri ile takip ve tedavi planları yapılmaya başlanılmıştır. Bu yazıda, Erişkin Hastanesi COVID-19 servisine yatan bir hasta üzerinden yatan hasta izlemi deneyimlerimiz paylaşılmıştır.

Vaka Sunumu

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH) ve benign prostat hiperplazisi (BPH) tanıları ile takip edilen 81 yaşında erkek hasta, 2-3 gündür devam eden ateş, halsizlik, yorgunluk, iştah kaybı ve yaygın kas ağrısı ile 12.07.2021 tarihinde COVID-19 İlk Değerlendirme (C1) Polikliniği'ne başvurdu. Eşlik eden nefes darlığı, öksürük, balgam, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, koku ve tat alma bozukluğu, ishal gibi COVID-19 semptomları yoktu. COVID-19 pozitifliği bulunan birisiyle temas öyküsü yoktu.

Hastanın genel durumu orta, bilinci açık, koopere, oryanteydi. Vücut sıcaklığı 38,2° C, solunum sayısı 21/dakika ve oda havasında pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu %93 olarak saptandı. Kan basıncı 136/72 mmHg, nabız 100 atım/dakika olan hastanın dil mukozası kuru, turgor tonusu azalmıştı. Solunum sistemi muayenesinde sağ akciğer bazalde kaba rallerinin bulunması dışında fizik muayenesinde ek özellik yoktu. Çekilen postero-anterior akciğer grafisinde sağ üst-orta lobda tabanı plevraya yapışık radyoopasifikasyon, sağ alt lobda infiltrasyon artışı, sol alt lobda noduler görünümde radyoopasifikasyon artışı saptandı. Toraks BT sonucu 'her iki akciğerde alt loblarda birkaç adet buzlu cam dansitesinde alan, bulgular akut infeksiyon lehine değildir, COVID-19 pnömonisi için tipik değildir, COVID-19 pnömonisi ya da diğer patolojilere ait olabilir' şeklinde raporlandı (Şekil 1). Lenfopenisi, D-dimer ve ferritin yüksekliği olmayan hastanın C-reaktif protein (CRP) düzeyinde hafif artış saptandı.

SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan hasta COVID-19 pnömonisi ekarte edilemeyerek COVID-19 servisine yatırıldı. Hastaya Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi ve İnfeksiyon Hastalıkları önerileri doğrultusunda favipiravir tablet (1200 mg yükleme sonrasında 2x600 mg idame) ve tromboemboli profilaksisi için subkutan heparin (3x5000 ünite) başlandı.

Yatışının üçüncü gününde ateşi devam eden hastada takipne gelişti. Oksijen ihtiyacında artış olmadı. Favipiravir tedavisine rağmen ateşi devam eden hasta yeniden infeksiyon odağı açısından değerlendirildi. Fizik muayene de ek odak bulgusu yoktu. Kan ve idrar kültürü alındı. İnfeksiyon hastalıkları tarafından COVID-19 nedenli uzamış ateş olabileceği düşünüldü. Favipiravir tedavisi 5 güne tamamlanıp kesildi ancak ateşi devam eden hastanın dizüri şikayeti gelişmesi ve idrar kültüründe 70.000 cfu/mL genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) negatif *Escherichia coli* üremesi olması nedeniyle hastaya seftriakson (2 gr/g, iv) tedavisi başlandı.

Yatışının onüçüncü gününde hipoksi gelişmesi üzerine (SpO₂ %88'e düştü) bakılan arter kan gazında pH: 7,43, PO₂: 59,6 mmHg, PCO₂: 32,4 mm Hg, cHCO₃ (Standart): 23,0 mmol/L, SO₂: %91,3 (4 lt/dk nasal oksijen desteği al-

tında), laktat: 1,4 mmol/L saptandı. Takipneik (solunum sayısı >28), taşikardik olan, yeni gelişen hipoksi ve hipokarbisi olan hastanın immobil olması ve D-dimer seviyesinde artış olması üzerine pulmoner tromboemboli (PTE) ön tanısı ile dual BT çekildi. BT sonucu ‘ana pulmoner arter, lobar dallarında PTE ile uyumlu dolum defekti saptanmamıştır, DVT ile uyumlu dolum defekti izlenmemiştir, her iki akciğerde yaygın periferik yerleşimli yeni gelişen konsolide alanlar izlenmektedir, hastalık progresyonu açısından anlamlıdır’ şeklinde raporlandı (Şekil 1).

Genel durumu bozulan, oksijen ihtiyacı gelişen, inflamatuvar belirteçlerinde (ferritin, CRP, laktat dehidrogenaz) belirgin artış olan lenfosit sayısı düşen ve akciğer görüntülemesinde hastalık progresyonu gelişen hastaya 1x6 mg intravenöz deksametazon tedavisi başlandı. Günde 3 saat prone pozisyonda yatması sağlandı. Steroid tedavisinin ikinci gününde genel durumunda dramatik bir iyileşme görüldü; oksijen ihtiyacı geriledi, takipnesi düzeldi, inflamatuvar belirteçlerinde belirgin düşüş görüldü. Tedavinin üçüncü gününde oksijen ihtiyacı kalmadı. Oksijensiz arter kan gazında pH: 7,431, PCO₂: 35,5 mmHg, PO₂: 64,7 mmHg, SO₂: % 92,9, cHCO₃ (Standart): 24,2 mmol/L, laktat: 1,9 mmol/L olarak sonuçlandı. Hasta, deksametazon 6 mg/gün tedavisinin 10 güne tamamlanması ve profilaktik enoksaparin önerileri ile taburcu edildi.

Taburcu olduktan üç hafta sonra (21. gün) COVID-19 izlem polikliniğinde değerlendirilen hastanın genel durumu iyi, inflamatuvar belirteçleri gerilemiş, akciğer grafisinde belirgin iyileşme olduğu görüldü.

Taburculuktan sonra üçüncü ayında ki kontrolünde yeni gelişen efor dispnesi tarifleyen hastanın bakılan tetkiklerinde D-dimer 1,03 (0-0,5) saptanması üzerine çekilen PTE protokollü Toraks BT’de PTE veya DVT saptanmadı. Toraks BT’de bilateral bronş duvarları normalden kalın, az miktarda birkaç çizgisel atelektazi, her iki akciğerde özellikle bazal ve periferik alanlarda yoğunluk gösteren fibrotik değişiklikler ve retiküler buzlu cam opasiteleri bilateral apikal fibrotik değişiklikler saptandı. Bu bulgular COVID-19 pnömoni sekeli ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 1). Hasta **Göğüs** Hastalıkları poliklinik kontrolü önerileri ile takipten çıkarıldı.

Tartışma

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi COVID-19 servislerinde yatan hasta izleminde pandeminin en başından beri Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan ve aralıklarla güncellenen COVID-19 Rehberi önerileri göz önüne alınmıştır (2). Pandeminin ilerleyen dönemlerinde artan tecrübelerimiz ile birlikte tüm servislerimizde yatan hasta izlemini kolaylaştırmak ve standardizasyon sağlamak amacıyla Genel Dahiliye, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bilim dallarımız tarafından ‘‘Hacettepe Hastaneleri Erişkin COVID-19 servislerinde yatan hasta yönetimi’’ adı ile elektronik bir kitapçık oluşturularak hastane otomasyon sistemine yüklenmiştir (3).

İlk dönemlerde tüm hastalar tek kişilik odalarda yatırılmaya çalışıldı ise de pandeminin ilerleyen dönemlerinde yatak ve servis sıkıntısı nedeniyle iki kişilik odalarda yatırılmıştır. Damlacık ve izolasyon önlemleri doğrultusunda iki PCR pozitif hasta yan yana yatırılırken PCR sonucu henüz çıkmamış veya negatif olan hastalar tek kişilik odalarda takip edilmiştir. Tüm hasta odalarına kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile girilmiş ve hasta odasında iken hastalarında maske takması sağlanmıştır. Servislere sorumlu konsultan tarafından günlük ziyaret yapılmış ve hastaların tedavi ve taburculuk planları çizilmiştir.

Hastamız hafif-orta derecede COVID-19 pnömonisi nedeniyle yatırılan ancak takiplerinde belirgin progresyon gösteren bir hastadır. Hastanın ileri yaşı, HT ve KAH tanılarının bulunması tanımlanmış risk faktörleri olup hastalık progresyonunu açıklayan kanıtlanmış risk faktörleridir (4). Hastaya yattığı dönemde Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberinde de önerilen Favipravir ve profilaktik antikoagülasyon tedavisi verildi. Ancak hasta

tedaviden fayda görmedi. Takiplerinde oksijen ihtiyacı gelişen hastaya 6 mg/gün deksametazon tedavisi başlandı. İngiltere’de yapılan randomize kontrollü RECOVERY çalışmasında oksijen ihtiyacı gelişen COVID- 19 pnömonili hastalarda 10 gün veya taburculuğa kadar (hangi süre daha kısa ise) düşük doz intravenöz deksametazon (6 mg/gün) kullanıldığında mortalitede %35, mekanik ventilasyon ihtiyacında %20 azalma olduğu bildirilmiştir. Toplam 2104 deksametazon kullanılan ve 4321 standart tedavi alan hasta randomize edilmiş, 28 günlük mortalite oksijen ihtiyacı olan grupta (noninvasiv, invaziv mekanik ventilasyon, ECMO ihtiyacı olan) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (5). Biz de favipiravir tedavisine rağmen ateşi düşmeyen ve takiplerinde oksijen ihtiyacı gelişen hastaya deksametazon tedavisi başladık ve hastada belirgin iyileşme sağladık.

Pandeminin ilk dönemlerinde Sağlık Bakanlığı rehberinde de antikoagülasyon ile ilgili bir öneri bulunmayıp, artan tecrübeler ve yayınlar COVID-19’un tromboembolik olayları tetiklediğini ve hastaların bir kısmının pulmoner tromboemboli (PTE) nedeniyle kaybedildiğini ortaya koymuş ve yatan hastalarda tromboemboli profilaksisi önerilmiştir (6). Biz de Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi’nde COVID-19 servislerine yatan tüm hastalara yattığı süre boyunca kontrendikasyon yok ise profilaktik antikoagülasyon tedavisi verdik. Yapılan çalışmalar hastalarda taburculuk sonrası da tromboembolik olaylar geliştiğini ve hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak profilaktik antikoagülasyon tedavisine devam edilmesi gerektiğini bildirilmiştir (7). Bu nedenle, hastaları risk faktörlerini gözönüne alarak taburculuk sonrası kontrol muayanesine kadar profilaktik antikoagülasyon tedavisi ile taburcu ettik.

Hasta COVID-19 İzlem polikliniğine randevu verilerek taburcu edildi. Pandeminin ilk dönemlerinde COVID-19 hastalarının taburculuk sonrası takip planları ve gerekliliği ile ilgili literatürde net veriler yoktu. Artan bilgi ve deneyimlerimiz sonucu taburculuk sonrası da hasta izlemi yapmamız gerektiği düşüncesi ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından COVID-19 tanısı ile taburcu edilen hastaların takibi amacıyla yeni bir izlem polikliniği açılması planlandı. ‘COVID-19 İzlem Polikliniği’ adı ile faaliyete geçirilen bu poliklinik resmi olarak 2 Mayıs 2020 itibariyle hizmete başladı. Bu poliklinik sadece Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi’nde COVID-19 servislerinde olası/kesin COVID-19 tanısıyla yatırılarak izlenmiş ve taburcu edilen hastaların, taburcu olduktan sonra ayaktan takiplerini ve gerekli tetkiklerini yapmak amacıyla açılmış olup Genel Dahiliye Bilim Dalı tarafından yürütülmektedir.

COVID-19 İzlem Polikliniğinde hastaların muayeneleri İnfeksiyon Kontrol Komitesi’nin önerileri doğrultusunda izole odalarda, uygun izolasyon önlemleri ve uygun KKE kullanılarak yapılmaktadır. İlk COVID-19 İzlem poliklinik görüşmesinde hastaların tüm öyküsü tekrar alınır ve şikâyetleri tekrar sorgulanır. Kullandığı ilaçlar, kronik hastalıklarının öyküsü alınarak, dahili hastalıkların kontrolü ve takibi de sağlanır. Tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, akut faz reaktanları, fibrinojen, koagülasyon paneli, ferritini de içerecek şekilde ayrıntılı laboratuvar tetkikleri tekrarlanır. Bu yaklaşım literatürde de bildirildiği gibi hastalar iyileşmiş olsa da ateş, öksürük, boğaz ağrısı, bitkinlik, kas ağrıları, ilerleyen lenfopeni ya nötrofil taburculuktan hemen sonra tekrarlayabileceği ya da sebat edebileceği verileri üzerine kurgulanmıştır. Ayrıca, COVID-19 pandemisi nedeniyle kronik hastalıkların yönetimi her aşamada sekteye uğramaktadır. Hastalarda bunun önüne geçilmesi için hastanın bilinen bir dâhili hastalığı var ya da servis yatışı sırasında tanı konulmuş ise, ona yönelik takip parametreleri de istenmektedir. Örneğin; diyabet hastalarında açlık glukozu, lipid parametreleri, ayrıntılı idrar ve böbrek fonksiyon testleri parametrelerinin istenmesi buna bir örnek teşkil etmektedir.

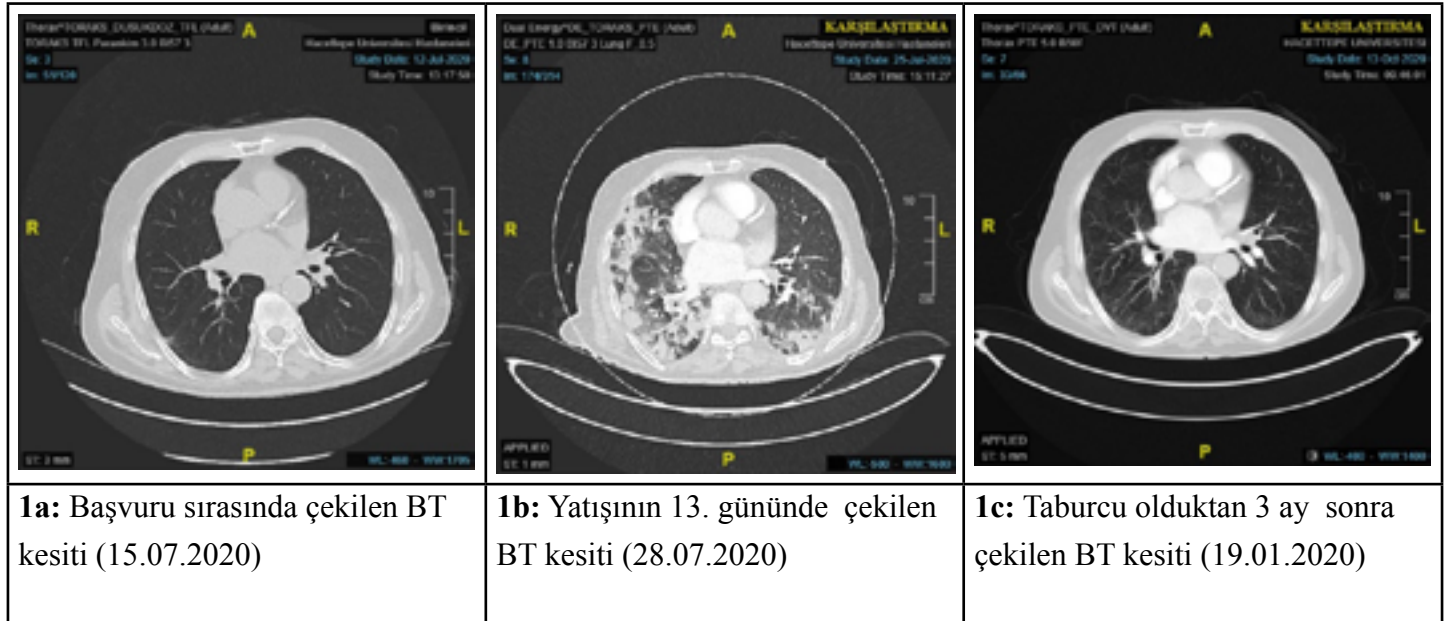
Hastanın her izlem poliklinik başvurusunda ayrıntılı akciğer muayenesi, direkt grafi ya da düşük doz BT

ile radyolojik değerlendirilmesi yapılmaktadır. Bilindiği üzere, COVID-19 pnömonisinde rezidüel lezyonlar nadir olmamakla birlikte bireysel ve hastalık şiddetiyle ilgili faktörlerden etkilenebilir ve çok değişken karakterlerde olabilirler. COVID-19 İzlem Polikliniği'nde fizik muayene bulguları ve radyolojik düzelme takip edilmekte, hastanın iyileşmesinin tatminkar olmadığı ya da solunum sistemi belirtilerinde artış gözleendiği durumlarda uygun tetkikler istenmektedir. Bu hastalarda özellikle tromboembolik olaylar daha sık görülebileceğinden, düşmeyen ya da anlamlı şekilde artış gösteren D-dimer ve solunum yolu bulguları varlığında PTE protokollü BT istenmekte ve hasta yakın takibe alınmaktadır. D-dimer düzeyi, kritik hastalık, tromboz, akut böbrek hasarı ve tüm nedenli mortalite hızında artış ile ilişkilendirilmiştir (8). Pulmoner tromboemboli saptanan hastalar, tedavi dozunda anti-koagüle edilmekte ve Göğüs Hastalıkları Poliklinikleri'ne yönlendirilmektedir. Geriatrik hastaların prealbumin, albümin değerleri ve hastaların kilo, iştah, kırılgnalık durumları değerlendirilmekte, geriatrik sendromlar ve mal-nütrisyon açısından izlem ve tedavi gerektiren hastalar ilgili polikliniğe yönlendirilmektedir.

Hastamızın ilk muayenesinde şikayetleri tama yakın gerilemiş olmakla birlikte 3 ay sonra kontrol muayenesinde hafif dispnesi mevcuttu. D-dimer yüksekliği üzerine çekilen PTE protokollü BT sinde COVID-19 pnömoni sekeli ile ilişkili akciğer fibrozisi saptanmış olup hasta takip açısından Göğüs Hastalıkları Bölümüne yönlendirilmiştir.

Sonuç

Bu hasta, yüksek mortalite ve morbidite riskine sahip olmasına rağmen, hem yatışı hem de taburculuk sonrasında izlem polikliniğinde başarılı bir şekilde yönetilmiş, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde COVID-19 tanılı bir hastanın izleminin değerlendirilmesi açısından örnek teşkil edecek bir hastadır. Ayrıca literatürde yeni yeni tanımlanan post-COVID-19 akciğer fibrozisi tanısı alan hastalardan biri olması yönüyle de sunulmaya layık görülmüştür.



Şekil 1. Hastanın izlemi sırasında çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri

Kaynaklar:

1. Wang W, et al. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92:441-447.
2. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi, Genel Bilgiler Epidemiyoloji ve Tanı. 29 Haziran 2020. Erişim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf
3. Haberal G, et al. COVID-19 Servisleri Organizasyonu ve Yatan COVID-19 Hastası. COVI-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). Hacettepe İç Hastalıkları Derneği Yayınları: 6. Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, Ankara, 2021. e-ISBN: 978-975-97501-6-9.
4. People at Increased Risk And Other People Who Need to Take Extra Precautions. Updated Aug, 10, 2020. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
5. Horby P, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
6. Liao, et al. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* 2020;24:1-5.
7. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions [<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>]
8. Zhang L, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859.
9. Alhiyari MA, et al. Post COVID-19 fibrosis, an emerging complication of SARS-CoV-2 infection. *IDCases* vol. 23 e01041. 31 Dec. 2020, doi:10.1016/j.idcr.2020.e01041

YOĞUN BAKIM

Dr. Öğr. Üye. Burçin Halaçlı

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

COVID-19 hastalarında semptomların başlamasından itibaren ortanca hastaneye başvuru süresi 5 gün iken, yoğun bakım ihtiyacının ortaya çıkması ortanca 7-12 günü bulmaktadır. Kritik COVID-19 hastalarında yoğun bakım gerekliliği kurumdan kuruma ve ülkeden ülkeye değişmekle birlikte yaklaşık %5 ile %32 arasındadır. Ciddi akut solunum yolu infeksiyonu ile seyreden vakaların yaklaşık %60-70'i pnömoni ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) şeklinde görülebilir. COVID-19'a bağlı gelişen "sitokin fırtınası" kritik hastalık sürecinde pulmoner yetmezlik dışında başka organ yetmezlikleri de gelişebilir. Buna bağlı sıklıkla yoğun bakım ihtiyacı gelişmektedir. O nedenle yoğun bakımda izlenen kritik COVID-19 hastalarında solunum desteği dışında sıklıkla immünmodulator ve diğer destek tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Yoğun bakım yatış kriterleri aşağıdaki durumları kapsar:

- Dispne ve solunum distresi olması
- Solunum sayısı ≥ 30 /dakika olması
- $PaO_2/FiO_2 < 300$ olması
- Oksijen ihtiyacında izlemde artış olması
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg olması
- Klinik kötüleşme ile birlikte akciğer grafisi veya tomografide bilateral infiltrasyonlar veya multi-lober tutulum olan veya önceki görüntülemesine göre infiltrasyonlarında artış olması
- Taşikardi, konfüzyon, cilt perfüzyon bozukluğu, kapiller geri doluş zamanı > 2 saniye, oligüri gelişmesi
- Dehidratasyon ile açıklanamayan hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, olağan sistolik kan basıncından > 40 mmHg düşüş, ortalama arter basıncı < 65 mmHg) gelişen ve vazopressör ihtiyacı olması
- Laktat > 4 mmol/L olması
- SOFA skoru ≥ 2 olması
- Kardiyak enzim (troponin) yüksekliği ve ciddi aritmi varlığı
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve hastanın immünsüpresyonunun olması

COVID-19'a bağlı gelişen solunum yetmezliğinin ve ARDS'nin diğer etkenlere bağlı gelişen solunum yetmezliklerinden farklı olduğu düşünölmektedir. Bu hastalarda sıklıkla pulmoner perfüzyon bozukluğu olmaktadır. ARDS'de ventilasyon perfüzyon dengesinin korunması için koruyucu mekanizmalardan biri hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondur. COVID-19 hastalarında ise özellikle endotelial etkilenme nedeniyle bu mekanizma bozulmuŐtur. Endotelial hasar mikro veya makrotrombüs gelişimini arttırarak perfüzyonu bozar ve ölü boşluk ventilasyonunun artmasına yol açar. Sonuçta hipoksi belirgin hale gelir. COVID-19'a bağlı gelişen ARDS hastaları için tanımlanmış iki ana fenotip vardır. L fenotip olarak adlandırılan tipinde kompliansın yüksek olduğu, ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) cevabının düşük olduğu ve buzlu cam dansitesinin sık olduğu gösterilmişken, H fenotipinde kompliansın düşük olduğu, PEEP cevabının iyi olduğu ve bilateral difüz alveolar ödemin göröldüğu anlaşılmıŐtır ve klasik ARDS'ye bu açıdan benzerlik gösterir.

İlk olarak düşük akımlı (<15 L/dk) nazal kanül, yüz maskesi, geri solumasız rezervuarlı maske (GSRM) oksijen tedavi sistemleri tercih edilmelidir. Ventüri maske, difüzör maske (oxymask) gibi oksijen tedavi araçları damlacık salınımını artırdığı ve bulaş riskini artırdığı için tercih edilmemelidir. Nazal kanül ile 2-6 L/dakika, yüz maskesi ile 5-8 L/dakika O₂ tedavisi uygulanır. Oksijen ihtiyacı nazal kanül ile > 6/L dakika veya yüz maskesi ile >8 L/dakika olan hastalarda GSRM ile ≥ 10 L/dakika O₂ uygulanır. GSRM ile oksijen fraksiyonu (FiO₂) > 0,60 uygulanabilir ancak > 6 saat O₂ uygulamada oksijen toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır. İki saatten uzun süre solunan FiO₂ >0,60 ise yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) veya mekanik ventilasyon (MV) düşünülmelidir. Hedef SpO₂ >0,90-0,92 (KOAHA hastalarında veya orta-ağır ARDS'de >0,88; gebelerde >0,95) olmalıdır. Gebeler dışında SpO₂ >0,94-0,96'dan kaçınılmalıdır. HFNO ile 60 L/dk'ya kadar varan yüksek akım ile değişik FiO₂ düzeyleri uygulanabilir ve FiO₂, toksisite gelişmemesi için 0,60'dan daha düşük değerlere çekilebilir. COVID-19 hastalarında akciğer kompliansı çok düşük olmadan da derin hipoksemi görülebildiğinden HFNO uygulaması artmıştır. Bu uygulama noninvazif MV (NİV) göre daha konforludur ve yaklaşık 4 cmH₂O'ya kadar PEEP de sağlanmış olur. Ancak NİV kadar solunum iş yükünü azaltmaz. Klinikte artmış dispne, solunum derinliği ve solunum sayısı ile karakterize solunum iş yükünün arttığı durumlarda NİV veya invaziv MV geciktirilmemelidir. Mekanik ventilasyonun geciktirilmesi, akciğer hasarını artırabilir. Ventilasyon perfüzyon uyumunu artırması nedeniyle yüzüstü (pron) pozisyon uyanık veya entübe iken sıklıkla uygulanmaktadır. Pron pozisyon ile birlikte kalbin ve mediasteninin yer çekimi baskısı ortadan kalkar, abdominal organların akciğere basıncı azalır ve anterior göğüs duvarının hareketinin kısıtlanması ile akciğerlerin kompliansının daha homojen hale gelmesine yardımcı bulunur.

Sitokin fırtınasına bağlı gelişen kontrolsüz immün cevabın yönetilmesi için çok sayıda ilaç denenmesine rağmen şu ana kadar randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmış iki ilaç vardır. Bir tanesi bir çeşit steroid olan deksametazondur. Sadece oksijen ihtiyacı olan, hastalık sürecinin ilk 7 gününden sonra olan hastalarda deksametazonun 6 mg dozunda ve 10 gün süreyle kullanılması önerilmektedir ve 28 günlük mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz tedavilerin mortalite üzerine olumsuz sonuçları da gösterilmiştir. Mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilen diğer ajan ise tosilizumabtır. Bir çeşit IL-6 reseptör blokörü olan tosilizumab hakkında çok sayıda gözlemsel çalışmada da olumlu sonuçlar alınmıştır.

Yoğun bakımdan çıkış kriterleri:

- Solunum yetmezliği klinik bulguları olmamalıdır.
- Tercihen <4 L/dk nazal oksijen tedavisi ile SpO₂ >0,92 olmalıdır (kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi kronik akciğer hastaları için bu şart aranmaz).
- Hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamalıdır.
- Ekstübasyon üzerinden en az 48 saat geçmiş olmalıdır.
- Vazopressör ihtiyacı olmamalı, hemodinamik yönden stabil olmalıdır.
- Yakın takip ve monitorize edilmesi gereken elektrolit bozukluğu olmamalıdır.

COVID-19 hastalarının yoğun bakım sonrası fiziksel fonksiyon, beslenme durumu, bilişsel fonksiyon, yaşam kalitesi ve mental sağlık açısından takip edilmesi kısa ve uzun dönem sonuçlar açısından önemlidir.

Kaynaklar:

1. Colbenson GA, et al. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management. *Breathe* (Sheff). 2019;15:98-101.

2. Halacli B, et al. Critically-ill COVID-19 patient. Turk J Med Sci. 2020;50(SI-1):585-591.
3. Jin YH, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Medical Research. 2020;7:4.
4. Matthay MA, et al. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. Lancet Respir Med. 2020;8:433-434.
5. Phua J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020;8:506-517.
6. Qiu H, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. Intens Care Medic. 2020;46:576-578.
7. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anest- hesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients (published online ahead of print, 2020 Feb 12). Can J Anaesth. 2020;67:568–576.
8. Hajjar LA, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. Ann Intensive Care. 2021;11:36.

TABURCULUK SONRASI İZLEM

Uzm. Dr. Oğuz Karcıoğlu

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

2020 yılının başında gündemimize giren şiddetli akut solunum yetmezliği Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) ve neden olduğu yeni koronavirus hastalığı (COVID-19), tüm dünyayı etkisi altına alması, milyonlarca vaka ve ölüme neden olması, ülkelerin sağlık sistemleri ve ekonomilerine etkileriyle modern çağın en önemli olaylarından biri haline gelmiştir. 12 Şubat 2021 itibariyle 110 milyonun üzerinde kişi infekte olmuşken, 2 milyonun üzerinde insan da kaybedilmiştir (1). Her ne kadar hastaların büyük bölümü hafif ve geçici semptomlarla atlatsa da; yaklaşık %10'luk kısmında semptomların daha uzun sürdüğü tahmin edilmektedir (2). COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzun süre devam eden semptomlar konusunda hem kişisel tecrübelerimiz hem de giderek artan yayınlar nedeniyle fikir sahibi olmaya başlasak bile; hastaların kontrole çağırılıp çağırılmayacağı, ne sıklıkla çağırılacağı, kontrollerde yapılması gerekenler konusunda standardize öneriler ne yazık ki henüz oluşturulamamıştır. Bu konuda net önerilerin halen oluşturulamamasının nedeni salgın hızının yeterince azalmaması ve sağlık iş gücünü büyük bölümünün akut enfeksiyonla mücadele etmeye devam etmesi gibi görünüyor. Ancak hastalığın uzun dönem etkileri ve belki de sekelleri “yapılacaklar listemizi” şimdiden doldurmaya başladı.

Akut COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen hastalarda taburculuk sonrası yapılması gerekenler konusunda henüz bir konsensus oluşmamış olsa da özellikle belli hastaların takip edilmesi gerekliliği de tartışılmaz bir gerçektir. Taburculuk sonrası takibin nedenleri:

Hastalığı öğrenmek: Tüm dünyanın ilk defa tecrübe ettiği ve uzun dönemdeki etkileri bilinmeyen hastalığın uzayan semptomları ve varsa sekellerinin tanımlanması ve ülkelerin sağlık sistemlerinin yönlendirilmesi

Komplikasyonların yönetimi: Pulmoner, kardiyovasküler, tromboembolik, nörolojik vb. komplikasyonlar gelişen hastaların tedavilerinin ve takiplerinin yapılması

Uzamış semptomların tedavisi: Uzamış semptomlardan hangi hastaların etkilendiğinin, semptom sürelerinin, risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavilerinin planlanması

Tüm bunlar göz önüne alındığında cevap bekleyen sorular şöyle sıralanabilir.

- Uzun dönem semptomlar nelerdir?
- Hangi sistemleri etkiler?
- Hangi hastalarda görülür?
- Nasıl yönetilmelidir?
- Komplikasyonların yönetimi nasıl olmalıdır?
- COVID-19 enfeksiyonu sonrası izlem nasıl ve ne sıklıkla olmalıdır?
- COVID-19 enfeksiyonu sonrası kontrollerde hangi değerlendirmeler yapılmamıştır?

Uzamış Semptomların Tanımlanması ve Tedavisi

Semptomatik COVID-19 geçiren hastalarda en sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı, ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, myalji, baş ağrısı, ishal, tat ve koku kaybı olarak sıralanabilir (3). Hastalığın iyileşme süresi başlangıçtaki hastalığın ağırlığı, hastaların yaşı ve eşlik eden hastalıklarına göre değişmektedir.

Özellikle hastalığı hafif geçirenler olmak üzere hastaların büyük bölümünde semptomlar 2-4 haftada ortadan kaybolursa da bir grup hasta 2-3 ay hatta daha uzun süreler semptomatik olabilmektedir (2, 4). Bu nedenle akut hastalık dönemi, uzun dönem semptomları ve kronik hastalığı tanımlamak üzere yeni tanımlamalar yapma ihtiyacı doğmuştur. King's College London tarafından geliştirilen ve desteklenen, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve İsveç'te yaklaşık 4 milyon kişi tarafından kullanılan "COVID Symptom Study" telefon uygulaması verilerine göre hastaların akut semptomlarının süresi ve kendilerini izole edebildikleri süreler dikkate alınarak "Akut COVID-19 Dönemi" ilk 4 hafta olarak tanımlanmıştır. National Institute of Health Care and Excellence (NICE) rehberinde yer almıştır. Rehberde "akut COVID-19 dönemi" ilk 4 hafta olarak tanımlanmıştır. Rehberde 4-12 haftalar "Ongoing Symptomatic COVID-19" olarak isimlendirilmiş, 12 haftadan daha uzun süre devam eden ve başka nedenle açıklanmayan semptomlar ise "Post-COVID-19 Sendromu" olarak tanımlanmıştır (5). Ayrıca ilk 4 haftadan sonraki tüm periyodu tanımlayan "Long COVID" ayrı bir terminoloji de önerilmiştir (5). Bir başka yazıda ise NICE kılavuzundaki önerilerin yeterli dayanağının olmadığı ve karışık olduğu vurgulanarak; "akut COVID" için ilk 4 hafta, "long COVID" için > 4 hafta kullanılması önerilmiştir (6). Amerika Enfeksiyon Derneği (IDSA) kılavuzunda "Long COVID", "Post-COVID Syndrome", ve "Post-acute COVID-19 Syndrome" terimlerinin literatürde aynı anlamda kullanıldığı belirtilmiş ve "Post-acute COVID-19 Syndrome" ifadesinin kullanılması önerilmiştir, ancak bu tanımlamalar için net bir zaman dilimi belirtilmemiştir. British Medical Journal'da yayınlanan birinci basamakta Post-COVID izlemi önerilerinde ise "Long COVID" 3 haftadan fazla süre semptomatik olan hastalar olarak tanımlanmıştır(4). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 9 Şubat 2021 de yayınladığı vaka takip formunda ise uzamış semptomlar için "Post-COVID-19" terimi kullanılmış, hastaların ilk vizite taburculuktan sonraki 4-8 haftalarda gelmesi ve sonraki dönemde 3 aylık periyotlarla kontrole çağırılması önerilmiştir (7).

Uzun dönem semptomlarla ilgili literatürde tüm organ ve sistemleri ilgilendiren onlarca semptomdan bahsedilse de en sık görülen semptomlar halsizlik, dispne, öksürük, artralji, myalji göğüs ağrısı, tat ve koku kaybı, baş ağrısı olarak sıralanabilir (2, 8-10).

2021 Ocak ayında Lancet'te yayınlanan bir makalede COVID-19 geçiren hastaların 6 ay sonraki semptom ve bulguları incelenmiştir. 1733 hasta akut hastalık döneminde oksijen gereksinimi olmayanlar, nazal oksijen alanlar ve daha fazla oksijen ihtiyacı olanlar (yüksek akımlı oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon, entübasyon) olarak üçe ayrılmış, hastaların %76'sı en az bir semptom belirttiği ve en sık görülen semptomların halsizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve uyku bozuklukları olduğu ve bu semptomların akut dönemde daha ağır olan hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) normalin alt sınırının (LLN) altında kalmış yine %30'unda ise difüzyon kapasitesinin bozulduğu görülmüştür. Tüm hastaların yaklaşık yarısında bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) herhangi bir anormal bulgu saptanmıştır. 6DYM ve difüzyon testi sonuçları başlangıçta daha ağır olanlarda daha kötü iken; BT bulguları benzer bulunmuştur (11).

Fransa'dan bir başka çalışmada ise 150 hastanın 30. gün ve 60.günde semptom sorgulaması yapılmış hastaların sırasıyla %68 ve %66'sı en az bir semptom bildirirken; en sık görülen en semptom anosmi olarak raporlanmıştır. Başlangıç bulguları ağır olan hastalarda kalıcı semptomların daha fazla olduğu saptanmıştır (12).

Avusturya'da yapılan bir başka çalışmada hastaneye yatarak (%75- %22'si yoğun bakım) veya ayaktan COVID-19 tedavisi alan 145 hasta 60. gün ve 100. günde kontrole çağırılmış, her iki vizitte de ekokardiyografi, pletismografi ve toraks BT'yi de içeren kapsamlı laboratuvar ve görüntüleme tetkilerinin yanı sıra semptom sor-

gulaması yapılmış. 100. günde hastaların hastaların %41'i halen semptom belirtirken en sık görülen semptom dispne (%63) imiş. Hastaların %63'ünün toraks BT'sinde fibrosiz dışı bulgular saptanırken en çok etkilenen solunum fonksiyon testi (%21) difüzyon testi olarak saptanmış. Kardiyolojik değerlendirmelerde ise majör bulgular saptanmamış. Her ne kadar 100 gün sonunda halen semptomatik olan hastalar olsa da takiplerde şikayetlerin azaldığı görülmüş (13).

Ocak 2021'de yayınlanan ve İtalya'da yürütülmüş bir başka çalışmada ise hastalığın akut dönemini orta ve ağır geçirmiş 277 hasta hastalığın başlangıcından 10-14 hafta sonra değerlendirilmiş ve Post-COVID-19 Sendromu (PCS) araştırılmıştır. PCS en az ilişkili bir semptom varlığı ve/veya spirometride bozulma veya akciğer grafisinde anormallik olarak tanımlanmış. 141 hastada PCS saptanırken, semptomlar genellikle hafif olduğu saptanmıştır. 25 (%9,3) hastada spirometrik bozulma, 51 (%18,9) hastada anormal radyolojik bulgular saptanmıştır (14).

Taburculuk sonrası kontrollerde yapılması gerekenler konusunda NICE rehberinde ilk değerlendirmenin birinci basamak sağlık merkezlerinde yapılması ve gerekli hallerde ikinci basamak sağlık merkezlerine yönlendirilmesi önerilmiştir. Kontrollerde, hastaların bütüncül ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımla değerlendirilmesi, eski ve devam eden semptomların sorgulanması, semptomların süre ve şiddetlerinin gözden geçirilmesi, ek hastalıklarının kaydedilmesi önerilmiştir. Tüm hastalara tam kan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, C-reaktif protein (CRP), tiroid fonksiyon testleri, ferritin, beyin natriüretik peptid bakılması, akut hastalıktan 12 hafta sonra şikayetler devam ediyorsa akciğer grafisi görülmesi ve eğer mümkünse uygun bir egzersiz testi (Örn., bir dakika oturup kalma testi) yapılması önerilmiştir.

Greenhalgh ve arkadaşları 3 haftadan uzun süren semptomları olan hastaların tansiyon, ateş, nabız, saturasyon ölçümünü içeren ilk değerlendirmeden sonra rutin olarak değil ancak gerekli olması halinde tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, CRP ve D-dimer testlerini içeren laboratuvar incelemesi yapılmasını önermişlerdir. Hastaların semptomlarının öz yönetimi ve pulmoner rehabilitasyon konusunda eğitilmesi önerirken; nefes darlığı olan hastalar için evde pulse oksimetre ile saturasyon takibinin akılcı bir yaklaşım olabileceğini önermişlerdir(4).

Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Amerikan Toraks Derneği'nin ortaklaşa yayınladığı taburculuk sonrası rehabilitasyon rehberinde, taburculuk sonrası 6-8 haftalarda hastaların solunum fonksiyonlarının ve egzersiz kapasitelerinin değerlendirilmesi, gereken hastalara pulmoner rehabilitasyon, kas gücü egzersizleri, beslenme desteği konusunda destek sağlanması önerilmiştir (15). DSÖ ise ilki taburculuktan 4-8 hafta sonra ve ikincisi 6.ayda olmak üzere en az iki takip önermiş ve hastaların semptomları, eşlik eden hastalıkları, aşılama durumları, komplikasyonları, laboratuvar ve görüntüleme incelemelerini de içeren standartize bir form kullanılmasını tavsiye etmiştir (7).

Tüm bu çalışmalar ve DSÖ'nün yayınladığı "Post-COVID-19 Case report form" dikkate alındığında hastaları devam eden semptomlar açısından taburculuktan 4-8 hafta sonra ve sonrasında şikayetlerinin ciddiyetine göre en az 3 ayda bir kontrole çağırmanın uygun olacağı düşünülebilir.

Komplikasyonların Takibi

COVID-19 hastalığında infeksiyonun primer tedavisini yanında sık görülen komplikasyonlar tedavi sürecini zorlaştırmakta ve artmış morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Hemen tüm organları etkileyebilmekle birlikte; sık görülen komplikasyonlar akut respiratuvar distres sendromu, akut miyokardiyal iskemi, aritmiler,

myokardit, pulmoner embolisim ve inme gibi tromboembolik olaylar, ensefalopati, tiroidit, makrofaj aktivasyon sendromu ve sekonder infeksiyonlar olarak sıralanabilir (16-21).

Özellikle taburculuk sonrası tedavi ve takip gerektiren komplikasyonlar bu dönemde klinisyenlerin önceliği olmalıdır. Pulmoner tromboembolizm (PTE) salgının ilk dönemlerinden itibaren sıklıkla morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğundan dolayı hem uluslararası rehberlerde hem de sağlık bakanlığının yayınlamış olduğu rehberlerde yerini almıştır. Sağlık Bakanlığı Rehberi'nde D-dimer'in 2 kat ve üzerinde olması yüksek risk olarak kabul edilmiş ve bu hastalara yatış önerilmiştir (22). Ayrıca yatan tüm hastalara profilaktik antikoagülasyon önerilmiş, dökümanente edilmiş PTE'si olmayan hastalara taburculuk sonrası da 30-45 gün süreyle antikoagülasyona devam edilmesi tavsiye edilmiştir. Dökümanente edilmiş PTE'si olan hastalara ise en az 3 ay tedavi dozunda antikoagülasyon verilmesi ve bu hastaların PTE rehberlerine göre yönetilmesi önerilmiştir (23).

Pulmoner komplikasyonlarla ilgili bir diğer soru işareti ise uzun dönem fibrozis bulgularının olup olmayacağıdır. Yapılan takip çalışmalarında hastaların büyük bölümünde zamanla toraks bt bulgularının gerilediği ve bulguların genellikle fibrozis dışı bulgular olduğu bildirilmiştir (13, 14). Ancak hastaların henüz yeterince uzun takip süresi geçmediğinden uzun dönemde hastalarda kalıcı fibrozis gelişip gelişmeyeceği, ne kadarında gelişeceği, bununla ilgili risk faktörleri ve olası tedavi seçenekleri konusu aydınlatılmaya muhtaçtır (24).

COVID-19'a bağlı diğer sistem komplikasyonlarıyla ilgili henüz net öneriler oluşmamakla birlikte; ilgili hastalıkların daha önceden oluşturulmuş rehberlerine göre takip yapılmaktadır.

Sonuç

Gerek hastalığın akut tedavisi, gerek komplikasyonların uzun takibi, gerekse uzun dönem semptomların yönetimi konularında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve görüne o ki sağlık çalışanlarının "yapılacaklar listesi" uzun süre boş kalmayacaktır.

Kaynaklar

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? Kings College London, 2020. https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxIcmmdL-EFjh_aI-.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
4. Greenhalgh T, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ. 2020;370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
5. COVID-19 rapid guideline: managing the long term effects of COVID-19. NICE guideline. 18 December 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188.
6. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. BMJ. 2020;371:m4938. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4938>
7. Global COVID-19 Clinical Platform Case Report Form (CRF) for Post COVID condition (Post COVID-19 CRF). WHO technical document. [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf-\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-)).

8. Carfi A, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605.
9. Banda JM, et al. Long-term patient-reported symptoms of COVID-19: an analysis of social media data. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164418>
10. Late Sequelae of COVID-19. Nov. 13, 2020. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae.html>
11. Huang C, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-232.
12. Carvalho-Schneider C, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:258-263.
13. Sonnweber T, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19—an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J*. 2020. doi: 10.1183/13993003.03481-2020
14. Moreno-Pérez O, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
15. Spruit MA, et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society-and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J*. 2020;56(6).
16. Petrilli CM, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966
17. Chen T, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091
18. Danzi GB, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1858-1858.
19. Mao L, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):683-690.
20. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
21. Rawson TM, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.
22. T.C Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Rehberi, Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagulopati Yönetimi, 7 Kasım 2020 <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>.
23. Huisman MV, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543-603.
24. George PM, et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020.8:8:807-815

OLGULARLA BEHÇET SENDROMU, HASTALIK YÖNETİMİ

Uzm. Dr. Emre Bilgin, Prof. Dr. Ömer Karadağ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Behçet Sendromu (BS), tüm boyutlarda damarları tutabilen, çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebildiği vaskülitik bir sendromdur. Patogenezinde HLA-B51 önemli bir yatkınlık oluşturmakla birlikte, hastalığın gelişim süreçleri incelendiğinde hem otoinflamatuar hem de otoimmün özellikler saptanabilmektedir.

En sık başlangıç yaşları 3-4. dekatlar olup kadın ve erkek cinsiyetlerde sıklığı benzerdir. Fakat genç ve erkek hastalarda hastalığın aktivitesi ve seyri daha şiddetli olabilmektedir. Hastalığın en sık bildirildiği ülke Türkiye olup klasik bilgi olarak İpek yolu ülkelerinde sıklığı belirgin olarak artmıştır, ‘‘İpek yolu hastalığı’’ olarak da bilinmektedir. Bununla birlikte son yıllardaki göçler ve ülkelerdeki etkin yapılarıdaki değişiklikler nedeniyle endemik bölgeler dışında da önemli bir hasta popülasyonu oluşmaya başlamıştır. Endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere göç sonrasında ortaya çıkan hastalık sıklığı, endemik ve endemik olmayan bölgelerdeki sıklıkların arasında bir değer almaktadır. Örneğin; Alman popülasyonunda sıklık yüz binde 1,5 civarında, Türk popülasyonunda yüz binde 370 civarında iken Türkiye’den Almanya’ya göç edenlerde bu sıklık yüz binde 77 civarındadır. Bu durum özellikle genetik ve çevresel etkileşimin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Behçet Sendromu, oldukça çeşitli klinik bulgulara sahiptir. Neredeyse tüm organ sistemleri etkilenebilir. Mukokutanöz tutulum en sık tutulumlardandır; oral aft, genital ülser, papülöpüstüleri ve eritematöz lezyonlar olarak tarif edilebilirler. Oral ülserler sıklıkla 1 santimetreden küçük olup sıklıkla yanak ve dudak mukozasında oluşmakla birlikte bazen yumuşak damak veya orofarinkste de görülebilirler, ağrılıdır, iyileşirken skar bırakmazlar. Genital ülserler genellikle skrotumda veya labialarda görülür, iyileşirken skar bırakırlar; glans penis, serviks veya vajinada nadiren görülürler. Papülöpüstüleri döküntüleri sıklıkla gövdenin üst kısmında ve ekstremitelerde ortaya çıkan sivilce benzeri lezyonlardır ve ileri yaşlarda perzistan olarak kalabilirler. Eritematöz nodüller lezyonlar çok sayıda olabilen, ağrılı lezyonlardır. Tekrarlamaya meyilli olan bu lezyonlar kalça, yüz, kollar ve boyun gibi atipik bölgelerde ortaya çıkabilir. Histopatolojik olarak vaskülopati saptanan bu lezyonlar iyileşirken pigmentasyon bırakır. Kas-iskelet sisteminde daha çok alt ekstremitelerde büyük eklemlerini tutan mono-oligoartiküler artralji/artrit ortaya çıkar. Genellikle deformite bırakmaz, nadiren sakroiliit eşlik edebilir.

En önemli morbidite sebeplerinden biri oküler tutulumdur. Oküler tutulum, Türkiye’deki körlük nedenlerinin önde gelenlerindedir. Göz bulguları şu şekilde sıralanabilir: Hipopiyonlu iridosiklit, retinal eksuda ve hemoraji, papil ödemi, retinal ven trombozu, optik atrofi ve sekonder glokom ve katarakt. Oftalmik tutulum genç erkeklerde daha şiddetli ve dirençli olabilir.

Gastrointestinal tutulum ülkemizde daha nadir olarak görülmekle birlikte Uzak Doğu’da daha sık gözükmektedir. Terminal ileumda uzunlamasına ülserler sıklıkla Crohn hastalığı ve bazen tüberkülozla karışabilmektedir.

Santral sinir sistemi tutulumu parankimal ve parankimal olmayan tutulum olarak ikiye ayrılabilir. Parankimal tutulum daha sık olmakla birlikte beyin sapı ve bazal ganglionlarda tutulum olması tipiktir. Beyin sapı at-

rofisi görülebilir. Lezyonların ayırıcı tanısında özellikle multiple skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar ön planda düşünülmelidir. Behçet sendromunda lezyonlar daha büyük olma ve birleşme eğilimindedir ve beyin omurilik sıvısı incelemesinde oligoklonal bant saptanması oldukça nadirdir. Parankimal olmayan tutulum olarak kraniyal sinüs trombozları sayılabilir, genellikle daha benign seyirlidirler. Periferik sinir sistemi tutulumu ise BS seyirinde beklenen bir durum değildir.

Vasküler tutulum en önemli mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Yüzeysel ve derin venöz yapılarda tromboz görülebilir. Vena kava inferior ve superior trombozuna, intrakardiyak trombüse ve Budd-Chiari sendromuna neden olabilir. Periferik ve pulmoner arterlerde anevrizma gelişimine, ki bu anevrizmalar genelde trombozedir, neden olabilir. Pulmoner arter anevrizması hemoptiziye neden olabilir, mortalitenin halen en önemli sebebidir.

Behçet Sendromu'nun önemli bir özelliği de bazı klinik bulguların hastalarda kümeleşme gösterebilmesidir. Bu kümeleşmeler şu gruplar halinde olabilir: sadece mukokütenöz bulgularda giden, göz tutulumu ile giden, artrit-entezopati ve folikülit ile giden, Crohn-benzeri gastrointestinal system tutulumu ile giden ve vasküler tutulum ile giden gruplar. Bu bulgulardan da anlaşılabilceği gibi BS oldukça renkli ve farklı klinik belirti ve bulgulara sahiptir.

Hastalığın yönetiminde multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Tutulum şekline ve şiddetine göre birden çok bölüm iş birliği içinde çalışmalıdır. Bu işbirliği gerek bulguların ayırıcı tanısı gerekse de tedavinin belirlenmesinde çok kullanışlıdır. Öncelikle hastalığın aktivitesinin durdurulması, semptomatik olarak düzelme sağlanması, sonrasında kalıcı organ hasarının ve relapsların önlenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması tedavi yönetiminin temel amaçlarıdır. Tedavide birçok oral ve parenteral ajan kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu ilaçlar tutulum şeklinde ve şiddetine göre tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilirler. Bununla birlikte, bu ajanlar kullanılırken oluşabilecek advers olayların da farkında olmak, bu olayların yönetiminde aktif rol oynamak en az tedavi kadar önemlidir. Oral ve genital lezyonların topikal tedavisi dermatoloji ile birlikte planlanabilmektedir. Ağız diş sağlığı açısından diş hekimlerine başvurmaları mutlaka hatırlatılmalıdır. Anevrizma ve trombotik lezyonların yönetiminde radyoloji ve girişimsel radyoloji görüş alışverişi ve olası müdahalenin zamanlaması çok kritik öneme sahiptir.

Bu toplantıda farklı tutulum özellikleri olan 3 BS hastasından ve tedavilerinden bahsedilecektir.

Olgu-1:

24 yaşındaki erkek hasta, öğrenci Van'lı. 2016 yılında başlayan ayda 1 kez olan, genellikle yanak mukozasında tarif ettiği lezyonları başlamış. Bu şikayeti için herhangi bir doktor başvurusu olmayan hastanın 2018 yılında skrotumunda bir lezyon ortaya çıkmış, iz bırakarak iyileşmiş, ve sırtında ortaya çıkan sivilceleri fark etmiş. 2019 yılında sağ bacak ön yüzünde ortaya çıkan kırmızı, sert yaralar olması üzerine yaşadığı yerde başvurduğu İç Hastalıkları uzmanı tarafından Behçet Sendromu ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilmiş. Özgeçmiş ve soygeçmişinde önemli bir özelliği olmayan hastanın sistemik ve romatolojik sorgulamasında ek bir özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde C-reaktif protein (CRP) yüksekliği saptanan hastaya paterji testi yapıldı, negatif olarak sonuçlandı. Hastaya BS tanısıyla kolşisin (günde 3 kez) ve eritema nodosuma yönelik prednizolon 4 tablet azaltma şemasıyla birlikte başlandı. 3. ay kontrolünde şikayetleri tamamen kaybolmuş ve akut faz yanıtı normale dönmüştü.

Bu olguyla birlikte vurgulanması gereken noktalardan bir tanesi paterji testidir. Nonspesifik tip 4 hiper-

sensitivite reaksiyonudur. 20 G iğne ile ön kola, 45 derece açıyla, dermise 3-5 mm giriş yapılır, 24-48 saat sonunda iğne giriş yerinde papül veya püstül oluşması testin pozitif olduğuna işaret eder. Tek başına eritem oluşması pozitif olarak kabul edilmez. Behçet Sendromu için spesifik değildir, nötrofilik dermatoz ve sistemik romatizmal hastalıklarda pozitif olabilir. Paterji testinin negatifliği BS ekarte ettirmez, pozitifliği de kesin olarak tanı koydurmaz, sadece tanıyı destekleyebilir. İmmünsupresif tedavi, özellikle steroid altında testi negatif hale getirebilir.

Deri ve mukoza tutulumunda topikal steroidler, kolşisin, azatioprin, apremilast, talidomid, interferon alfa ve anti-tümör nekrozis faktör (TNF) alfa antagonistleri kullanılabilir. En sık olarak kullanılan ajan kolşisindir. Oral aft üzerine etkinliği tartışmalıdır, genital ülser ve eritema nodosum üzerine etkileri ise olumlu yöndedir. Kolşisin kullanan hastaların lökopeni ve karaciğer enzim yüksekliği açısından takip edilmesi gerekmektedir. Nadiren nöropati ve miyopati yapabileceği akılda tutulmalıdır. Diğer ajanlar ise dirençli ve günlük hayatı olumsuz etkileyen sık bulgu olması durumlarda kullanılabilir. Steroidler ise her basamakta kısa süreli (1-3 hafta) hızlı ve etkin hastalık kontrolü için kullanılabilir.

Olgu-2:

30 yaşındaki erkek hasta, Jandarma, Çankırı'lı. 2019 yılında başlayan 2 ayda 1 kez olan, değişken yerleşimli olarak tarif ettiği lezyonları başlamış. Ardından Ağustos 2020'de 1 ay önce sol gözünde başlayan sonrasında her iki gözüne yayılan bulanık görme şikâyeti başlamış. Bununla eş zamanlı olarak sırt, saçlı deri, kol ve bacaklarında sivilce benzeri lezyonlar ortaya çıkmış. Göz bulgularına yönelik yapılan incelemede bilateral panüveit ile uyumlu bulunması üzerine hasta tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın özgeçmişinde 8 yıl önce radyoaktif iyot aldığı öğrenildi. Romatolojik ve sistemik sorgulamasında ek olarak yorgunluk dışında ek bir özellik saptanmadı. Laboratuvar bulgularında özellik olmayan hastanın paterji testi pozitif olarak saptandı, HLA-B51 sonucu ise negatif olarak sonuçlandı. Hastaya BS tanısıyla prednizolon 60 mg/gün (1 hafta aldıktan sonra 3 günde bir yarım tablet alıp kesilecek) ve azatiyopürin 2x50 mg başlandı. 3. ay kontrolü için başvurduğunda panüveit tablosunun tedaviye ragmen tekrarladığı görüldü. Azatiyopürin kesilerek adalimumab 2 haftada bir 40 mg olarak başlandı.

HLA-B51 varlığı BS için yatkınlık oluşturmakla birlikte tıpkı paterji testi gibi varlığı durumunda, klinik bulguların eşlik etmesi halinde tanıyı destekler, ancak yokluğu tanıyı ekarte ettirmez. Hiçbir bulgusu olmayan normal popülasyonda da %6-8 oranında pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır.

Behçet Sendromu, gözün her bölümünü tutabilir; anterior, intermediate, posterior ve panüveit. Hipopiyonlu iridosiklit, retinal eksuda ve hemoraji, papil ödemi, retinal ven trombozu, optik atrofi ve sekonder glokom ve katarakt gelişebilir. Tedavide oftalmologlarla koordineli olarak steroidler, azatioprin, siklosporin A, interferon alfa, monoklonal anti-TNF antagonistleri, anakinra ve tosilizumab kullanılabilir. İzole anterior üveit olgularında topikal ajanlar tercih edilebilir, yine de erkek hastalarda immünsupresif ajan ihtiyacı olabileceği akılda tutulmalıdır. Posterior ve panüveit olgularında eşlik eden akut görmeyi tehdit eden durum varlığında pulse steroid ve interferon alfa/ monoklonal anti-TNF antagonistleri tercih edilmelidir; akut görmeyi tehdit eden durum yokluğunda oral steroidlere ilave olarak azatioprin veya siklosporin A verilebilir. Dirençli olgularda interferon alfa/ monoklonal anti-TNF antagonistleri ile tedaviye devam edilmelidir. Bu ajanlara da direnç olması durumunda tosilizumab (IL-6 antagonisti) veya anakinra/kanakinumab (IL-1 antagonisti) tercih edilebilir. Tek gözde akut alevlenmelerde intravitreal steroid enjeksiyonları sistemik tedaviye ek olarak verilebilir. Vitroz yoğunlaşma/kanama olan veya traksiyonel retinal detaşmanı olan hastalarda vitrektomi düşünülebilir.

Olgu-3:

22 yaşındaki erkek hasta, öğrenci, Sinop'lu. 2012 yılında başlayan son bir ayda birçok kez olan oral aftı ve 6 aydır olan 2 kez tekrarlayan genital ülser tarif eden hasta son 1 aydır ortaya çıkan karın ağrısı da tariflemesi üzerine BS ön tanısıyla bölümümüze yönlendirilmiş. Sorgulamasında karın ağrısının lokalize olmadığı, tüm karında hissedildiği öğrenildi. Ayrıca 2 ay önce sabah kalktığında bir çay bardağının yarısını dolduracak kadar kan tükürdüğü tespit edildi. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde önemli bir özellik saptanmadı. Mevcut şikayetleriyle hastaya toraks ve abdomen BT anjiyografi çekildi. Tomografi sonucunda inferior vena kava ve sağ atriyumda trombus ve pulmoner arter anevrizması tespit edildi. Bunun üzerinde hastaya pulse steroid (3 gün) ve ardından oral steroid (60 mg/gün), siklofosfamid ve interferon gama (haftada 3 kez 6 milyon ünite) başlandı. 1 yıl sonra yapılan görüntülemelerde anevrizmada beklenen düzelme olmaması üzerine hastanın aldığı tedaviler kesilerek adalimumab 40 mg (2 haftada bir) başlandı. Bu tedavi altında şikayetleri tama yakın kaybolan hastanın kontrol görüntülemesinde anevrizmalarda tama yakın regresyon gözlemlendi.

Vasküler tutulum, BS seyrinde görülebilen önemli mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Pulmoner arter anevrizmasında yüksek doz steroid yanında siklofosfamid kullanılması ve bazı hastalarda azatiyopürin/interferon alfa eklenmesi neredeyse kalıplaşmış bir yaklaşım iken dirençli hastalarda tedaviye anti-TNF alfa antagonistlerinin kullanımı her geçen gün artmaktadır. Vasküler tutulumda akılda tutulması gereken bir durum, BS'de gelişen vasküler olayların damar duvarındaki inflamasyon kökenliği olduğudur. Bu nedenle tedavide önemli olan immünsupresyonun sağlanmasıdır. Bu durumun getirdiği bir tartışma konusu hastaların antikoagüle edilip edilmemesidir. Bu konuda henüz net bir konsensus bulunmamakla birlikte antikoagülasyonun trombozun tekrarlamasını önlemediği gösterilmiştir. Bununla birlikte antikoagülasyonun post-trombotik sendromu azalttığına yönelik bulgular mevcuttur. Post-trombotik sendrom hastalar için önemli bir morbidite sebebidir, oluşan yaraların iyileşmesi oldukça güçtür. Bu nedenle, özellikle derin ven trombozu olan ve pulmoner arter anevrizması dışlanmış hastalarda antikoagülasyon akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Karadag O, Bolek EC. Management of Behcet's Syndrome. Rheumatology (Oxford). 2020;59(Supplement_3):iii108-iii117.
2. Ozguler Y, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. Rheumatology (Oxford). 2018;57:2200-2212.
3. Merashli M, et al. A review of current management of vasculo-Behçet's. Curr Opin Rheumatol. 2018;20:50-56.
4. Hatemi G, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018;77:808-818.
5. Yazici H, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. Nature Rev Rheumatol. 2018;14:107-119.
6. Tugal-Tutkun I, Cakal Ozdal P. Behçet's disease uveitis: is there a need for emerging drugs. Expert Opin Emerg Drugs. 2020;25:531-547.
7. Papoutsis NG, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. Clin Exp Rheumatol. 2006;24 (Suppl 42):S125.

Tablo 1. Behçet Sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar (1 numaralı referanstan alınmıştır)

Molekül adı	Uygulama yolu	Doz	Endikasyonlar	Olası advers etki ve uyarılar
Kortikosteroidler	Topikal (%0,1 triamsinolon)	TID	Oral ülser	-
	Sistemik	40 mg depo metilprednizolon	Eritema nodosum	Yorgunluk, kilo alımı, karın ağrısı, hipertrikoz, olası diğer advers etkiler (katarakt, osteoporoz gibi)
	Sistemik (P.O./I.V.)	Düşük-yüksek-pulse	Oral ülser, genital ülser, eritema nodosum, artrit, vasküler, nörolojik, gastrointestinal	
Dapson	Intravitreal (üveit için) ve intraartiküler (artrit için) steroidler seçilmiş hastalarda uygulanabilir.			
	P.O.	100 mg /gün	Oral ülser, genital ülser	İshal, bulantı/kusma, baş ağrısı, hemoliz, methemoglobinemia, kolestatik hepatit
Talidomid	P.O.	100-300 mg/gün	Oral ülser, genital ülser, artrit, gastrointestinal	Eritema nodosumda artış, döküntü, baş dönmesi, sedasyon, yorgunluk, tromboemboli, periferik nöropati, teratojenite (fokomeli)
Apremilast	P.O.	30 mg BID	Oral ülser	İshal, bulantı/kusma, baş ağrısı
Pentoksifilin	%5 jel (topikal)	QID	Oral ülser*	-
Benzatin penisilin	I.M.	1,2 MU/ 3 hafta	Oral ülser*, genital ülser*, artrit*	Alerji
Kolşisin	P.O.	1-2 mg/gün	Oral ülser (?), genital ülser, eritema nodosum, artrit	İshal, hepatotoksisite, sitopeni, myopati
Azatioprin	P.O.	2 mg/kg/gün	Oral ülser, genital ülser, artrit, üveit, gastrointestinal	Bulantı/kusma, döküntü, sitopeni, allopurinolle ilaç etkileşimi
Siklosporin-A	P.O.	5 mg/kg/gün	Üveit	Nöro-Behçet riskinde artış, hipertansiyon, böbrek hasarı, kozmetik yan etkiler
Sülfasalazin	P.O.	2-4 g/gün	Gastrointestinal	Baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, döküntü, kaşıntı, azospermi
Interferon-alfa	Subkutan	6 (3-9) MU, 3/ hafta	Oral ülser, genital ülser, eritema nodosum, papülopüstüler, üveit, örobeçet*, vasküler*, gastrointestinal*	Transaminazlarda yükselme, sitopeni, tiroid disfonksiyonu, grip-benzeri sendrom
İnfiksimab (TNFi)	I.V.	5 mg/kg 0-2-6. haftalar yükleme Sonrasında 6-8 haftada bir	Artrit, üveit, nörobeçet, vasküler, gastrointestinal	Subkutan formda enjeksiyon yeri reaksiyonu, vital hepatit ve tüberküloz reaktivasyonu
Adalimumab (TNFi)	Subkutan	40 mg / 2 hafta	Üveit, nörobeçet*, vasküler*, gastrointestinal*	
Etanersept (TNFi)	Subkutan	50 mg / hafta	Oral ülser (?), genital ülser, eritema nodosum, papülopüstüler	
Tosilizumab (IL-6i)	I.V.	8 mg/kg/4 hafta	Üveit, nörobeçet*, amiloidoz*	İnfeksiyonlar, viral hepatit ve tüberküloz reaktivasyonu, transaminaz veya lipidlerde yükselme
Sekukinumab (IL-17i)	Subkutan	150-300 mg/4 hafta	Oral ülser*, artrit*	Enjeksiyon yeri reaksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı reaktivasyonu
Ustekinumab (IL-12/23i)	Subkutan	45-90 mg 0-4-12. haftalar Sonrasında 12 haftada bir	Oral ülser*	Enjeksiyon yeri reaksiyonu
Anakinra (IL-1i)	Subkutan	100 mg/gün	Oral ülser*, genital ülser*, üveit*	Enjeksiyon yeri reaksiyonu, infeksiyon
Kanakinumab (IL-1i)	Subkutan	150 mg/6 hafta	Oral ülser*, genital ülser*, üveit*	Enjeksiyon yeri reaksiyonu, infeksiyon

*Bu ilaçların bu endikasyonlarda kesin önerilmeleri için daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır.

TNF: tümör nekrozis faktör, IL: interlökin, P.O.: *per oral*, I.M.: intramusküler, I.V.: intravenöz, BID: günde 2 kez, TID: günde 3 kez, QID: günde 4 kez

PRİMER HİPERALDOSTERONİZM SENDROMUNA YAKLAŞIMIN GÜNCELLENMESİ

Öğr. Gör. Dr. Seda H. Oğuz Baykal

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Giriş

Güçlü mineralokortikoid etkilere sahip ‘aldosteron’ ismi verilen hormonun adrenal kortekste gösterilmesi ve kimyasal yapısının anlaşılmasından kısa süre sonra, 1955 yılında, Jerome W. Conn, bacaklarda aralıklı kas güçsüzlüğü ve poliüri/polidipsi ile başvuran genç bir kadın hastada hipertansiyon, hipokalemi ve alkaloz saptamış ve bu klinik semptom ve bulguların hiperaldosteronizme yol açan tek taraflı bir adrenal adenomdan kaynaklandığını göstermiştir (1).

Primer hiperaldosteronizm (PA), Dr. Conn tarafından öngörüldüğü üzere, sık görülen birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (2). Bugün PA ile kardiyovasküler olay, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, kronik böbrek hasarı, metabolik sendrom ve diyabet arasında ilişki olduğu bilinmektedir (3-5). PA kardiyovasküler mortaliteyi ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttıran tedavi edilebilir bir hastalıktır (3). Tanı konulmasında gecikilmesi, hastaların tedaviden görebilecekleri faydayı sınırlamaktadır.

PA açısından son yirmi yılda oldukça önemli gelişmeler yaşanmıştır. PA sıklığının önceden sanılanın aksine oldukça fazla olduğu anlaşılmış, kardiyometabolik hastalıklar ve mortalite üzerine etkisi ortaya konulmuştur. PA için klinik şüphe eşliğinin düşürülmesi ve tarama testlerinin basitleştirilmesi ile Endokrinoloji ve Metabolizma kliniklerine daha çok hastanın yönlendirilebileceği düşünülmektedir. Adrenal venöz örnekleme sonuçlarının yorumlanmasında tanı koymayı kolaylaştırıcı olabilecek öneriler sunulmuştur. Ayrıca son dönemde primer aldosteronizmin ailesel formlarında tanımlanan genetik mutasyonlar, bu hastalığın yaygın ve sporadik formlarında meydana gelen aldosteron aşırı salgılanmasının altında yatan nedenleri daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır.

Tanım

PA tanımlaması aşağıdaki kriterlere göre yapılabilir (6):

- Renin salgısında baskılanma: PA, ekstrasellüler sıvı hacminin genişlemesine (özellikle efektif arteriyel kan hacmi), böylece renin salınımının baskılanmasına ve anjiyotensin II üretiminin azalmasına yol açan bir durumdur.
- Renin salgısının uyarılmasında bozulma: Aşırı mineralokortikoid aktivitesine bağlı meydana gelen ekstrasellüler sıvı hacmindeki genişlemeye karşılık olarak renin salgısı yeterince uyarılamaz. Fizyolojik veya diğer uyaranlarla (ayağa kalkma, diürez veya sodyum kısıtlamasına bağlı sodyum/sıvı hacminde azalma, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörü kullanımı gibi) meydana gelmesi beklenen renin artışı bu hastalarda körelmiştir.
- Uygunsuz ve baskılanamayan aldosteron üretimi: PA durumunda aldosteron üretimi reninden bağımsızdır. Sıvı hacmindeki genişlemeye, anjiyotensin II inhibisyonuna ve hipokalemiye rağmen nispeten yüksek düzeydedir ve baskılanmamaktadır.

Patogenez

Yakın dönemde, familyal primer aldosteronizm tiplerinde tanımlanan, iyon kanallarını ve transporterlarını ilgilendiren bir dizi mutasyonun sporadik formlarına (KCNJ5, CACNA1D, ATP1A1, ATP2B3, ve CTNNB1) aldosteron salgılayan adenomlarda da sıklıkla rastlanıldığı gösterilmiştir. Bu genetik çalışmalar, PA'nın patogenezinin aydınlatılmasında yol gösterici olmuştur (7-9).

Somatik mutasyonlar (en sık KCNJ5 olmak üzere) aldosteron salgılayan adrenal adenomlarda, multino-düler adrenal hiperplazide ve normal adrenal glandda otonom aldosteron sekrete ettiği düşünülen, gruplaşmış, aldosteron sentaz eksprese eden hücrelerde (aldosteron üreten hücre grupları) gösterilmiştir (10). Özellikle yeni nesil dizileme (next-generation sequencing) yoluyla kazanılan bilgiler, PA'nın büyük ölçüde somatik, nadiren de germ-line mutasyonlardan kaynaklanan genetik bir hastalık olduğunu anlamamızı sağlamıştır. Bu mutasyonların klinik prezantasyona olan yansımaları ve tedaviye etkileri konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Prevalans

PA prevalansı çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bunun en önemli nedenleri çalışmaya dahil etme kriterleri ve tanı yöntemleri arasındaki farklılıklardır. Hipertansiyon tanısı olan hastalarda PA sıklığı %5-10 arasında değişmekte iken (11,12) dirençli hipertansiyon vaka serilerinde sıklık %20'lere ulaşmaktadır (13,14) ve bu hastaların pek çoğunda hipokalemiye rastlanmamaktadır.

Tarama Endikasyonları

Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin önerilerine göre PA tarama kriterleri aşağıdaki gibidir (15):

- Üç ayrı gün ölçümde kan basıncı (KB) > 150/100 mmHg saptanan hastalar
- Hipertansiyon tanısı olup biri diüretik olmak üzere 3 konvansiyonel antihipertansif ilaç almasına rağmen KB kontrol altına alınamayan hastalar
- Hipertansiyon tanısı olup biri diüretik olmak üzere 4 veya daha fazla antihipertansif ilaç ile KB kontrol altında tutulabilen hastalar
- Hipertansiyona eşlik eden spontan veya diüretik ilişkili hipokalemisi olan hastalar
- Hipertansiyon ve adrenal adenomu olan hastalar
- Hipertansiyon ve uyku apnesi olan hastalar
- Hipertansiyon ve aile öyküsünde erken başlangıçlı hipertansiyon veya genç yaşta (<40 yaş) serebrovas-küler olay saptanan hastalar
- Birinci derece akrabasında PA tanısı olan hastalar

PA'nın yüksek prevalansı hesaba katıldığında, burada belirtilen hasta gruplarından başka, aslında evre II hipertansiyonu olan tüm hastaların taranması söz konusu olabilir. Ayrıca açıklanamayan hipokaleminin değerlendirilmesinde, kan basıncı ölçümünden bağımsız olarak, PA'nın taranması önerilmektedir (6).

Tarama Testleri

PA için tarama testleri, basitçe ifade etmek gerekirse, sabah saatlerinde oturur pozisyondaki hastadan alınan kan örneğinde aldosteron konsantrasyonunun ve plazma renin aktivitesinin (veya plazma renin konsantrasyonunun) ölçümüne ve bunların birbirine oranlanmasına dayanmaktadır. Ancak Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin önerdiği üzere, bu testlerin en uygun şekilde yapılabilmesi için öncelikle birçok koşulun yerine getirilmesi gerekmektedir

(15). Bunlardan belki de en önemlisi test öncesi hipokaleminin düzeltilmesidir (aldosteron salgısını baskılayabileceği için). Ayrıca hastalarda test öncesi tuzun kısıtlanmaması (düşük sodyum alımı aldosteron salınımını artırır) gerekir. Hastaların kullanmakta olduğu tedaviler de test sonuçlarını etkileyebilmektedir ve bunların en az dört hafta öncesinden kesilmesi/değiştirilmesi gerekmektedir (Beta blokerler, anjiotensin reseptör antagonistleri, anjiotensin reseptör blokerleri, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, mineralokortikoid reseptör blokerleri, kombinasyon oral kontraseptifler gibi).

Yapılan çalışmalarda PA açısından taranması gereken popülasyonun aslında yeterince taranmadığı ortaya konulmuş (16) ve bu durumun bir nedeninin de kılavuzlardaki önerilerin uygulanmasındaki zorluk olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca test sonuçlarını etkileyen birçok ilaç (anjiotensin reseptör antagonistleri, anjiotensin reseptör blokerleri gibi) yanlış pozitif sonuçlara değil, yanlış negatif sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle basitleştirilmiş tarama algoritmaları öne sürülmüştür (6,17).

Plazma renin aktivitesi (PRA) ve/veya plazma renin konsantrasyonu (PRC) baskılı (PRA <1 ng/mL/st veya PRC<laboratuvar alt normal limiti) olup plazma aldosteron konsantrasyonu yüksek (>10 ng/dL, >277 pmol/L) olan, aldosteron:PRA oranı >20 olan hastalarda tarama testi sonuçları pozitifdir (6, 15, 17). Ancak burada verilen 'cut-off' değerlerinin kati olmadığı, PA için test öncesi olasılığı yüksek olan hastaların, tarama testleri negatif bile sonuçlansa, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'na yönlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca unutulmaması gereken bir diğer nokta da sonuçlar yorumlanırken 'yüksek' veya 'düşük' değerlere değil, baskılı renin düzeylerine rağmen baskılanmayan aldosteron düzeylerine odaklanılması gerekliliğidir.

Tarama testi pozitif sonuçlanan ve tarama testi negatif olsa bile klinik açıdan PA şüphesi devam eden hastalar, ileri tetkik ve tedavileri için Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'na yönlendirilmelidir (6).

Doğrulama Testleri

PA tanısının doğrulanmasında kullanılan dört temel test mevcuttur. Bu testler, çeşitli uyarılar ile aldosteronun baskılanma derecesini test etmektedir (15):

1. Oral sodyum yüklenmesi
2. İntravenöz salin infüzyon testi
3. Fludrokortizon supresyon testi
4. Kaptopril uyarı testi

Her hastada doğrulama testi yapılmasına gerek olmadığı gibi, bazı doğrulama testlerinin belli hastalarda uygun olmayacağını bilmek önemlidir. Örneğin sodyum yüklemesine dayanan testlerin kontrolsüz hipertansiyon, renal yetmezlik, kardiyak aritmi ve ciddi hipokalemi olan vakalarda kullanılması uygun olmayacaktır. Bu testler arasında en güvenilir sonuçları veren referans test fludrokortizon supresyon testidir ancak uygulama zorluğu nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Sodyum yükleme testleri ve kaptopril uyarı testinin duyarlılığı %80-87, özgüllüğü %90-94 arasında değişmektedir (18).

Görüntüleme Yöntemleri

PA ayırıcı tanısında ilk basamak görüntüleme testi adrenal protokollü bilgisayarlı tomografidir (BT). Adrenal BT ile tek taraflı adrenal adenom saptanan, 35 yaşından genç, şiddetli hiperaldosteronizm belirti ve bulguları olan olguların ileri incelemelere gerek duyulmadan cerrahiye verilebileceği önerilmektedir (15). Ancak diğer koşullarda adrenal BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tek başına yeterli olmayıp invaziv bir teknik olan adrenal venöz örnekleme uygulanmalıdır, çünkü BT veya MRG ile adrenal venöz örnekleme arasında önemli

düzeyde diskordans mevcuttur (19).

Adrenal Venöz Örnekleme

Adrenal venöz örneklemeye, unilateral ve bilateral PA ayrımı için yapılan girişimsel bir işlemdir. İşlemin başarısı, yapıldığı merkezdeki girişimsel radyoloğun deneyimi ile doğru orantılıdır. İşlem öncesinde, tarama ve doğrulama testlerinde olduğu gibi, sonuçları etkileyebilecek ilaçların kesilmesi ve hipokaleminin düzeltilmesi önerilmektedir (15); ancak mineralokortikoid reseptör antagonistleri altında bile işlemin başarılı olabileceğini gösteren örnekler mevcuttur (20).

Adrenal venöz örneklemeye için bilateral adrenal venler kateterize edilir (sağ tarafın kateterizasyonu ve nin anatomisi nedeniyle soldan daha zordur). Kosintropin 250 mcg uyarısı altında sağ, sol adrenal venlerden ve inferior vena cava'dan (IVC) aldosteron ve kortizol ölçümü için kan örnekleri alınır. Adrenal venden ölçülen kortizol düzeylerinin IVC kortizol düzeylerine oranlanması ile doğru kateterizasyon teyit edilebilir (≥ 5). Hiperaldosteronizmin kaynağı olan tarafın tespiti için (lateralizasyon) kortizole göre düzeltilmiş aldosteron düzeyleri kullanılabilir (dominant taraf aldosteron:kortizol / non-dominant taraf aldosteron:kortizol). Bu oran için net bir rakam belirlenmemiş olsa da Mayo Klinik gibi deneyimli merkezler, kosintropin uyarısı ile yapılan adrenal venöz örneklemelerde ≥ 4 oranının unilateral hiperaldosteronizm için ayırt edici olduğunu öne sürmüştür. Oran < 3 ise bilateral hiperaldosteronizm düşünülmelidir. Ara değerler gri zon olarak kabul edilmektedir (17). Lateralizasyonun tayininde kullanılan bir başka yöntem de dominant adrenal ven aldosteron:kortizol oranının IVC aldosteron:kortizol'e bölünmesidir. Sonuç ≥ 2 ise ve karşı adrenal için bu oranı < 1 ise (kontralateral supresyon indeksi) unilateral adrenal hiperaldosteronizm tanısı konulabilir (21). Kateterizasyonun tek taraf için başarısız olduğu adrenal venöz örneklemelerde lateralizasyon indeksi hesaplanamaz; ancak kontralateral supresyon indeksi $\geq 0,5$ ise, karşı taraf adrenal kaynaklı unilateral hiperaldosteronizmi telkin edebilir (22).

Tedavi

PA'da tedavi hedefleri kan basıncında iyileşme veya normalleşme ile hipokaleminin düzelmesidir. Ancak asıl hedef aldosteron salgısının azaltılması veya mineralokortikoid reseptörlerinin etkin bir şekilde bloke edilmesidir, çünkü hiperaldosteronizm kan basıncı düzeylerinden bağımsız olarak uç organ hasarı ve mortalite ile ilişkilidir (3).

Avrupa Endokrinoloji Derneği, unilateral PA tedavisinde laparoskopik adrenalektomi önermektedir. Cerrahiye uygun veya istekli olmayan hastalar ile bilateral PA olan hastalarda ise ömür boyu mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi önerilmektedir (15). Oluşturulan uluslararası kriterlere göre (23) cerrahi sonrası yanıt klinik (hipertansiyonda iyileşme veya düzelme) ve biyokimyasal (serum potasyum, plazma aldosteron konsantrasyonu ve PRA) olarak değerlendirilmelidir. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre hipertansiyonun iyileşme oranları %19-34 arasında değişmektedir (23,24) ve kan basıncı yanıtı ile ilişkili olabilecek bazı faktörler tanımlanmıştır (25).

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri arasında ilk tercih, daha potent olması nedeniyle spironolaktondur. Ancak yan etki profili nedeniyle (jinekomasti, libido kaybı, erektil disfonksiyon), daha az potent olan epleronon da tercih edilebilir (10). Mineralokortikoid tedavisi altında PRA düzeyleri halen baskılı olan hastaların kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite açısından risk altında olduklarını gösteren veriler mevcuttur (3).

Kaynaklar:

1. Conn JW. Primary Aldosteronism : A New Clinical Syndrome. J Lab Clin Med. 1955;45:6.
2. Conn JW. AMA Arch Intern Med. 1956;97(2):135–144.
3. Hundemer GL, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):51-59.
4. Iwakura Y, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1593-8.
5. Wu VC, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. J Hypertens. 2017;35(8):1698-1708.
6. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):dgaa606.
7. Seidel E, et al. Genetic causes of primary aldosteronism. Exp Mol Med. 2019;51(11):1-12.
8. Monticone S, et al. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: The expanding genetic horizon of primary aldosteronism. Eur J Endocrinol. 2018;178(3):R101-R111.
9. Fernandes-Rosa FL, et al. Somatic and inherited mutations in primary aldosteronism. J Mol Endocrinol. 2017;59(1):R47-R63.
10. Zennaro MC, et al. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(10):578-589.
11. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature. Horm Metab Res. 2012;44:157–62.
12. Käyser SC, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. J Clin Endocr Metabol. 2016;101: 2826–2835.
13. Tsiavos V, et al. A new highly sensitive and specific overnight combined screening and diagnostic test for primary aldosteronism. Eur J Endocrinol. 2016;175(1):21-28.
14. Parasiliti-Caprino M, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. J Hypertens. 2020;38(9):1841-1848.
15. Funder JW, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916.
16. Gordon RD. The importance of not overlooking curable hypertension: primary aldosteronism rarely screened for reflecting poor uptake of Endocrine Society Guidelines. J Hypertens. 2016; 34: 2143–4.
17. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019 Feb;285(2):126-148
18. Yang Y, et al. Prevalence, diagnosis and outcomes of treatment for primary aldosteronism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(2):101365.
19. Ladurner R, Sommerey S, Buechner S et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in

- diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest.* 2017;47:372–7.
20. Haase M, et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4397–4402.
 21. Wolley M, et al. Controversies and advances in adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101400.
 22. Wolley MJ, et al. Does Contralateral Suppression at Adrenal Venous Sampling Predict Outcome Following Unilateral Adrenalectomy for Primary Aldosteronism? A Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1477–1484.
 23. Williams TA, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:689–699.
 24. Rossi GP, et al. Clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. *Hypertension.* 2019;74:800–808.
 25. Steichen O, et al. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Horm Metab Res.* 2012;44:221–227.

HOSPİTALİZE YAŞLI HASTA YÖNETİMİNDE ÖZELLİKLER, FARKLILIKLAR

Uzm. Dr. Ayşe Dikmeer, Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

Dünyada ve ölkemizde giderek artan yaşlı nüfus nedeni ile hospitalize yaşlı hasta sayısı da artmaktadır. Yaşlı hastada hospitalizasyon beraberinde çeşitli riskleri de getirmektedir. Bunlar; polifarmasi, düşme ve deliryum gibi geriatrik sendromların görölmesi ve taburculuk sonrası fonksiyonel kapasitede düşüş potansiyeli olarak sayılabılır. Hospitalizasyona bağlı fonksiyonel kapasitede düşüş yaşlı hastalarda sık görölmekte olup, >85 yaş hastaların yarısından fazlasında yatış öncesine göre gerileme gözlenmiştir ve bu durum taburculuk sonrası mortalitede, bağımlılık ve bakımevine yatış gerekliliğinde artış ile ilişkilidir.

Yaőla görölen fizyolojik değişiklikler, fonksiyonel kapasitedeki azalmalar, kronik hastalıkların sık görölmesi, hastalıkların seyrinin, ortaya çıkış şeklinin, hastalık etkenleri, semptom ve bulgularının farklı olması, polifarmasi, ilaç etki ve yan etkilerinin farklı olabilmesi, kırılgnalık ve diğer geriatrik sendromların ortaya çıkması nedeni ile geriatrik yaş grubu özel ilgi gerektirir ve yönetimi genç yaş grubuna göre farklı olabilir. Yaşlının sadece tek bir hastalığına ya da sadece başvuru Őikayetine odaklanılırsa birbiriyle etkileőmesi olası durumlar gözden kaçabilir. Eşlik eden tüm hastalıklar, fonksiyonel kapasitesi, dinç ya da kırılgnan oluşu ve yaşam beklentisi, tedavi stratejisinin ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde rol oynar. Yaşlının bu karmaőık ve birbiriyle etkileően sorunlarını değerlendirmek, tespit etmek ve tedavi edebilmek için kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD) yapmak gerekir. KGD; yaşlıların çoklu problemlerinin tanımlandığı, kapasitelerinin ve uzun dönem ihtiyaçlarının saptandığı ve buna göre bir tedavi planının geliőtirildiėi, çok yönlü medikal, fonksiyonel, psikososyal ve çevresel değerlendirmelerin yapıldığı interdisipliner bir değerlendirmedir. Yatan hastalarda KGD yapılmasının yatış süresini kısalttığı, tekrar hastaneye yatıőları ve bakımevine yerleőme ihtimalini azalttığı gösterilmiştir. Yaşlı hastanın hastaneye yatış nedeni ile olan medikal sorununu tedavi etmenin yanında klinisyen tarafından dikkat edilmesi gereken konular; hastanın fonksiyonel durumunun tespiti ve bazal seviyesinden düşüş olmaması veya artış olması yönünde müdahaleler yapılması, kırılgnan olup olmadığının tespit edilerek tanı ve tedavi uygulamalarının buna göre Őekillendirilmesi, hasta ve hasta yakınları ile uygun süre ayırılarak hastanın yatışı nedeni ile karőılaőabileceėi risklerin (düşme, deliryum, immobilité vb.) değerlendirmesi ve bu konuda alınabilecek önlemlerin tartıőılması olarak özetlenebilir. Yaşlı hasta hospitalize edildiği gün tedavi planı çizilirken, yatış süresini uzatmayacak ama erken taburculuğa da neden olmayacak Şekilde taburculuk planının çizilmesi önemlidir.

Kırılgnalık

Kırılgnalık, stres faktörlerine karşı artan hassasiyetin yanı sıra, birden fazla fizyolojik sistem iőleyiőinde düşüş ile karakterize yaőa bağlı klinik bir durumdur. İnflamatuar yolakların aktivasyonu ve nöroendokrin sistem disregölasyonuna bağlı geliőtėi düşünölen kırılgnalık sonucunda iskelet kas fonksiyonları ve miktarında azalma meydana gelir. Sarkopeni, kırılgnalığın önemli bir komponentidir. Kırılgnan hastaların strese maruz kaldıktan sonra önceki sağlık durumlarına dönme kapasiteleri düşüktür, bu nedenle medikal ve cerrahi müdahalelere toleransları daha azdır. Kırılgnan hastalarda düşme, bakım evine yerleştirilme, günlük yaşam aktivitelerinde azalma, mobilitede azalma, ölüm gibi istenmeyen olaylar sık görölür. Kırılgnan hastanın tespit edilmesi için altın standart KGD ve

fizik muayenedir fakat uzun süre alması nedeni ile tarama için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçekler temel olarak iki komponenti değerlendirir; fiziksel veya fenotipik kırılgnlık (güçsüzlük, kilo kaybı, yürüme hızı) ve defisit birikimi veya indeks kırılgnlık (hastalık yükü, sosyal durumu, fonksiyonel veya kognitif düşüş). Fried kırılgnlık ölçeği, FRAIL, klinik kırılgnlık skalası, Edmonton kırılgnlık ölçeği gibi çok çeşitli ölçekler mevcut olup hospitalize yaşlı hastalarda ‘Klinik Kırılgnlık Skalası’ kullanılabilir. Bu ölçeğe göre hasta resim ve yazılı tanımlayıcılar ile 1-9 puan arasında değerlendirilir; (1: fit hasta, 9: ölümcül hasta) 5 ve üzeri kırılgnlığı gösterir.

Yaşlının dinç veya kırılgn olmasına göre tedavi planı değişmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerilerine göre fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlılarda HbA1c hedefi %7,0-8,0, demans gelişmiş yaşlılarda ise %8,5’a kadar olmalıdır. Kan glukozu açlık ve preprandiyal 100-180 mg/dL, yatarken 110-200 mg/dL arasında tutulabilir. Fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlı diyabetli bireylerde hipoglisemi riski en düşük oral anti-diyabetik ilaçlar seçilmeli, insülin tedavisinde hipoglisemi riski en düşük günde tek doz uygulanan bazal insülin tedavisi kullanılmalıdır. Kırılgn yaşlı diyabetli bireylerde bulantı ya da gastrointestinal yakınmalara neden olabilen ya da kilo kaybına yol açan tedaviler (özellikle metformin, GLP-1RA) kesilmeli ya da bu ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde kırılgn hasta için değişik kılavuzlarda değişik hedefler belirtilmiştir. Temel olarak kırılgn hastada kan basıncı $\geq 160/90$ mmHg olduğunda antihipertansif ilaç tedavisine başlaması, sistolik kan basıncının ise 130 - 150 mmHg arasında olması hedeflenmelidir. Düşük diyastolik kan basıncı ile kardiyovasküler risk artabilir o yüzden antihipertansif tedavi altındaki yaşlılarda diyastolik kan basıncı hedefi > 60 mmHg, koroner arter hastalığı olanlarda ise >65 mmHg olmalıdır.

Deliryum

Deliryum, hastanede yatan yaşlı hastada en sık görülen komplikasyondur. Kısa süre içinde dikkat ve bilişsel işlevlerde bozulma olarak tanımlanabilir. Hastanede yatan yaşlı hastalarda deliryum prevalansı çeşitli çalışmalarda %14 ile %56 arasında bildirilmiştir. Yatış esnasında deliryum tablosunda olmayan hastaların %12 ile %60’ı yatış süresince deliryuma girmektedir. Kognitif bozukluk veya demans, fonksiyonel kayıp, görme bozukluğu ve >70 yaş olma predispozan faktörler olarak sayılabilir. Deliryum gelişen yaşlı hastalar uzun dönem fonksiyonel ve kognitif düşüş, artmış mortalite, daha uzun hastane yatış süresi ve bakımevine yerleştirilme açısından risk altındadır. Etiyolojide ilaçlar, infeksiyonlar, elektrolit bozuklukları, sistemik organ yetmezlikleri gibi çok çeşitli nedenler yer almaktadır. Deliryum, klinisyenler tarafından yeterince tanınmamakta ve iyi yönetilmemektedir. Akut başlangıç, dalgalı seyir ve dikkatte bozulma ana klinik unsurlarıdır fakat davranışsal prezentasyonu (hiperaktif, hipoaktif, karma) değişkenlik gösterebileceğinden tanı için akla gelmesi en önemli basamaktır. Deliryum taraması, geriatric hasta bakımı için önemli bir kalite göstergesi olarak günümüzde yaşlı hastalarda tavsiye edilmektedir. Yatan hastalarda deliryum taraması için çok çeşitli testler geliştirilmiş olup bunlardan bazıları; Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği (Confusion Assesment Method-CAM), 4A Testi, Delirium Observational Screening Scale (DOS), NuDesc Hemşirelik Deliryum Tarama Ölçeği, NEECHAM Konfüzyon Skalası’dır. Deliryum tanısı konduktan sonra yapılması gereken presipite edici faktörleri gözden geçirmek ve elimine etmektir. İlaçlar (en sık sedatif/hipnotik, narkotik ve antikolinergik ilaçlar), immobilizasyon, idrar sondası kullanımı, fiziksel kısıtlama, malnutrisyon, dehidratasyon, metabolik bozukluklar, infeksiyonlar, alkol veya ilaç çekilmesi en sık görülen presipite edici faktörlerdir. Tedavisinde mümkün olduğunca nonfarmakolojik yöntemler kullanılmalıdır. Altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasından sonra, hastanın oryantasyonunun sağlanması özellikle geceleri çevresel uyaranların azaltılması, gündüzleri çevreyle iletişiminin sağlanması önemlidir. Bu yöntemlerle kontrol edilemeyen hallerde medikal tedavi olarak antipsikotikler (haloperidol, ketiyapin, risperidon, ziprasidon) kullanılabilir.

Polifarmasi

Literatürde polifarmasi ile ilgili çok sayıda tanım mevcut olup (iki ya da daha fazla ilacın en az 240 gün süre ile kullanımı, 4 ya da daha fazla ilacın birlikte kullanımı, en az 1 gereksiz ilaç kullanımı, klinik endikasyondan fazla ilaç kullanımı, 5 ya da daha fazla ilaç kullanımı, bir ilacın yan etkisini tedavi etmek için başka bir ilaç kullanımı) bunlardan en sık kullanılanı 5 ya da daha fazla ilaç kullanımıdır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü kişilerin %30'u 5 veya daha fazla ilaç kullanmaktadır. 2011'de yapılan bir çalışmada hastane yatışı sırasında ve taburculukta polifarmasi prevalansı araştırılmıştır. Hastanede yatış süresince hastaların %52'sine beşten daha fazla ilaç başlanmış, hastalara ortalama 5,2 farklı hastalık tanısı konulurken, ortalama 4,9 adet ilaç kullanımı gerçekleşmiştir. Taburculuk esnasında ise bu oran %67'e çıkmış, ortalama tanı sayısı 5,9 ve ortalama ilaç sayısı 6 olarak bulunmuştur.

Polifarmasi, mortalite, düşme, ilaç yan etkileri, uzamış yatış süresi ve artmış yeniden yatış oranları ile ilişkili bulunmuştur. Etiyolojide en sık çoklu komorbiditeler yer alır. İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, son 6 ayda hastanede yatış öyküsü, kognitif bozukluk, bakıcı yetersizliği, hekimlerin ilaç reçetelemeye ve değiştirmeye meyilli olması da polifarmasi için risk faktörleridir.

Polifarmasi, ilaç yan etki riskini arttırmaktadır. İlaç yan etkileri, yatan hastalarda görülen en sık iyatrojenik komplikasyondur ve uzamış yatış süresi, artmış maliyet ve mortalitede yaklaşık 2 kat artış ile ilişkilidir. Hekimlerin ilaç yan etkisini farketmeyip ortaya çıkan semptomu tedavi etmek için yeni ilaç başlamasına reçete kaskadı denir ve bu durum polifarmasi ve ilaç yan etki riskini daha da arttırmaktadır.

Polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımını önlemek amacıyla çeşitli protokoller geliştirilmiştir. Bunlarda ilki Beers kriterleridir. Benzer şekilde yaşlıda başlanması istenmeyen veya kesilmesi önerilen (STOPP) ve potansiyel faydalı ilaçların kullanımını teşvik etmek için (START) STOPP/START (Screening Tool of Older Person Prescription/Screening Tool of Alert Right Treatment) kriterleri yayınlanmıştır. Akademik Geriatri Derneği tarafından 2019 yılında yayınlanan TIME kriterlerine göre 112 TIME-to STOP, 40 TIME-to START kriteri belirlenmiştir. TIME-to STOP içerisinde listelenen ilaçların kullanımı yaşlılarda ilaç-ilaç, ilaç-hastalık ve/veya ilaç-geriatrik sendrom etkileşimi nedeni ile yüksek yan etki riski taşımaktadır ve potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı olarak nitelendirilmektedir. TIME-to START listesindeki ilaçların ise kriterdeki durumlara göre kullanımında yaşlılarda potansiyel faydası vardır ve klinik pratikte gözden kaçabilmekte veya ileri yaş nedeni ile başlanmamaktadır. TIME-to START kriterlerine uygun ilaçların kullanılmaması da potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı olarak değerlendirilir.

Malnütrisyon

Malnütrisyon her yaş grubunda görülebilir fakat özellikle yaşlı hastalar, yoğun bakım hastaları, major cerrahiye gidecek hastalar ve kanser hastaları daha büyük risk altındadır. Yaşlanmayla oluşan fizyolojik değişiklikler, yaşlanma anoreksisi, eşlik eden hastalıkların sayısı ve ilaç kullanımının artması ve psikososyal faktörler nedeni ile yaşlı bireylerde malnütrisyon daha sık görülür. Toplumdaki yaşlılarda prevalansı %5-15 iken hastanede yatan yaşlılarda %20-65'tir. Yaşlı bireylerde malnütrisyon, hastanede kalış süresinde uzama, tekrar yatışlarda, enfeksiyon, bası yarası, düşme ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Malnütrisyon ve yetersiz nutrisyonu tespit etmek için çeşitli parametrelerden yararlanılır. Yatan yaşlı hastalarda mutlaka 1-3 günlük diyet kayıtları ile kalori ve protein alımları hesaplanmalıdır. Laboratuvar parametrelerinden albumin ve prealbumin yararlıdır. Albumin yarı ömrü uzun olduğundan kronik malnütrisyon hakkında, prealbumin ise yarı ömrü kısa olduğundan daha akut süreçler hakkında bilgi verir. Her ikisinin de negatif akut faz reaktanı olduğu akıldaki tutulmalıdır. Tarama ölçeklerinden hospitalize hastalarda önerilenler, Nutrisyonel Risk Taraması (Nutritional Risk Screening - NRS 2002) ve Mini

Nutrisyonel Değerlendirme uzun ve kısa formlarıdır. Malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan her hastaya mutlaka beslenme tedavisi planlanmalıdır. Hastanın yutma fonksiyonu, beslenme tedavisinin süresi, gastrointestinal sistemin fonksiyonelliği ve eşlik eden hastalıklar göz önüne alınarak erişim yolu (oral alabiliyorsa oral nutrisyon solüsyonları, yoksa enteral veya parenteral beslenme) belirlenmelidir. Yaşlı hastanın enerji ihtiyacı 27-30 kcal/kg/gün , protein ihtiyacı ise 1,2-1,5 g/kg/gün olarak hesaplanmalıdır. Yeterli protein alımının sağlanması sarkopeni gelişiminin önlenmesi açısından da önem taşımaktadır. Yeterli D vitamini desteği verilmesi de sarkopeni ve düşmelerin önlenmesi açısından önemlidir.

Düşme

Düşme yaşlı bireylerde sık olan, önlenemez bir morbidite ve mortalite nedenidir. İleri yaş, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, kognitif etmenler, çevresel etmenler gibi birden fazla nedeni vardır ve yaşlıların işlevsel ve bilişsel kapasitelerini olumsuz etkilemektedir. Yatan yaşlı hastalarda düşmelerin %30-50'si sonucu bir fiziksel yaralanma, %1-3'ünde ise kırık meydana gelmektedir. Risk değerlendirmesi ve gerekli önlemler ve müdahaleler ile düşmelerin %20-30'unu önlemek mümkündür. Yapılan çalışmalarda, ileri yaş (>85 yaş), erkek cinsiyet, yakın zamanda düşme öyküsü, yürüyüş instabilitesi, ajitasyon ve konfüzyon, yeni üriner inkontinans, ilaç yan etkileri (özellikle psikotrop ilaçlar) ve nörokardiyovasküler instabilite (özellikle ortostatik hipotansiyon) düşme için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Bu risk faktörlerinin çeşitli kombinasyonu ile düşme riski değerlendirilmesi için geliştirilen ölçekler mevcuttur fakat 65 yaş üstü bütün yatan hastalar düşme için risk altında kabul edilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Nozokomiyal Enfeksiyonlar

Yaşlı hastalar, hastane kaynaklı enfeksiyonlara daha yatkındır ve vakaların yarısını oluşturmaktadır. En sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu ve *Clostridium difficile* enfeksiyonudur. Risk faktörleri olarak ileri yaş, üriner kateter, iv kateter, nazogastrik tüpler, antibiyotik ve glukokortikoid kullanımı, fekal veya üriner inkontinans sayılabilir. Nozokomiyal enfeksiyonları önlemek için alınabilecek çeşitli önlemler mevcuttur. Bunlar; sık el yıkama, geniş spektrumlu antibiyotiklerin dikkatli kullanımı, hastaların yatışının gereksiz yere uzatılmaması olarak sayılabilir. Hastalara gereksiz kateterizasyondan kaçınılmalı, gerekli hallerde ise günlük olarak idrar akımı, obstrüksiyon açısından değerlendirme yapılmalı ve en erken sürede çekilmesi planlanmalıdır.

Bası Yarası

Bası yarası görülme sıklığı çeşitli yayınlarda değişmekle birlikte, hospitalize hastalarda evre 2 ve üzeri bası yarası görülme sıklığı %3-11 iken evre 1 bası yaraları da dahil edildiğinde bu oran %30'lara çıkmaktadır. İleri yaş, immobilizasyon, malnütrisyon, düşük vücut kitle indeksi ve kuru cilt bası yarası gelişimi için risk faktörleri arasındadır. Bası yarası gelişimi için erken önlem alınması elzemdir çünkü bası yaraları genellikle hastane yatışının ilk 2 haftası içinde gelişmektedir. Bu önlemlerden bazıları; hasta mobilizasyonunun sağlanması, basıncı azaltacak önlemler (havalı yatak gibi), optimal nutrisyonun sağlanması, cilt bütünlüğünün korunmasıdır (uygun nemlendirme, sürtünmelerin önlenmesi vb).

Sonuç

Yaşlı hasta servise yattığında, yatış nedeni olan medikal problemini çözmenin yanında kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılarak olası ek sorunları tespit edilmeli ve buna göre taburculuk planı yattığı gün çizilmelidir. Tedavi planı ve tedavi hedeflerinde hastanın yaşı değil, kırılabilir olup olmaması yönlendirici olmalıdır. Yaşlının yatışı

süresince düşme, deliryum, malnütrisyon, nazokomiyal infeksiyonlar, bası yarası ve inkontinans gibi durumlar için özellikle dikkatli olunmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar:

1. Parker SG, et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing*. 2018;47(1):149-155.
2. Parker SG, et al. New horizons in comprehensive geriatric assessment. *Age Ageing*. 2017 Sep 1;46(5):713-721.
3. Kashiwagi DT. Geriatric inpatient care: what should hospital clinicians know? *Hosp Pract* (1995). 2020;48(sup1):1-2.
4. Callahan EH, et al. Geriatric hospital medicine. *Med Clin North Am*. 2002 Jul;86(4):707-29. 5. Bakker FC, Olde Rikkert MG. Hospital Care for Frail Elderly Adults: From Specialized Geriatric Units to Hospital-Wide Interventions. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2015;41:95-106.
5. Yaşlılıkta Endokrinolojik Hastalıkların Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019.
6. Inouye SK, et al Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-22.
7. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Mar;41(1):1-17.
8. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(3):457-468.
9. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
10. Yıldırım AB, Kılınç AY. Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi [Polypharmacy and drug interactions in elderly patients]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(Suppl 5):17-21. Turkish.
11. http://www.akademikgeriatri.org/index.php?func=new_content&id=67 (Akademik Geriatri Derneği, TIME kriterleri)
12. Volkert D, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):10-47.
13. Morris R, O’Riordan S. Prevention of falls in hospital. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jul;17(4):360-362.
14. Jaul E. Assessment and management of pressure ulcers in the elderly: current strategies. *Drugs Aging*. 2010 Apr 1;27(4):311-25.

RİSKLİ GRUPLARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİNİN İNCELİKLERİ (GEBE, KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI, DİABETES MELLİTUS)

Doç. Dr. Tolga Yıldırım

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Hipertansiyon sık görülen, uygun tedavisi yapılmadığında kalp, beyin, böbrekler, gözler, periferik damarlar gibi hedef organları etkileyerek artmış morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde önlenemez ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 18 yaş üstü popülasyonda hipertansiyon sıklığı %31,8 olarak saptanmıştır. Hipertansiyon tanısı konulan hastalarda öncelikle sekonder nedenler ekarte edilmeli, tuzdan fakir, potasyumdan zengin diyet, obez hastalar için kilo verilmesi, sigaranın bırakılması, alkol alımının sınırlandırılması, fizik aktivitenin artırılmasından oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli ve ilaç tedavisi ihtiyacının olup olmadığı değerlendirilmelidir. İlaç tedavisi endikasyonu konulan hastalarda hangi ilacın seçilmesi gerektiği noktasında hastanın yaşı, ilaçların maliyeti, ilaçların potansiyel yan etkileri gibi faktörler göz önünde bulundurulsa da esas olarak hipertansiyona eşlik eden hastalıklar karar vermede en önemli parametredir. Bu yazıda gebelerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan bireylerde ve diyabetik hastalarda hipertansiyon tedavisinden bahsedilecektir.

A. Gebelerde Hipertansiyon Tedavisi

Tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %7'si hipertansiyon ile komplike olmaktadır. Gebelikte karşılaşılan hipertansiyon gebelik öncesinde var olan kronik hipertansiyon, gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon (gestasyonel hipertansiyon), kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi/eklampsi ya da kronik hipertansiyon zemini olmadan gelişen preeklampsi/eklampsi olarak dört grupta incelenir. Kronik hipertansiyon gebeliğin 20. haftasından önce var olan ya da öncesinde varlığı bilinmiyorsa gebelik tamamlandıktan 12 hafta sonrasında bile devam eden hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel hipertansiyon ilk defa gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen ama preeklampsi bulgularının eşlik etmediği hipertansiyon olarak tanımlanır. Preeklampsi önceden normotansif olan gebelerde genellikle 20. haftadan sonra gelişen hipertansiyon ve proteinüri/son organ disfonksiyonu ile karakterize iken bu klinik tabloya nöbetin eklenmesi durumunda ise eklampsi olarak adlandırılır. Gebelikte hipertansiyonu olan hastaya ilaç tedavisi uygularken hem anne hem de fetüse yönelik fayda/risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Antihipertansif ilaçların plazentadan geçmesi ve kan basıncında düşmenin uteroplazental perfüzyonu azaltma endişesi nedeniyle gebelerde antihipertansif tedaviye hangi kan basıncı değerinde başlanması gerektiği tartışmalı bir konudur. Maternal inme riskini azaltmak için ciddi hipertansiyonun (>160/110 mmHg) tedavisi her zaman önerilir. Buna karşın 140-160/90-110 mmHg arası kan basıncını tedavi etmenin kısa gebelik süresince anneye belirgin fayda sağlamadığı bunun yanında kan basıncını agresif düşürmenin fetal büyümeyi engellediği ve fetüsün gereksiz yere ilaçlara maruz bıraktığı uzun yıllardır düşünülüyordu. 2014 yılında yayınlanan ve hafif-orta derecede hipertansiyonu olan gebelerde yapılmış 49 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde tedavinin fetüse faydası ya da zararı olmadığı (doğum ağırlığı, perinatal mortalite, prematürite aynı), tedavi ile preeklampsi ve ablasyo plasenta riskinin değişmediği fakat annede ciddi hipertansiyon gelişme riskinin %40-60 azaldığı gösterilmiştir. Bir yıl sonra yapılan CHIPS çalışmasında ise hipertansif gebeler diyastolik hedef kan basıncı 85 mmHg vs. 100

mmHg olarak iki gruba ayrıldığında maternal, fetal veya neonatal sonuçları açısından fark olmadığı, ciddi hipertansiyon gelişiminin düşük kan basıncı hedefi olan grupta daha az olduğu ve düşük kan basıncı grubunda fetal yan etkilerde artış olmadığı saptanmıştır. Bu verilerin ışığında 2019 yılında yayınlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşma Raporunda sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 95 mmHg olması durumunda gebelerde antihipertansif tedaviye başlanması önerilmiştir. Kan basıncı hedefi olarak da 120-150/80-95 mmHg seviyesi arası öneren kılavuzlar mevcuttur. Gebelikte yoğun tuz kısıtlaması ve kilo verdirici diyet uygun

olmayabilir. Hipertansiyon tanısı olan ve gebelik oluşan veya planlanan hastalarda antihipertansif tedavide metildopa, labetalol veya nifedipin seçilmesi gereken ilaçlardır. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) bloker grubu ilaçlar kontraendikedir. Laktasyon döneminde en güvenli antihipertansif ilaç ise enalaprilidir.

B. KOAH'ta Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon KOAH'lı hastalarda en sık gözükten komorbid hastalıktır. Her ikisi de ayrı ayrı kardiyovasküler risk faktörü olması dolaylı bu iki hastalık bir arada olan bireylerin kardiyovasküler riskinde belirgin artış vardır. KOAH'lı hastalarda antihipertansif ilaç seçiminde ilacın solunum sistemi üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Genel toplumda sık kullanılan antihipertansif ilaçlardan tiazid diüretiklerinin KOAH'lı hastalarda solunum sistemi üzerine herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. Bununla beraber hastaların kullanmakta olduğu inhalasyon beta agonistlere ek olarak tiazid diüretik verilmesi hipokalemi riskini artırır ve aritmiye yol açabilir. Kıvrım diüretikleri ise hipokalemiye ek olarak metabolik alkaloz ve hiperkapniye yol açabilecekleri için zorda kalmadıkça kullanılmamalıdır. RAAS'nin KOAH patogenezinde oynadığı rol göz önünde bulundurulduğunda RAAS blokörleri bu hasta grubunda iyi bir seçim olarak gözükmektedir ve hem kardiyovasküler hem de pulmoner koruyucu etkileri vardır. ACE inhibitörlerinin öksürük etkisi nedeniyle ARB tercih etmek daha akılcı gözükmektedir. Beta blokörler hipertansiyona eşlik eden birçok önemli klinik durumda mortaliteyi azaltan ilaçlar olup kardiyoselektif olanların KOAH'lı hastalara bu endikasyonların varlığında verilmesi uygun olacaktır. Bu hastaları beta blokörlerden mahrum bırakmak mortalitede artışa yol açacaktır. Kardiyoselektif olmayan beta blokörlerin ise KOAH'lı hastalara verilmesi sakıncalıdır. Kalsiyum kanal blokörleri, alfa blokör ya da spironolaktonun KOAH'lı hastalarda kullanımı noktasında bir engel yoktur. Hedef kan basıncı açısından bakıldığında KOAH'lı hastalarda genel toplumdan farklı bir öneri bulunmamaktadır.

C. Diyabetik Hastada Hipertansiyon Tedavisi

Diyabetik hastalarda hipertansiyon sıklığı genel popülasyondan yüksek olduğu gibi hipertansif hastalarda da gelecekte diyabet gelişme riski hipertansif olmayanlara göre daha fazladır. Her ikisi de çok önemli kardiyovasküler risk faktörü olan bu durumların birlikteliğinde kardiyovasküler risk dramatik olarak artmaktadır. Beta blokörlerin ve özellikle yüksek dozlarda tiazid diüretiklerinin glukoz metabolizması açısından olumsuz etkileri vardır. Tip 1 diyabet hastalarında ACE inhibitörleri, tip 2 diyabet hastalarında ise ARB'ler ile yapılan çalışmalar RAAS blokörü ilaçların kan basıncı düşürücü etkilerinin ötesinde renoprotektif olduklarını ortaya koymuştur. Bu etki bu ilaçların efferent arteriol üzerinde yaptıkları vazodilatasyon neticesinde glomerül içi basıncı benzer miktarda kan basıncı düşüşü sağlayan diğer grup antihipertansiflere göre daha fazla azaltmalarından kaynaklanmaktadır. Azalan intraglomerüler basınç hem glomerüloskleroz gelişimini yavaşlatmakta hem de kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde önemli bir faktör olan proteinüriyi azaltmaktadır. Dolayısıyla diyabetik hipertansiyon hastalarında RAAS blokörü ilaçlar ilk tercih olmalı ve kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalarda diğer antihipertansifler eklenmelidir. Türk Hipertansiyon Uzlaşma Raporu önerilerine göre kan basıncı $>140/90$ mmHg olduğunda

diyabet hastalarında antihipertansif ilaç tedavisine başlanmalı, sistolik kan basıncı >65 yaş için 130-140 mmHg, ≤65 yaş için ise 120-130 mmHg olarak hedeflenmelidir. Diyastolik kan basıncı hedefi olarak ise tüm yaş gruplarında 70-80 mmHg önerilmiştir.

Kaynaklar:

1. Altun B, et al; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.* 2005;23(10):1817-23.
2. August P. Treatment of hypertension in pregnant and postpartum women. In: UpToDate, Lockwood, CV, Bakris GL (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
3. Abalos E, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD002252.
4. Magee LA, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension.* 2016;68:1153.
5. Lewis EJ, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-62.
6. Viberti G, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994;271:275-9.
7. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
8. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation.* 2002;106:672-8.
9. Lewis EJ, et al. For the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
10. Brenner BM, et al. For the RENAAL Study Investigators. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.

AKILCI İLAÇ OTURUMU: YATAN HASTADA TROMBOPROFİLAKSİ

Öğr. Gör. Dr. Murat Özdede

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı

Venöz tromboemboli; derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) başta olmak üzere önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Venöz tromboemboli (VTE) ve ilişkili tromboembolik olayların en az yarısı hastaneye yatış ile ilişkilidir (1). Dahili nedenlerle yatmakta olan hastalarda genellikle en az bir risk faktörü bulunur (2). Venöz tromboemboli risk hesaplama modelleriyle çoğunlukla öngörülebilir ve uygun hastaya uygun profilaksi verilerek engellenebilir bir durumdur. Pulmoner emboli ve derin ven trombozu sessiz olsa da hastane için ölümlerin %5-10'luk kısmı direk pulmoner emboli nedenlidir (3).

Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli insidansı ülkelere göre önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Örneğin Asya ülkelerinde yüz bin hasta yılda 13,9-19,9 arası insidans bildirilmektedir (4). Bu oran batı toplumlarında yüz bin hasta yılda 100 ile 300 arasındadır (5). Bu epidemiyolojik verilerdeki önemli farklılıklar olasılıkla hastalığın sessiz gidişatı, tanı koyma algoritmalarındaki farklı yaklaşımlar ve bildirim eksikliği olabilir. Derin ven trombozu, pulmoner emboli haricinde nadiren hayatı tehdit eder, ancak post-tromboembolik sendrom ilişkisi, venöz ülserler, kronik pulmoner tromboembolik hastalık, uzamış hastane yatışı, en az altı aylık tedavi dozunda antikoagülasyon ve komplikasyonu, artmış tedavi maliyetleri ile ilişkilidir (6).

Kılavuzlar ve Öneriler:

Doğru hastada doğru farmakolojik profilaksi %45-63 oranında VTE sıklığında azalmayı sağlar. Günümüzde birçok ulusal ve uluslararası cemiyet (ACCP, ASH, NICE, ASCO) bu konuda kılavuzlar yayınlamıştır (2, 7-9). Ufak farklılıklar olsa da ortak kanı merkezlerin kendi içlerinde de valide ettiği, üzerinde fikir birliği oluşmuş risk tahmin modelleri kullanılarak hastaları risk gruplarına ayırmak lehinedir. Bu modellerin genelinde tromboz için klasik risk parametreleri kullanılır (1, 2, 10-13). Hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, obezite varlığı, puhtılaşıma eğiliminin arttığı edinilmiş ya da herediter nedenlerin varlığı gibi parametreler ile sayısal bir skor hesaplanır ve hastalar iki, üç ya da daha fazla risk grubu içerisinde sınıflandırılır. Tahmin edilebilir ki cerrahi hastalarda ayrıca planlanan ameliyat tipi, ameliyat süresi gibi parametreler de skorlama içerisinde yerini almaktadır (11). Kılavuzların amacı mutlak olarak hekimin klinik kararının yerine geçmek değildir, sorumlu hekim kılavuz önerileri, kendi deneyimi ve hastaya ait faktörleri sentezleyebilmelidir.

Dahili servislerde akut bir hastalık nedeniyle yatmakta olan hastaların risk değerlendirmesi hususunda birçok öneri ve yaklaşım vardır. Amerika göğüs hekimleri cemiyeti (ACCP) ve Amerika hekimler cemiyeti (ACP) önerilerine bakıldığında benzer öneriler mevcuttur (2, 7). Riskli hasta grubunda farmakolojik profilaksi esastır; düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) önerilen ajanlardır. Oral antikoagülanlar ise rutin olarak profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır. Mekanik profilaksinin yeri çok tartışmalıdır. Randomize kontrollü çalışmalarda mekanik aletlerin koruyuculuğu konusunda çelişkili sonuçlar vardır. İnmeli hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada kompresyon çoraplarının mortalite hızını azaltma, semptomatik DVT ve PE'yi engellemede kompresyon çorabı kullanılmamaya üstünlüğünün gösterilemediği gibi alt ekstermitede cilt

abrazyonu riskini 4 kat arttırması da tedavinin tercih sıralarında geride olmasının kanıtlarından biridir. Kompresyon çorapları ile farmakolojik tedaviyi kıyaslamak mümkün ve etik değildir. Ancak özellikli bir hasta grubu olan inmeli bireylerde inme sonrası en az 7 gün sonra düşük moleküler ağırlıklı heparin ile intermitan pnömotik kompresyon kıyaslanmıştır ve randomize edilmiştir. Hasta sayısı azdır ve sonuçta anlamlı bir farklılık yoktur (14). Başka bir klinik çalışmada akut serebral hemorajili hasta grubunda kompresyon çorapları kendi içerisinde pnömotik kompresyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde kıyaslanmıştır, 3 aylık tüm mortalite hızlarında farklılık saptanmamıştır (15).

Bahsi geçen kılavuzda; totalda 20 717 hastanın (inmesi olmayan) veriler incelenmiş, subkütan DMAH ya da standart heparin verildiğinde tüm sağkalımda fark gösterilememiştir, ancak pulmoner embolide anlamlı risk düşüşü var. Majör kanamada artış, semptomatik DVT’de azalma görülmüştür, ancak ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aynı çalışmada SH ile DMAH arasında VTE profilaksisi parametrelerinde fark olup olmadığına bakılmış, sonlanım noktaları içerisinde mortalite, kanama, DVT ve PE’yi engellemede anlamlı bir fark gösterilememiştir (7).

Kısaca ACP mekanik profilaksi yöntemlerinin rutin olarak kullanılmasını önermez, dahili hastalarda (inme dahil) VTE ve kanama açısından her hastada risk sınıflaması yapılması gerektiğini vurgular ve kanama açısından aşikar risk olan hastalar haricinde tüm bireylerde heparin grubu ilaçların kullanılmasını önerir.

Amerikan Hematoloji Cemiyeti (ASH) güncel kılavuzunda hastaları üç grupta değerlendirmiştir; dahili nedenlerle yatan hastalara akut hastalar grubunda, kritik bakım ihtiyacı olan ve/veya yoğun bakım yatışı olan hastalar kritik hastalar grubunda, tıbbi durum nedeniyle uzun süreli hastane dışı merkezlerde yatışı yapılan genellikle bakıma muhtaç hastaları ise kronik hastalar grubunda incelenmiştir (16). Akut hasta grubunda DMAH ve fondaparinuxs tedavisinin ilk basamakta yer almasını, Standart heparinin ise bu iki ajana ulaşamadığında kullanılmasını önermiştir. Kritik hastalarda ise DMAH ve SH’in ilk basamakta konumlandırılmıştır, fondaparinuxsu bu iki ilacın kullanılmadığı durumlarda kullanılmasını önermiştir. Kritik hastaların hepsinde VTE profilaksiyi önermiş ve farmakolojik tedavinin esas alınması gerektiğini vurgulamıştır. Akut ve kritik hastalarda kombinasyon yaklaşımını önermemektedir, eğer profilaksi yapılacak ise mekanik ya da farmakolojik profilaksi yapılması gerektiğini önermektedir. Mekanik profilaksidede aralıklı pnömotik kompresyonu ya da dereceli elastik çorabı önermekte, kullanım tercihini hekime bırakmaktadır. Yeni nesil oral antikoagülanların profilaksidede kullanılmasını, taburculuk sonrası uzamış profilaksiyi, ek risk faktörü olmayan kronik hastalarda herhangi bir profilaktik yaklaşımı önermemektedir. Minör risk faktörü olan ayaktan hastalarda, risk faktörü olmayan uzun yolculuk yapacak gebe hastalarda da profilaksiyi önermemektedir. Risk faktörü olan gebelerde DMAH veya elastik çorap ile profilaksiyi önerir, bunların kullanılmadığı durumlarda uzman görüşü olarak düşük doz aspirini alternatif olarak göstermektedir. Kanama risk modeli önerisi IMPROVE kanama, VTE risk modeli önerisi ise IMPROVE tromboz ve Padua VTE risk tahmin modelleridir (16-20). Padua tahmin modelinin avantajları kullanım kolaylığı ve laboratuvar bağımsız oluşu, birçok çalışmada valide edilmiş olması sayılabilir.

Özellikli hasta gruplarına bakıldığında; kanser hastaları belki de VTE profilaksisi için en güçlü adaydırlar ve birçok risk tahmin modelinde aktif kanser varlığı yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Amerikan Kanser Onkoloji Cemiyeti, aktif kanser tanısı ile yatmakta olan hastaların bütününde VTE profilaksisi, aşikâr kontrendikasyon yok ise önerir (9). Profilaksi farmakolojik ajanlarla olmalıdır. Yatağa bağımlı kanser hastalarında süresiz DMAH ve SH tedavisini önerilirken, ayaktan hastalarda kemoterapi, radyoterapi ya da immunoterapi alıyor olması nedeniyle rutin profilaksi önerilmez. Bunun iki istisnası vardır; kemoterapi alan pankreas kanseri hastaları ile steroid

eşliğinde lenalidomid, talidomid ve pomalidomid alan multipl myelom hastalarıdır. Her iki grupta da profilaksi DMAH ile yapılmalıdır. Antiplatelet ajanlarla ilgili farklı öneriler olsa da genel kanı antiplatelet ajanlarla rutin profilaksi yapılmaması gerektiği lehinedir. ASCO aynı zamanda kanser cerrahisi planlanan hastalar hakkında da öneriler sunmuştur. Malign hastalığı nedeniyle tüm majör cerrahiye girecek hastalar VTE farmakolojik profilaksi almalıdır, majör cerrahi tanımı 30 dakikadan daha uzun süren laparotomi, laparoskopi, torakotomi olarak tanımlanmıştır. Profilaksi en az 7-10 gün sürmelidir. Pelvik cerrahi, rezidü tümör cerrahisi, obez hasta, geçirilmiş VTE öyküsü durumlarında profilaksi 4 haftaya kadar uzatılmalıdır. Diğer tüm hasta gruplarında olduğu gibi bu hasta grubunda da en iyi yöntem DMAH grubu ilaçlardır. Santral sinir sistemi malignansilerinde VTE profilaksi stratejilerinde konservatif yaklaşımı önermez, sadece 'overuse' konusunda dikkatli olunması önerir. Bu hasta grubunda özellikle aktif intrakraniyal kanama, geçirilmiş yeni cerrahi, 50.000'in altında trombositopeni veya koagülopati varlığına dikkat edilmesi gerektiğini vurgular. Vena cava filtresini sadece farmakolojik profilaksiye aşikâr kontrendikasyon var ise ya da farmakoterapiye rağmen tekrarlayan VTE söz konusu ise önerir. Sağkalımı arttırmak için her kanser hastasına risk değerlendirmeksizin profilaksi önermez.

Zor Hastada Karar

Karaciğer yetmezliği, trombositopenili hasta, kronik böbrek hasarı gibi durumlarda VTE profilaksi tercihleri, dozları, yaklaşımları çok değişkendir ve karar vermesi zor olabilir. INR'si yüksek siroz hastalarında farmakolojik profilaksi önerilmez. KBH'lı hasta grubu en sık dilemmanın yaşandığı hasta gruplarından biridir, GFR>30 üzerinde genellikle profilaktik dozda DMAH tedavisi iyi tolere edilir. Heparin grubu ilaçlarda molekül boyutu büyüdükçe renal klerans bağımlı eliminasyon azalır ve endotel bağımlı eliminasyon artar. Fondaparinux moleküler ağırlığı en küçük pentasakkarid grubu ilaçtır ve GFR 50'nin altında doz azaltımı önerilir. VTE profilaksisinde GFR 30'un altında anti faktör Xa monitorizasyonu önerilir ve yüksek riskli hastalarda DMAH dozlarında %30-50 azaltma düşünülmelidir. Standart heparin 3 x 5000 IU ve 2 x 7500 IU geleneksel yaklaşım olup, ciddi böbrek yetmezliği veya son dönem yetmezlikte etkindir, doz azaltılması önerilmez. GFR 30'un altında enoksaparin birikimi riski olduğunun ve GFR düşüşü ile ters lineer ilişkili olduğunun tekrar vurgulanması önemlidir. Henüz DMAH-diyaliz hastaları ya da ciddi renal yetmezlik durumunda hangi dozda ne kadar verilmeli konusunda fikir birliği oluşmamıştır bunun başlıca nedeni yeterli sayıda çift kör randomize klinik çalışma eksikliğidir. Bununla ilgili en büyük çalışmalardan biri tasarımında birinci sonlanma noktası kanama nedenli hospitalizasyon ya da ölüm, ikinci sonlanım noktası ise venöz tromboembolizm olduğu 7 721 diyaliz hastasıyla yapılmış bir randomize klinik çalışmadır (21). Subkütan heparin 5000 günde 3 defa ve enoksaparin (31-60 mg) etkileri kıyaslanmıştır ve tüm sonlanım noktalarında benzer etki görülmüştür.

Bir diğer zor hasta grubu trombositopenili hasta grubudur. Trombositopenili hastalarda kanama riski artar ancak venöz tromboz riski kanama riskiyle aynı oranda azalmaz. Bu hasta grubu çok heterojendir ve trombositopenili hastalarda tromboz mu kanama mı ön planda bunu hesaplayacak bir formül yoktur. Tromboz riskini azaltıp da kanama yol açmayacak bir antikoagülanın da olmadığı göz önüne alınırsa bazı hastalarda karar vermekte zorlanılabilir. Bu hastaların öyküsünde 50.000/mm³ üzerinde majör kanama öyküsü olması hâkli, platelet sayısının 50.000 mm³'ün altında olması, kemik iliği transplantasyon nedeniyle trombositopeni, üremi, tirozin-kinaz inhibitörleri, Dissemine intravasküler koagülasyon, karaciğer yetmezliği gibi durumlarda riskin arttığı unutulmalıdır. Yüksek kanama riski varlığında DMAH yarı doza düşülebilir (22).

Eve Götürülecek Mesajlar:

VTE öngörülebilir ve engellenebilir. Hastaları risk grubuna sınıflamak için her merkezin kendi içerisinde tutarlı-

lığını test ettiği ve bağlı kaldığı, üzerinde ortak bir kanı oluşmuş risk tahmin modeline sahip olması gerekir. Risk tahmin modelinin uygun-kolay-hızlı olması önemlidir. Amaç doğru ve uygun hastayı bulup, doğru tedaviyi vermektir. Uygun hastaya profilaksi hastanenin kalite göstergesidir (23, 24). Kalitenin yönetilmesi ve sürdürülmesi takım işidir. Uygun hastaya profilaksi vermemenin tıbbi bir hata olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Cohen AT, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
2. Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381s-453s.
3. Alikhan R, et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1254-7.
4. Lee LH, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2243-60.
5. Heit JA, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86(07):452-63.
6. Hull RD, et al. The economic impact of treating deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: outcome of therapy and health economy aspects. *Haemostasis*. 1998;28 Suppl 3:8-16.
7. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;155(9):625-32.
8. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340.
9. Key NS, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520.
10. Bikedeli B, Sharif-Kashani B. Prophylaxis for venous thromboembolism: a great global divide between expert guidelines and clinical practice? *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(2):144-55.
11. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Disease-a-month : DM*. 2005;51(2-3):70-8.
12. Spirk D, et al. Predictors of thromboprophylaxis in hospitalised medical patients. Explicit ASsessment of Thromboembolic RIsk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE). *Thromb Haemost*. 2015;113(5):1127-34.
13. Nendaz M, et al. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. Explicit ASsessment of Thromboembolic RIsk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE). *Thromb Haemost*. 2014;111(3):531-8.
14. Collaboration CT. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1958-65.
15. Muir K, et al. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep vein thrombosis after acute stroke. *QJM*. 2000;93(6):359-64.
16. Schünemann HJ, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-225.

17. Barbar S, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2010;8(11):2450-7.
18. Germini F, et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(3):336-9.
19. Tapson VF, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007;132(3):936-45.
20. Spyropoulos AC, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3):706-14.
21. Chan KE, et al. No difference in bleeding risk between subcutaneous enoxaparin and heparin for thromboprophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Intern*. 2013;84(3):555-61.
22. Tufano A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(3):267-74.
23. Goldsmith M, et al. VTE as a quality indicator. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2008;6(8):754-9.
24. Gray J, Razmus I. Improving venous thromboembolism prevention processes and outcomes at a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2012;38(2):61-6.

DAHİLİYE POLİKLİNİĞİNE GELEN ONKOLOJİ HASTASI: YENİ İLAÇLAR, YENİ YAN ETKİLER

Doç. Dr. Serkan AKIN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

İmmün Checkpoint İnhibitörleri

İmmün checkpoint inhibitörleri: CTLA- 4 inhibitörü olan İpilimumab ve Tremelimumab; PD-1 inhibitörü olan Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab ve Cemiplimab ve PD-L1 inhibitörü olan Atezolizumab, Durvalumab ve Avelumab'tır. Bu ilaçlar FDA tarafından birçok kanserde onaylanmışır ve ülkemizde de kullanılmaktadır.

İmmün checkpoint inhibitörleri ile en sık halsizlik ve infüzyon reaksiyonu gibi sistemik yan etkiler izlenmektedir. Dermatolojik toksisite en sık görülen ve en erken başlayan immün ilişkili yan etkidir. Tipik olarak gövde veya ekstremitelerde retiküler, makulopapüler, hafif derecede eritemli ve kaşıntılı bir döküntüdür (1). Bülöz dermatit ve Steven Johnson sendromu gibi daha ciddi durumlar da gelişebilmektedir. Tedavide topikal steroid içeren kremler önerilebilir. Grade 3 ve üzeri dermatolojik toksisitede oral veya intravenöz steroid kullanımı ve ilacın kesilmesi düşünülebilir (2).

İntestinal yan etkiler sulu ishal, karın ağrısı, ateş, kilo kaybı ve hematokezya şeklinde olabilir. İshal veya kolit ilk 6 hafta içinde başlar. İnfeksiyöz nedenlerden ayırt etmek gerekir. CTLA-4 inhibitörleri ile ishal daha sık gelişir. Hafif tablolarda hidrasyon, ishal ile uyumlu diyet ve anti-motilite ilaçlar faydalı olacaktır. Tanının net olmadığı durumlarda abdominal BT ve kolonoskopi yapılmalıdır. Şiddetli veya yaşamı tehdit eden enterokolitli hastalarda ilaç kesilmeli ve yüksek doz steroid verilmelidir. Steroid ile üç gün içinde düzelme sağlanamazsa infliksimab önerilmektedir. İnfliksimab dirençli vakalarda mikofenalat veya vedolizumab düşünülebilir.

Hepatik yan etki daha çok asemptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğu şeklindedir. Viral nedenleri, hastalık tutulumunu ve diğer ilaç ilişkili nedenleri dışladıktan sonra tanı konabilir. Hafif tablolarda izlem yeterli iken şiddetli vakalarda mutlaka steroid başlanmalıdır. Orta şiddetli ve şiddetli durumlarda ilaç mutlaka kesilerek izlenmelidir. Steroide yanıtız vakalarda mikofenalat düşünülebilir. İnfliksimab hepatotoksik olduğu için kaçınılmalıdır.

Endokrinopati: immün checkpoint inhibitörleri ile ilişkili sık görülen bir yan etkidir. CTLA-4 inhibitörleri sıklıkla hipopitüitarizme neden olurken, PD-1/ PD-L1 inhibitörleri ise tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olur. Primer adrenal yetmezlik ve tip 1 diabetes mellitus daha az sıklıkla görülür. Hipotiroidi en sık gözlenen endokrinolojik yan etkidir (3).

Pnömonit: nadir fakat potansiyel olarak ciddi veya ölümcül bir komplikasyondur. İnfeksiyon ve malignite gibi alternatif tanılar dışlanarak tanı konabilir. Steroid hayat kurtarıcı olabilir.

Nadir görülen yan etkiler asemptomatik amilaz lipaz yüksekliği, akut pankreatit, inflammatuvar artrit, myalji, miyozit, polimiyalji romatika, dev hücreli arterit, üveit, episklerit, miyokardit, akut nefrit, myastenia gravis, Gullian-Barre Sendromu, periferik nöropati, aseptik menenjit, ensefalit ve transvers myelittir.

Yan etki geliştiğinde mutlaka ilgili bölümden konsültasyon istenmelidir. Genel olarak ciddiyete göre yaklaşım gerekmektedir. Grade 1 gibi hafif yan etkilerde destek tedavi başlanıp genellikle ilaca devam edilir. Orta

şiddetteki yan etkilerde düşük doz steroid (prednisone 0,5-1 mg/kg/gün) başlanabilir ve ciddiyete göre ilaca ara verip yan etki düzelirse devam edilebilir. Nörolojik, kardiyak veya şiddetli yan etki geliştiğinde ilacı keserek hasta yakın takip amacıyla hospitalize edilmeli ve ilaç kalıcı olarak kesilmelidir. Endokrinopatiler haricindeki immün ilişkili yan etkilerde yüksek doz steroid (prednisone 1-2 mg/kg/gün) mutlaka başlanmalıdır. Üç gün içinde iyileşme yoksa immünsüpresyon arttırılmalıdır. Konvansiyonel kemoterapi ajanlarında yapıldığı gibi doz azaltmak fayda sağlamamaktadır. Tanıda gecikme hayatı tehdit edebilir (4). İmmünoterapi kesildikten sonra da immün ilişkili yan etki gelişebileceği unutulmamalıdır.

Anjiogenez İnhibitörleri

Kanser tedavisinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sinyal yolunu hedefleyen ajanların kullanımının yaygınlaşmasıyla, bu ajanların geniş bir toksisite spektrumuyla ilişkili olduğu da gözlenmiştir. Bevacizumab, VEGF-A'ya karşı; ramusirumab ise VEGF reseptörü-2'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır. Başka bir VEGF ligand inhibitörü olan Aflibercept, VEGF ve plasenta büyüme faktörünün VEGF reseptörüne bağlanmasını engelleyen bir VEGF füzyon molekülüdür. VEGF inhibisyonu ile sınıf etkisi olarak hipertansiyon, tromboemboli ve sol kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler yan etkiler yanında proteinüri, fistül oluşumu, gastrointestinal sistem perforasyonu, kanama ve ses kısıklığı gibi kardiyovasküler dışı yan etkiler görülebilmektedir. Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), çene osteonekrozu ve mikroanjiyopatik hemoliz nadir görülen yan etkilerdir. VEGF reseptörünün tirozin kinaz kısmına karşı geliştirilmiş moleküller kısaca Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Reseptörü Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İlaç adı	Etkilediği reseptörler	Kullanıldığı kanserler	En belirgin yan etkiler
Sorafenib	VEGFR2, FLT3, PDGFR, FGFR-1	Hepatoselüler kanser Renal hücreli kanser Medüller tiroid kanseri	Hipertansiyon Kalp yetmezliği El-ayak sendromu
Sunitinib	c-kit, VEGFR1-3, PDGFR-alfa, PDGFR-beta, FLT3, CSF-1R ve RET	Renal hücreli kanser GİST Nöroendokrin tümör	Hipertansiyon Halsizlik Kalp yetmezliği
Regorafenib	VEGFR1-3, RET, c-kit, PDGFR, FGFR1-2	Metastatik kolon kanseri Sarkom GİST	El-ayak sendromu Hipertansiyon Karaciğer disfonksiyonu
Pazopanib	VEGFR1-3, PDGFR, FGFR1 ve 3, c-kit	Renal hücreli kanser Yumuşak doku sarkomu	Karaciğer disfonksiyonu Saç rengi değişikliği Hipertansiyon
Aksitinib	Selektif VEGFR1-3	Renal hücreli kanser	Hipertansiyon
Kabozantinib		Renal hücreli kanser Medüller tiroid kanseri Hepatoselüler kanser	Döküntü El-ayak sendromu
Lenvatinib	VEGFR, RET ve FGFR	Papiller tiroid kanseri, Renal hücreli kanser Hepatoselüler kanser	Hipertansiyon
Vandetanib	VEGFR, RET ve EGFR	Medüller tiroid kanseri	İshal Döküntü QT uzaması

GİST: gastrointestinal stromal tümör

Human Epidermal Büyüme Reseptör-2 (HER2)'ye yönelik tedaviler

Trastuzumab; HER2'ye karşı geliştirilmiş, reseptörün subdomain 4 kısmına bağlanan bir monoklonal antikordur. Meme ve mide kanserinde kullanılmaktadır. Trastuzumab ile en sık görülen yan etki genellikle ilk uygulamalarda görülen alerjik reaksiyondur. Gelişebilecek en önemli yan etki ise kardiyotoksisite olup ilaç kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Pertuzumab ise HER2'ye karşı geliştirilmiş, reseptörün subdomain 2 kısmına bağlanan ve dime-rizasyon inhibitörü olarak bilinen bir monoklonal antikordur. Meme kanserinde trastuzumab ve taksan ile be-raber kullanılmaktadır. Pertuzumabın en sık yan etkisi ishal, bulantı ve halsizliktir. Döküntü, mukozit, nötropeni nadiren görülebilir. Lapatinib ve neratinib HER2'nin tirozin kinaz inhibitörleri olarak bilinmektedir. Genellikle ishal, döküntü ve daha az sıklıkla sol ventrikül disfonksiyonu gibi yan etkiler gözlenebilir. Trastuzumab emtansin (T-DM1) ve trastuzumab derukstekan, trastuzumab ve ona bağlı bir konvansiyonel kemoterapi ajanı içermekte-dir. Trastuzumaba bağlı yan etkilerinin yanı sıra kemoterapiye bağlı olarak myelosupresyon, bulantı ve kusma da görülebilmektedir (6).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)'ne karşı geliştirilmiş tedaviler

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri; duyarlaştırıcı mutasyonu olan küçük hücre dışı akciğer kanserinde kullanılmak-tadır. Bu ajanlar erlotinib, gefitinib, afatinib, dakomitinib ve osimertinibdir. EGFR inhibisyonu ile; genellikle deri döküntüsü, tırnak değişikliği, paronişi, ishal, mukozit, daha az sıklıkta pnömoni gibi yan etkiler gözlenmektedir. EGFR'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar ise setuksimab ve panitumumabdır. Kolon ve baş-boyun tümör-lerinde kullanılmaktadır. Akneiform döküntü çok tipiktir (7).

Spesifik Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) tirozin kinaz inhibitörleri; ALK rearranjanı bulunan küçük hücre dışı akciğer kanserinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar alektinib, lorlatinib, brigatinib, krizotinib ve seritinibdir. ALK inhibisyo-nu ile; en sık gastrointestinal toksisite, görme bozuklukları, ödem ve daha az sıklıkla pnömoni gözlenmektedir.

ROS-1 rearranjanı tespit edilen küçük hücre dışı akciğer kanserinde; entrektinib, krizotinib, lorlatinib ve seritinib kullanılabilir.

Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz (NTRK) inhibitörleri, NTRK füzyon geni tespit edilen kanserlerde tümör-agnostik olarak FDA onayı almıştır. Bu ilaçlar larotrektinib ve entrektinibdir.

RET rearranjanı küçük hücreli akciğer kanseri ve tiroid kanserinde görülebilen bir genetik değişimdir. Selpercatinib, pralsetinib, kabozantinib ve vandetanib RET inhibisyonu yapabilen ilaçlardır. Hepatotoksisite, di-are ve döküntü en sık görülen yan etkilerdir (8).

Diğer ilaçlar

Siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri: hormon pozitif meme kanserinin tedavisinde hormonal ajanlar ile be-raber kullanılmaya başlanmıştır. Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib bu gruptadır. En sık yan etki genellikle geçici ve doz bağımlı olan nötropenidir. Enfeksiyon sıklığında artış, halsizlik, diare, bulantı, alopesi ve interstiyel akciğer hastalığı da gözlenebilir (9).

Klinik kullanımda olan mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri: everolimus ve temsirolim-ustur. Meme kanseri, renal hücreli kanser ve nöroendokrin tümörlerde kullanılmaktadır. Mukozit, enfeksiyon sıklığında artış, döküntü, hiperlipidemi, hiperglisemi ve ishal yapabilmektedirler.

Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri: lenfoma ve meme kanserinde kullanılmakta olup birçok kanserde de etkisi araştırılmaktadır. Hepatotoksisite, diare, myelosupresyon, gastrointestinal perforasyon, döküntü, hiperglisemi (Alpelisib) ve pulmoner toksisite (Alpelisib) görülebilecek yan etkiler arasındadır.

BRAF mutasyonu tespit edilen tümörlerde kombine olarak BRAF ve MEK inhibitörleri kullanılabilir. Bu ilaçlara bağlı pireksi, titreme, döküntü, artralji, fotosensitivite, hiperkeratoz ve cilt kanseri gelişimi gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Polatuzumab vedotin ve brentuksimab vedotin sırasıyla CD79b ve CD30'a karşı monoklonal antikor ve buna bağlı olan bir anti-tübül ajandan oluşan antikor-ilaç konjugatıdır. Her iki ilaç ta myelosupresyon, infüzyon reaksiyonu, periferik nöropati, hepatotoksisite ve infeksiyon sıklığında artış gibi yan etkilere sahiptir.

CD20'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardan rituksimab ve obinutuzumab ülkemizde kullanılmaktadır. Infüzyon reaksiyonu, hepatit reaktivasyonu, tümör lizis sendromu ve infeksiyon sıklığında artış en önemli yan etkileridir. Daratumumab myelom tedavisinde kullanılan CD38'e karşı monoklonal antikordur. Infüzyon reaksiyonu, coombs pozitifliği ve infeksiyon sıklığında artış yapabilmektedir.

Bruton's tirozin kinaz: B hücreler için önemli olan sitoplazmik bir enzimdir. Bu tirozin kinazı inhibe eden ilaçlar ibrutinib, acalabrutinib ve zanubrutinibdir. Başta kronik lenfositik lösemi ve mantle hücreli lenfoma olmak üzere B hücreli neoplazmlarda kullanılmaktadır. Myelosupresyon, infeksiyona yatkınlık, döküntü, ishal, hipertansiyon, kanama, atriyel fibrilasyon, bulantı, kusma, artralji ve ödem sık görülen yan etkilerdir.

İmmünmodülatör ilaçlar teratojenik olarak bilinmektedir. Tromboemboli, döküntü yapabilmektedirler. Nöropati talidomid ile belirlenmiştir. Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib myelom tedavisinde kullanılan proteozom inhibitörleridir. Bu ilaçlardan bortezomib ile periferik nöropati, karfilzomib ile kalp yetmezliği ve iksazomib ile trombositopeni en sık gözlenmektedir.

Prostat kanserinde kullanılan yeni ilaçlardan abirateron CYP17 inhibisyonu yaparak etki eder ve halsizlik, bulantı, kusma, hipertansiyon, ödem, hipokalemi, artralji gibi yan etkiler görülebilir. Enzalutamide, apalutamide ve darolutamide ise anti-androjen olarak etki etmektedir ve halsizlik, kas ve iskelet ağrısı, diare, ödem, sıcak basması ve nöbet eşliğinde azalma gibi yan etkiler yapabilmektedirler.

Özellikle BRCA mutasyonu saptanan hastalarda kullanılabilen PARP inhibitörleri ise myelosupresyonun yanısıra akut myeloid lösemi riski taşımaktadırlar. Görülebilecek diğer yan etkiler ise halsizlik, bulantı, kusma, alopesi, tat bozukluğu, kreatinin yükselmesi, baş ağrısı, hipertansiyon, insomnia, hepatotoksiste ve hiperkolesterolemidir.

Denosumab kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan RANKL'a karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Hipokalsemi, kas ve kemik ağrısı, çene osteonekrozu, atipik femur kırığı ve ilaç kesildikten sonra gelişebilecek vertebral kompresyon kırığı yan etkileridir.

Kaynaklar:

1. Lacouture ME, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. J Am Acad Dermatol. 2014;71:161-169.
2. Brahmer JR, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. J Oncol Pract. 2018;14:247-249.
3. Barroso-Sousa R, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune

- Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:173-182.
4. Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5:95.
 5. Jayson GC, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet.* 2016;388:518-529.
 6. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:33-48.
 7. Lacouture ME, et al. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17:85-96.
 8. Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2021 - December 15, 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
 9. Edward Chu, MVTD, Jr., MD (2021). Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual.

SPONDİLOARTRİTLERDE OLGULARLA AYIRICI TANI VE TEDAVİ

Uzm. Dr. Emine Duran, Prof. Dr. Sedat Kiraz

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Spondiloartritler (SpA), özellikle sakroiliyak eklem ve omurgayı etkileyen, periferik eklem tutulumuna eklem dışı bulguların eşlik edebildiği kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur. Grubun prototipi ankilozan spondilit (AS) için erkek cinsiyet hakimiyeti söz konusu iken, non-radyografik aksiyal SpA'da (AkSpA) cinsiyet dağılımı eşittir. Hastalık genellikle yaşamın 3.dekadında başlar. Patogeneizde genetik etkilenmenin rolü büyüktür. AS ile HLA-B27 geni arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. En sık klinik bulgu inflamatuvar bel ağrısıdır. Literatürde inflamatuvar bel ağrısı için oluşturulmuş farklı sınıflama kriterleri mevcuttur. Genel olarak inflamatuvar bel ağrısının özellikleri; 40 yaşından önce başlaması, 3 aydan uzun sürmesi, sinsiz başlangıç göstermesi, 30 dakikadan fazla sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersizle azalıp istirahatle artması, gece yarısı uykudan uyanması, gezici gluteal ağrı varlığı ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt vermesidir.

Diğer bir klinik bulgu olan, periferik eklem tutulumu hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. AS için eklem tutulum paterni, alt ekstremitte ağırlıklı, asimetrik monoartrit veya oligoartrit şeklindedir. Omuz-kalça tutulumu ise kök eklem artritleri olarak değerlendirilir ve hastaların yaklaşık %35'inde görülür.

Entezit; tendon, ligament, fasiya ve eklem kapsülünü insersiyosun bölgesinin inflamasyonudur. En sık görülen bölge Aşil tendonu ve plantar fasiya yapışma yeridir. Omurga boyunca diskovertebral, kostovertebral eklemler ve ligamentöz yapılarda; omurga dışında ise iliak krest, tibial tüberkül, büyük trokanter ve iskial tuberosit entezitin görüldüğü diğer bölgelerdir.

Daktilit spesifik olmamakla birlikte, spondiloartritlerin karakteristik bulgusudur. İnflamasyona bağlı olarak parmağın fusiform şişliği (sosis parmak) olarak tanımlanır. AkSpA'dan ziyade daha çok reaktif artrit, psöriyatik artrit ve undiferansiye SpA için tipiktir.

Eklem bulguları dışında, farklı organ tutulumları da spondiloartritlerin sık görülen klinik bulgularıdır. Akut anterior üveit (irit veya iridosiklit), AkSpA'nın en sık görülen eklem dışı tutulumudur. Bunu psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalıkları izler. Daha nadir görülen akciğerde apikal fibrozis, renal amilodiyoz, kardiyak ileti bozuklukları ve aort yetmezliği gibi bulgular çoğunlukla subklinik inflamasyon ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. Spondiloartritler için günümüzde de geçerli olan sınıflama 2010 yılında Uluslararası Spondiloartrit Derneği (ASAS) tarafından tanımlanmıştır. Buna göre spondiloartritler aksiyal ağırlıklı ve periferik ağırlıklı olmak üzere ikiye ayrılmıştır. AkSpA'lar direkt radyografide yapısal hasar varlığına göre ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik AkSpA şeklinde ayrılmıştır. Radyolojik değişikliklerin izlenmediği non-radyografik AkSpA ve AS, aksiyel SpA'nın farklı evreleri olarak düşünülmektedir.

Spondiloartritler için belirlenen tanı kriterleri olmadığından, mevcut sınıflama kriterleri yanı sıra tanı amaçlı kullanılmaktadır. 45 yaşın altında üç ay ve üzerinde süren bel ağrısı varlığında, görüntüleme kolunda sakroiliite eşlik eden bir ve üzeri klinik bulgu varlığında; HLA B27 kolunda ise bu pozitifliğe eşlik eden iki ve üzeri klinik bulgu varlığında hastalar AkSpA olarak sınıflandırılmaktadır. Periferik SpA ise artrit/entezit/daktilit varlığında üveit, psöriazis, ülseratif kolit ya da kronik hastalığı, son 4 haftada geçirilmiş öncül enfeksiyon, HLA B 27 pozitifliği veya görüntülemeye

sakroiliit varlığı bulgularından en az birinin olması durumunda periferik SpA olarak sınıflandırılır.

Görüntüleme sakroiliit, sakroiliak eklem (SİE) radyografisinde bilateral evre 2 ve üzeri ya da unilateral evre 3-4 sakroiliit varlığı veya SİE magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de aktif kemik iliği ödeminin görülmesi olarak tanımlanmıştır. Sakroiliitin radyografik evrelemesi; evre 0 her iki SİE'nin normal olmasını, evre 1 sakroiliit açısından şüpheli değişiklikleri, evre 2 eklem aralığında değişiklik olmaksızın lokal erozyon ve skleroz alanlarını, evre 3 ciddi erozyon ve skleroza bağlı eklem aralığında daralma/genişleme veya parsiyel ankilozu, evre 4 ise total ankilozu göstermektedir.

Aktif sakroiliitin belirleyicisi MRG'de T1'de hipointens, STIR ve/veya kontrastlı T1 yağ baskılı sekans hiperintens subkondral ya da periartiküler kemik iliği ödemi (osteit) görülmesidir. Sakroiliit, MRG'de tipik olarak eklem alt ve posterior 1/3'ünde görülür. Daha güçlü sinyal yoğunluğu hastalık aktivitesini yansıtır.

Magnetik rezonans görüntüleme görülen kemik iliği ödeminin ayırıcı tanısında ilk akla gelen osteit yapan infeksiyöz (brusella, tüberküloz gibi) nedenlerdir. Infeksiyöz nedenlere bağlı sakroiliitte kemik iliği ödeminin eklem sınırlarını aşıyor olması, SpA'dan ayırımında son derece önemlidir. Aynı şekilde sakrumda yetmezlik kırığına bağlı olarak da kemik iliği ödemi MRG'de görülebilir. Bu durumda osteitin yalnızca sakral tarafta olması SpA'dan ayırt edici nokta olarak akla gelmelidir. Ayrıca, malinite tanısı olan hastalarda SİE'den uzakta multiple odaklar halinde yerleşim gösteren lezyonların olması metastaz açısından değerlendirilmelidir.

AkSpA'ler ile ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken diğer bir hastalık diffüz idiyopatik skletal hiperostoza (DISH)'dur. DISH, entezis ve eklem kapsülü gibi yumuşak dokularda ossifikasyon ve kalsifikasyon ile karakterize non-inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi net bilinmemekle birlikte Tip 2 diyabet, hipertansiyon, lipid ve purin metabolizma bozuklukları gibi metabolik hastalıklar ile ilişkilidir. Tanı direkt grafide ardışık dört vertebrada akar tarzda sindzomfit varlığına ek olarak intervertebra disk aralıklarının normal olması ve SİE ve faset eklemlerde erozyon ve ankiloz olmaması ile konur.

SpA'lerin tedavisinde temel hedefi hastalık remisyonu iken bu hedefin sağlanamadığı hastalarda hedef düşük hastalık aktivitesidir. Bu amaca yönelik tedavi ile semptomlar azaltılmalı, spinal mobilite ve postur korunmalı, fonksiyonel kısıtlanma azaltılmalı, iş gücü korunmalı ve komplikasyonlar azaltılmalıdır. Bu bağlamda tedavi farmakolojik tedavi ile birlikte hasta eğitimi, egzersiz ve sigaranın bırakılması gibi non farmakolojik tedaviyi de içerir.

AkSpA'nın farmakolojik tedavisinde ilk basamağı NSAİİ'ler oluşturur. Yeterli yanıt görebilmek için en az iki farklı NSAİİ ilacın toplamda dört hafta süre ile kullanılmış olması gerekir. Periferik artrit varlığında yapılabiliyorsa intra artikuler steroid enjeksiyonu ve 2-3 gr/gün sülfasalazin kullanımı önerilebilir. Tedavinin 12. haftasında BASDAI ≥ 4 ve hastalık aktivitesi açısından pozitif uzman görüşü varlığında biyolojik tedavilere geçilir. Öneri en fazla klinik deneyimin olduğu anti-TNF'lere geçilmesi yönündedir.

AkSpA tedavisinde ülkemizde onaylı infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol olmak üzere 5 orijinal tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörüne ek olarak 2 biyobenzer anti-TNF molekülü bulunmaktadır (infliksimab biyobenzer [CTP-13] ve adalimumab biyobenzer [ABP-501]).

Tedaviye başladıktan sonra, anti-TNF tedavi yanıtı en erken 12 hafta sonra değerlendirilir. BASDAI ≥ 50 veya ≥ 2 birim azalma olmaması ve hastalık aktivitesinin azaldığına dair olumlu uzman görüşü olmaması durumunda anti-TNF ajana yanıtızsızlıktan bahsedilir. Bu durumda başka bir anti-TNF moleküle geçilebileceği gibi IL-17 blokajı yapan sekukinumab tedavisi de gündeme gelebilir.

Hastalık aktivite tayininde kullanılan BASDAI, hasta kaynaklı bir ölçek olup toplam 6 sorudan oluşmaktadır. İlk dört soru hastaların aksiyel ve periferik ağrı sorgulamasına yönelik iken son iki soru sabah tutukluğunu

değerlendirir. 4 ve üzeri puan almak aktif hastalık açısından anlamlıdır.

Bu bilgiler ışığında spondiloartrit tanısı ile kliniğimizde takip edilen 3 vaka aşağıda sunulmuştur.

Olgu 1:

27 yaşında erkek hasta; 2013 yılında 6 aydır olan bel-kalça ağrısı ve bir saati geçen sabah tutukluğu ile başvurduğu dış merkezde AS tanısı ile NSAİİ ve sülfasalazin kullanmış. Kliniğimize ilk başvurusu Kasım 2015’de olan hastanın şikayeti sabahları yataktan kalkamama ve bel-kalça ağrısı. Romatolojik sorgulamasında; gece uykudan uyandıran bel ağrısına eşlik eden gezici gluteal ağrı, bir saati geçen sabah tutukluğu ve her iki ayak tabanında hareketle azalan ağrısı mevcuttu. Özgeçmişinde 8 paket/yıl sigara öyküsü olan hasta 2 yıldır sigara içmiyordu. Soygeçmişinde baba ve kardeşinde AS öyküsü vardı. Başvuru FM’de; lomber ante-fleksiyon ve kalça EHA ağrılı, modifiye Schober testi: 5,1 cm, FABER bilateral pozitif ve bilateral Aşil insersiyonu palpasyonla hassas idi. Laboratuvar tetkiklerinde; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 35 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 2,5 mg/dL ve HLA B 27’si pozitif. Radyolojik görüntüleme; bilateral evre 3 sakroiliit mevcut olup, entezit ve lomber omurgada sindezmozit açısından anlamlı bulgu mevcut değildi. AS tanısı doğrulanana hastaya yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI:6.2) nedeniyle anti-TNF başlama kararı alındı. Latent tüberküloz taramasında quantiferon pozitifliği olması üzere INH profilaksisi başlandıktan sonra infliksimab (İFX) 5 mg/kg tedavisi uygulandı. İFX tedavisinin 3. ayında BASDAI’si 2,2 birime gerileyen ve akut faz yanıtları normale dönen hasta Aralık 2019’a kadar İFX tedavisi ile remisyonda izlendi. Aralık 2019’da sağ mandibuler bölgede şişlik nedeniyle dental abse ön tanısı ile dış merkezde antibiyoterapi kullanan ve şişliği gerileyen hastanın soz doz IFX tedavisi bu tarihte verildi. Şubat 2020 başvurusunda; boyundaki şişliği artan ve halsizlik, yorgunluk, gece terlemesi gibi semptomları eklenen hastanın çekilen boyun bilgisayarlı tomografi (BT)’sinde “sağ submental ve submandibuler alanlarda konglomere lenfadenopatiler” izlenmesi üzere İFX tedavisi kesilerek etyolojik araştırma açısından servise yatırıldı. Enfeksiyöz lenfadenit açısından gönderilen brucella, toksoplazma ve tularemi serolojisi negatif sonuçlanması üzere hastaya yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsi sonucu “nekrotizan granulatöz lenfadenit” olarak rapor edildi. Tüberküloz (TB) lenfadeniti tanısı ile hastaya dörtlü anti-TB tedavi başlandı (izoniazid-rifampisin-pirazinamid-etambutol). Dörtlü anti-TB tedavinin 2.ayı dolduktan sonra hastanın boyundaki şişliği ve konstitüsyonel semptomları belirgin geriledi. Haziran 2020 kontrolünde bel-kalça ağrısı ve sabah tutukluğu artan hastanın BASDAI:9 olarak hesaplandı. İkili anti-TB tedavisi 4 ay daha devam edecek olan hastaya enfeksiyon hastalıkları görüşü de alınarak sekukinumab 150 mg tedavi başlandı. Tedavinin 3. ayında BASDAI:1,2’ye gerileyen ve ESR ve CRP değerleri normale dönen hastanın anti-TB tedavisi sona erdi. Hasta remisyonda olarak klinik takibine devam etmektedir.

2019 yılında son güncellemesi Amerika Romatoloji Akademisi (ACR), Amerika Spondilit Derneği (SAA) ve Spondiloartrit Araştırma ve Tedavi Grubu (SPARTAN) tarafından yapılan akSpA tedavi kılavuzunda NSAİİ tedavisine rağmen aktif AS varlığında TNF inhibitörleri güçlü öneri düzeyine sahip. Anti-TNF ajanlara yanıtızlık veya kontrendikasyon durumunda gündeme gelen sekukinumab özellikle yüksek TB riski olan hastalar için iyi bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

TNF- α , vücut savunmasında önemli bir proinflatuar sitokin olduğu için, anti-TNF ajanlar tüberküloz reaktivasyon riskini arttırmaktadır. Bu risk, tüm anti-TNF ajanlarda olmakla birlikte özellikle monoklonal TNF inhibitörlerinde daha fazladır. Üklemizde de derneğimiz ve Türk Toraks Derneği tarafından oluşturulan TNF inhibitörü başlanacak hastalar için latent tbc tarama klavuzu oluşturulmuştur. Taramaları yapılan ve gerek halinde profilaksi önerilen bu hastalar TB reaktivasyonu açısından yakından izlenmelidir. Ele gelen lenfadenopati ve konstitüsyonel semptomların varlığı TNF inhibitörü kullanan her hastada TB şüphesini akla getirmelidir.

Olgu 2:

55 yaşında kadın hasta; bilinen 35 yıldır psöriazis tanısı mevcut. Kliniğimize ilk defa Ekim 2020’de dört haftadır el-el bileklerinde, dirsekteelerde ağrı ve tüm vücutta artan cilt döküntüleri ile başvurdu. Hasta psöriazis tanısı ile dış merkezde düzensiz takibe sahipti ve geçmiş tedavilere yönelik PUVA, asitretin ve metotreksat (MTX) kullanım öyküsü mevcuttu. Romatolojik sorgulamasında; psöriazise ek olarak inflamatuvar nitelikte bel-kalça ağrısı, 20 dk süren sabah tutukluğu, küçük ve büyük eklem artrit ile taban-topuk ağrısı vardı. Başvuru FM’de; bilateral diz ve dirseklerde eritemli skuamli yamalar, skalpte deskuamasyon, el tırnaklarında transvers sırtlanma, şiş eklem sayısı: 10, hassas eklem sayısı: 24, lomber antefleksiyon ağrılı ve FABER bilateral pozitif. Laboratuvarında; ESR: 75 mm/s, CRP:11,7 mg/dL, RF:206, anti-CCP >200 RU/mL idi. Direkt grafilerinde; SİE sağda evre 3 solda evre 2 sakroiliit ile uyumlu ve entezit/sindezmofit açısından anlamlı görünüm yoktu. Yaygın cilt bulguları nedeni dermatolojiye de konsulte edilen hastanın tedavisi; prednizolon 60 mg/gün, MTX 15 mg/hafta sc, asitretin 25 mg 2x1 ve topikal steroid olarak düzenlendi. 1.ay kontrolünde döküntülerde kısmi solma olan ancak eklem bulguları ve AFR yüksekliği devam eden hastanın tedavisinde asitretin kesilerek adalimumab (ADA) 40 mg/2 haftada bir olarak eklendi. Aralık 2020’de hasta tüm vücutta yaygın eritrodermi, poliartrit ve ESR:48 mm/saat, CRP:23.5 mg/dL ile tarafımıza başvurdu. Hastaya ardışık 3 gün 500 mg pulse metilprednizolon tedavisi verildi. Metotreksat kesilerek yerine cilt ve eklem üzerine etkili olan siklosporin (Cys-A) 200 mg/gün eklendi. Ocak 2021 kontrolünde ADA 40 mg/2 haftada + Cys-A 200 mg/gün tedavisi altında hastanın cilt lezyonları tamamen gerilemiş, artrit açısından aktif eklemi yok ve hassas eklem sayısı ikiye düşmüştü. Remisyona ulaşılan hastanın klinik takipleri devam etmektedir.

PsA için geliştirilen CASPAR kriterlerine göre; inflamatuvar eklem hastalığı (eklem, omurga veya entezal) varlığında skorlamaya göre ≥ 3 puan almak psöriyatik artrit (PsA) olarak sınıflandırılmaktadır. PsA için klinik sınıflama Moll ve Wright tarafından geliştirilmiş olup beş klinik patern tanımlanmıştır. Bunlar; distal interfalengeal eklem tutulumu, asimetrik oligoartrikuler tutulum, simetrik poliartrikuler tutulum, spondiloartrit ve artrit mutilansdır. %60’dan fazla hastada paternler arası geçiş bildirilmiştir.

PsA’nın zengin klinik özellikleri sebebiyle tedavisi de geniş çeşitlilik göstermektedir. Periferik artrit tedavisine kötü prognostik faktörler yokluğunda NSAİİ ve eklem içi steroid enjeksiyonları ile başlanırken kötü prognostik faktörler varlığında bir konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (csDMARD) ile tedaviye başlanır. MTX genellikle tedavide ilk seçilen csDMARD’dır. Leflunamid, sülfasalazin ve Cys-A kullanılabilen diğer csDMARD’lardır. csDMARD’ların başarısızlığı durumunda genellikle bir biyolojik ilaca geçiş veya eklemeyi gerektirir. TNF inhibitörleri genellikle ilk seçenektir. Düşünülebilecek diğer biyolojik maddeler ustekinumab veya sekukinumabı içerir. Ayrıca ülkemizde geri ödemesi olmasa da hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (tsDMARD) grubunda olan tofacitinib ve apremilast’ın da PsA periferik artrit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. PsA hastalarında entezit ve daktilitin tedavisi güçtür. csDMARD’lar entezitte çok fayda sağlamamışken daktiliti olan hastalarda değerlidir. csDMARD’lara yeteri kadar yanıt vermeyen hastalarda TNF inhibitörleri, ustekinumab ve sekukinumabın yanı sıra apremilast ve tofacitinibin entezit ve daktilitin tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Aksiyel tutulumu olan, NSAİİ’lere yetersiz yanıt veren PsA hastaları biyolojik tedavi için düşünülmelidir. Çoğunlukla ilk tercih bir TNF inhibitörünün seçimi şeklindedir. Sekukinumab ve ustekinumab diğer tedavi seçenekleridir.

Olgu 3:

47 yaşında, bilinen hastalığı olmayan kadın hasta; 2005 yılında tarafımızca 6 aydır olan inflamatuvar nitelikli bel-kalça ağrısı, bir saati geçen sabah tutukluğu ve sağ gözde kızarıklık öyküsü ile başvurdu. Göz muayenesi dış merkezde değerlendirilen hastaya ön üveit tanısı ile topikal steroid ve skleplejik damla verildiği öğrenildi. Hastanın FM'de; lomber antefleksiyon ağrılı, FABER:++ ve aşil yapışma yeri palpasyonla hassastı. Laboratuvar değerlerinde HLA B 27 pozitifliği dışında bulgusu olmayan direk grafisinde SİE'de sağ evre 3 sol evre 2 sakroiliit mevcuttu. Göz hastalıklarına konsulte edilen hastanın muayenesi iyileşmekte olan ön üveit ile uyumlu idi. Lokal tedavi ile göz bulguları gerileyen hastaya NSAİİ ve sülfasalazin tedavisi eklendi. 3.ay kontrolünde bel-kalça ağrısı kısmi rahatlayan ve yeni bir göz semptomu olmayan hasta, klinik takiplerine 7 yıl süre ile gelmemiş. Kliniğimize tekrar 2012 yılında sol gözde ağrı ve kızarıklık ile başvuran hastanın, 6 ay önce de benzer bir atak geçirdiği öğrenildi. Tekrarlayan ön üveit nedeni hastaya infliksimab tedavisi başlandı. 2 yıl boyunca İFX ile remisyonda izlenen hasta Haziran 2014 tarihinde tarafımıza 2 aydır avuç içi ve ayak tabanlarında olan döküntü şikayeti ile başvurdu. Palmoplantar püstülozis ön tanısı ile dermatolojiye konsulte edilen hasta TNF ilişkili paradoksal psöriazis olarak değerlendirildi ve tedavide etanercept 50 mg/hafta'ya geçildi. Etanercept tedavisinin 2.yılında bir yıl ara ile 2 kez üveit atağı geçiren hastanın tedavisi son olarak adalimumab 40 mg olarak düzenlendi. Hasta 3 yıldır remisyonda olarak klinik takibine devam etmektedir.

Akut anterior üveit (irit veya iridosiklit), AkSpA'nın en sık görülen eklem dışı tutulumudur. Hastaların yaklaşık %20-30'unda görülür ve bu hastaların %25-40'ında tekrarlar. HLA-B27 (+) hastalarda insidansı daha yüksektir. Klinik olarak; ani başlayan tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi, lakrimasyon artışı ve görme bulanıklığı söz konusudur. Ataklarda farklı göz etkilenebilir. Tedavi edilmemesi veya tedavide gecikilmesi durumunda; posterior sineşi, glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar gelişebilir. Topikal tedavi göz hastalıkları tarafından düzenlenirken, anterior üveit sıklığının sülfasalazin kullanan AS'li hastalarda azaldığı bildirilmiştir. Monoklonal TNF inhibitörlerinden, infliksimab ve adalimumab tedavide sık tercih edilirken, golimumab ve sertolizumab da tekralayan ön üveit tedavi seçenekleri arasında yer alır. IL-17 blokörü sekukinumabın ise üveit alevlenmelerinde plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

Sonuç olarak; spondiloartritler, başlıca aksiyel iskeleti etkileyen periferik eklem bulguları ve eklem dışı bulgular gösteren bir hastalık grubudur. Konvansiyonel tedavilere yanıtız hastalarda biyolojik DMARD'lar, hem kas-iskelet sistemi bulgularında hem de eklem dışı bulgularda oldukça etkili görünmektedir. bDMARD kullanan hastalarda fırsatçı infeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Tablo 1. Ülkemizde spondiloartrit tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar

Molekül adı	Molekül yapısı	Dozu ve kullanımı	Etkinliği
Etanercept	Dimerik füzyon proteini, TNF- α ve β 'yi inhibe eder	50mg/hafta, sc	AS, nr- AkSpA, PsA
İnfliksımab	Kimerik, anti-TNF- α monoklonal ab	5 mg/kg, 0-2. ve 6.haftada yükleme, devamında 6-8 haftada bir, iv	AS, nr- AkSpA, PsA, İBH ilişkili artrit, üveit
Adalimumab	Tamamı insan anti-TNF- α monoklonal ab	40 mg/2 haftada, sc	AS, nr- AkSpA, PsA, İBH ilişkili artrit, üveit
Golimumab	Tamamı insan anti-TNF- α monoklonal ab	50 mg/ay, sc	AS, nr- AkSpA, PsA, İBH ilişkili artrit, üveit
Sertolizumab pegol	Fc free, PEG ile konjuge anti-TNF- α monoklonal ab	0-2. ve 4.haftada 400 mg, devamında 200 mg/2 haftada, sc	AS, nr- AkSpA, PsA, İBH ilişkili artrit, üveit
Sekukinumab	IL-17A'ya karşı insan monoklonal ab	0-1-2-3. ve 4.haftada 150 mg, devamında 150 mg/ay, sc Psöriazis ve PsA için doz 300 mg	AS, nr- AkSpA, PsA
Ustekinumab	IL-12 ile IL-23'ün ortak alt ünitesi p40'ı bağlayan insan monoklonal ab	0. ve 1.haftada 45 mg, devamında 12 haftada bir 45 mg, sc (\geq 100 kg hastalar için doz 90 mg)	Psöriazis, PsA, İBH ilişkili artrit

Ab: Antikor, AS: Ankilozan Spondilit, İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, iv: İntravenöz, nr- AkSpA: Non radyografik aksiyel spondiloartrit, PsA: Psöriyatik artrit, sc: Subkutan

Kaynaklar:

1. Wysham KD, Gensler LS. Spondyloarthropathies: Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Hochberg M, eds. Rheumatology 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019. p: 1002-08.
2. Rudwaleit M, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(10):777-783.
3. Rudwaleit M, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis. 2009;68(10):1520-1527.
4. Ward MM, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care Res. 2019;71(10):1285-1299.
5. Bruce NL, Ho YP. Spondyloarthropathies: Clinical features of psoriatic arthritis. In: Hochberg M, eds. Rheumatology 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019. p: 1051-59.

SÖZEL BİLDİRİLER

S01

NASH-İLİŞKİLİ ORTA-İLERİ EVRE FİBROZİS TANISINDA NONİNVAZİV YENİ KLİNİK YAKLAŞIMLAR: *MEFIB* İNDEKSİ VE *MEBARD* İNDEKSİ

Bahadır Köylü¹, Nur Yazdalı Köylü¹, Taylan Kav², Erkan Parlak², Bülent Sivri²,
Tevhide Şahin², Onur Keskin²

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

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik steatohepatit, fibrozis, noninvaziv testler, MR elastografi

Amaç: FIB-4 skorunun magnetik rezonans elastografi (MRE) ile beraber kullanıldığı MEFIB indeksi, NASH-ilişkili fibrozisi belirlemek amacıyla kullanılan yeni bir klinik yaklaşımdır(1). Kolay uygulanabilir noninvaziv testlerden BARD skoru da MRE ile beraber kullanıldığında NASH-ilişkili fibrozisi öngördürebilir. Bu çalışmanın amacı, klinik kullanımda olan noninvaziv testlerin (NIT), MRE'nin, MEFIB indeksinin ve yeni bir yaklaşım olarak önerdiğimiz MEBARD indeksinin NASH-ilişkili fibrozisi değerlendirmede tanısal doğruluğunu değerlendirmektir.

Yöntem: Hacettepe Üniversitesi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) kohortundan (HU-NAFLD cohort) 49 biyopsi tanı (37'si MR elastografi ile değerlendirilmiş) NAYKH hastasının sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. Histolojik bulgular Ishak skoruna göre değerlendirildi. FIB-4 skoru, BARD skoru, Lok indeksi, Hui skoru, NAFLD fibrozis skoru, APRI skoru, GUCI indeksi, Forns indeksi ve MRE'nin NAYKH hastalarında evre \geq 3/6 fibrozis için tanısal doğrulukları ROC analizi yapılarak değerlendirildi. ROC analizine göre belirlenen cut-off değerlerine göre, FIB-4 skoru ile MRE birleştirilerek MEFIB indeksinin, BARD skoru ile MRE birleştirilerek MEBARD indeksinin evre \geq 3/6 fibrozis için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

Bulgular: Bu çalışmada analize dahil edilen tüm NIT'lerin, ROC analizinde evre \geq 3/6 fibrozis için istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal doğruluk değerine sahip oldukları görüldü. NAFLD fibrozis skoru 0,89 (%95 CI 0,78-0,99; $p<0,001$) ile en yüksek AUROC değerine sahipken, AUROC FIB-4 skoru için 0,88 (%95 CI 0,78-0,98; $p<0,001$), Forns indeksi için 0,88 (%95 CI 0,78-0,99; $p<0,001$), BARD skoru için 0,84 (%95 CI 0,72-0,96; $p<0,001$) olarak hesaplandı. MRE için AUROC 0,85 (%95 CI 0,73-0,98; $p=0,003$) olarak saptandı. Sonraki aşamada, ROC analizine göre belirlenen cut-off değerlerine göre (FIB-4 skoru \geq 1,2, BARD skoru \geq 3, MRE \geq 3 kPa) FIB-4 skoru ve MRE birleştirilerek MEFIB indeksi, BARD skoru ve MRE birleştirilerek MEBARD indeksi sonuçları elde edildi ve bu indekslerin evre \geq 3/6 fibrozis tanısı koymada sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) hesaplandı. FIB-4 skorunda PPD %64,3 iken MEFIB indeksinde PPD'nin %75,0 olduğu, BARD skorunda PPD %75 iken MEBARD indeksinde PPD'nin %100'e çıktığı saptandı.

Tablo. HU-NAFLD kohortunda MRE, FIB-4 skoru, BARD skoru, MEFIB indeksi ve MEBARD indekslerinin evre $\geq 3/6$ fibrozisi saptamadaki etkinlikleri

	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
• MRE (≥ 3 kPa)	76.9	79.2	66.7	86.4
• FIB-4 Skoru (≥ 1.2)	69.2	79.2	64.3	82.6
• MEFIB İndeksi (FIB-4 ≥ 1.2 + MRE ≥ 3 kPa)	69.2	87.5	75.0	84.0
• BARD Skoru (≥ 3)	69.2	87.5	75.0	84.0
• MEBARD İndeksi (BARD ≥ 3 + MRE ≥ 3 kPa)	69.2	100.0	100.0	85.7

Sonuç: FIB-4 skoru ve BARD skoru tek başlarına kullanıldıklarında NAYKH hastalarında orta-ileri evre fibrozisi öngördürmede düşük PPD'ye sahipken, MRE ile beraber kullanıldıklarında daha yüksek doğruluk oranıyla orta-ileri evre fibrozisi öngördürebilirler. MEBARD, MEFIB'e göre daha yüksek PPD'ye sahiptir.

Kaynaklar:

1. Jung J, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. Gut. 2020. Epub 2020/11/21.

S02

AĞRILI İNFİLTRATİF KEMİK LEZYONLARININ NADİR BİR NEDENİ: GAUCHEROMA

**Beste Ekin Sandalcı Yıldırım, Ünal Karaca, Kemal Kösemehmetoğlu,
Fatma Bilge Ergen, Selçuk Dağdelen**

Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı1, Patoloji Anabilim Dalı2, Radyoloji Anabilim Dalı3, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı4, Ankara

Giriş

Gaucher Hastalığı; en sık görülen herediter lipozomal depo hastalığı olup glikosfingolipid birikimi ile farklılaşan makrofajların (Gaucher hücreleri); başta kemik iliği, karaciğer ve dalak olmak üzere pek çok organı infiltrate etmesi ile karakterizedir (1). Gaucher hücreleri konglomere olarak “Gaucheroma” adı verilen ve sıklıkla karaciğer, dalak ya da lenf nodlarında, daha nadiren kemikte fokal lezyonlar olarak görüntülenen tümör benzeri yapıyı oluştururlar (2).

Olgu Sunumu

Bu olgu sunumunda; şiddetli eklem ağrısı ile başvuran ve sık osteomyelit öyküsü olan 36 yaşındaki erkek Gaucher hastasındaki osseöz Gaucheroma tanımlanmaktadır. Hastanın acil servise başvurusu sırasında çekilen iki yönlü uyluk grafisinde; sağ femur proksimal diyafizinde litik, iyi sınırlı, korteksi inceltmiş, segmenter bir alanda korteks erozyonu ve periost reaksiyonuna neden olan lezyon görüldü. Daha sonra çekilen sağ uyluk manyetik rezonans görüntülemesinde sağ femur intertrokanterik bölgeden orta diafizyel bölgeye uzanan, iyi sınırlı, kontrastlanma gösteren, kortekste erozyon ile birlikte periost reaksiyonuna neden olan, iv kontrast madde sonrası diffüz kontrastlanan medüller lezyon tespit edildi. Gaucher Hastalığı olduğu bilinen olguda; medüller lezyonun iyi sınırlı olması, korteks erozyonuna yol açması ve eşlik eden periost reaksiyonu olması nedeni ile bu olgularda insidansı arttığı bilinen multiple myelom da ayırıcı tanıda düşünüldü. Histopatolojik değerlendirmede CD163 ve CD68 ile belirginleşen yer yer buruşturulmuş kağıt görünümündeki histiyositler içinde PAS ve PAS-D pozitif granüler materyal gösterilerek depo hastalıklarından öncelikle Gaucher Hastalığı ile uyumlu olarak tanımlandı. Kemik taramada bilateral koksa vara deformitesi, her iki femur diyafizinde Erlenmayer flask deformitesi ile birlikte sol tibia distal diyafizinde yaklaşık 3,7 cm boyutlarında korteksi hafif derecede incelten Gaucheroma açısından şüpheli ayrı bir odak daha izlendi. KMD’ de L1-L4 z skoru 1,3 olarak bulundu. Sistemik tutulum açısından yapılan taramalar sonucunda; oftalmik, pulmoner, kardiyak tutulum olmadığı görüldü. Hepatik Gaucheroma açısından çekilen abdomen ultrasonografide karaciğerde yer tutan fokal lezyon saptanmadı. Nörolojik tutulum açısından yapılan EEG normal sınırlar içindeydi. Kranial MR’ da görüntüye dahil tüm kemik yapılarda Gaucher tutulumuna ait olabilecek sinyal değişiklikleri izlendi. Anemi, trombositopeni ve artmış sedimentasyon hızı olan hastada serum protein elektroforezinde poliklonal IgG artışı bulundu, kronik karaciğer hastalığı lehine değerlendirildi. Hastaya imigluseraz enzim replasman tedavisi (ERT) başlandı.

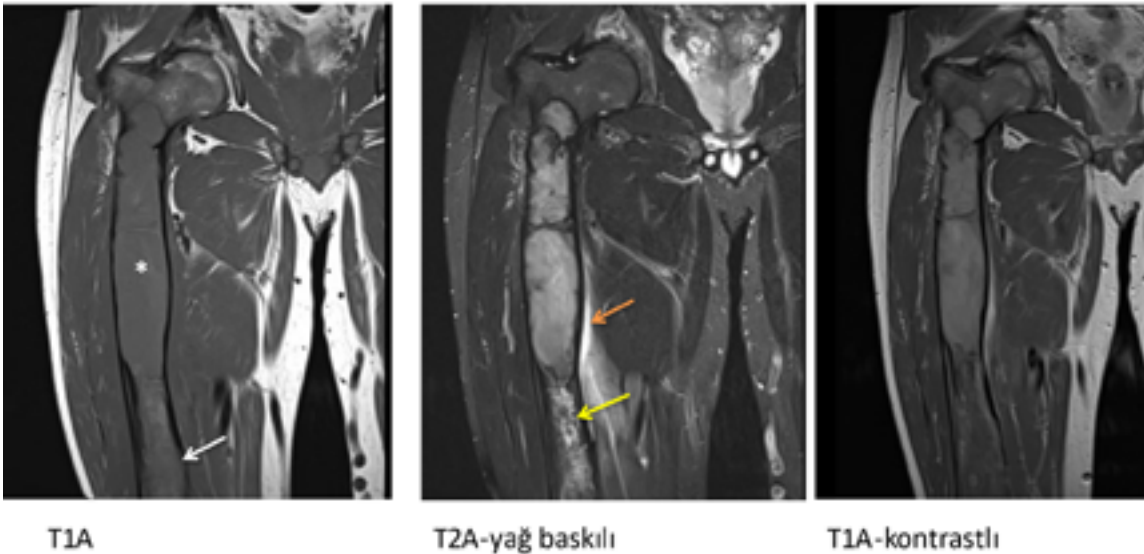
Sonuç

“Gaucheroma” adıyla bilinen, hastalığa özgü psödötümör oluşumu Gaucher hücrelerinin karaciğer, dalak, lenf nodu ve

daha az sıklıkla kemiklerde kümelenmesi ile meydana gelir (3). Gaucheromanın radyolojik görüntüsünün; konvansiyonel ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak hepatoselüler karsinom, fokal nodüler hiperplazi veya lenfoma gibi diğer hepatik ve splenik lezyonlardan ayırt edilmesi zordur (4). Doku biyopsisinde tipik olarak genişlemiş, eksantrik nucleus ve kondanse kromatin içeren “buruşturulmuş kağıt” görünümlü Gaucher hücreleri tanı koydurur (1). Kemik mineral kaybı, kortikal incelmeye, litik lezyonlar, fragilite kırıkları, osteonekroz ve eklem deformiteleri yoluyla hastalığın kemik tutulumu; yaşam kalitesinde ciddi azalma ile sonuçlanmaktadır (5). Ayrıca ERT’ye rağmen GH-1 olguları, başta multiple myeloma olmak üzere diğer hematolojik malignansiler ve solid tümörler açısından artmış risk altındadır (6). Gaucher Hastalığı seyrinde boyut artışı gösteren her kitle, tümör ve Gaucheroma ayırıcı tanısı açısından kor biyopsi yapılmasını zorunlu kılar. Ağrılı iskelet lezyonlarının ayırıcı tanısında nadir bir neden olarak Gaucheroma akılda tutulmalıdır. Ayrıca, bu olgu sunumu; nadir görülen osseöz Gaucheromaya ait radyolojik özelliklerin sergilenmesi açısından literatüre katkı sunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Stirnemann, J., et al., A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. International Journal of Molecular Sciences, 2017. 18(2): p. 441.
2. Ivanova, M., et al., Gaucheromas: When macrophages promote tumor formation and dissemination. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2018. 68: p. 100-105.
3. Tseng, S.Y., et al., Very rare condition of multiple Gaucheroma: A case report and review of the literature. Mol Genet Metab Rep, 2019. 20: p. 100489.
4. Regenboog, M., et al., Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2016. 60: p. 49-57.
5. Hughes, D., et al., Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2019. 34(6): p. 996-1013.
6. Taddei, T.H., et al., The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. American journal of hematology, 2009. 84(4): p. 208-214.



Resim 2. Sağ uyluk MRG’de T1A’da hipointens (*), T2A’da ara-artmış intensitede, ivkm sonrası kontrastlanma gösteren, ekspanzil, korteks erozyonu ve periosteal inflamasyona neden olan kitle (turuncu ok) izleniyor. Kitle

distalinde, T1A'da diffüz hipointens, Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı sinyal değişiklikleri (beyaz ok) ve eşlik eden osteonekroz (sarı ok) var.

S03

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA KAS-İSKELET SİSTEMİ SEMPTOM SORGULAMASININ ÖNEMİ – ARA SONUÇLAR

**Burcu Usta¹, Bayram Farisoğulları², Onur Keskin^{1,3}, Erkan Parlak^{1,3}, Taylan Kav^{1,3},
İhsan Ertenli^{1,2}, Ömer Karadağ^{1,2}, Bülent Sivri^{1,3}, Umut Kalyoncu^{1,2}**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Romatoloji BD, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji BD, Ankara

Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) eklem tutulumunun sorgulanması, rutin pratikte sıklıkla atlanmaktadır. Bu durum hastalarda bazı eklem patolojilerinin tanısında gecikmeye ve geri dönüşsüz bazı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının gelişmesine yol açmaktadır. İBH tanılı hastalarda görülen artropatiler genellikle spondiloartropatiler grubuna aittir. Aksiyel ve periferik artropatiler olarak iki gruba ayrılabilir. 2016 yılında yayınlanan bir sistematik derlemede hastaların %13'üne periferik artrit, %10'una sakroileit ve %3'üne ankilozan spondilit eşlik edebildiği gösterilmiştir (1). Bu çalışmada, HÜTF İç Hastalıkları Gastroenteroloji ve Romatoloji bölümleri tarafından İBH tanılı hastalardan gastroenteroloji polikliniğine rutin kontrole gelen hastaların eklem tutulumlarının tespiti amacıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Ocak 2020 - Aralık 2020 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğine başvuran İBH tanılı hastalara etkinliği doğrulanmış, 6 sorudan oluşan bir anket uygulandı (2). "1- Hiç el ya da ayak parmak eklemizde ve/veya herhangi bir eklemizde başka bilinen bir neden olmadan ağrı ve şişlik oldu mu?, 2- El ya da ayak parmağınız şiş, sosis gibi göründü mü?, 3- Topuklarınızda ağrı oldu mu?, 4- Hiç travma olmaksızın en az 3 ay süren bel ağrınız oldu mu?, 5- Sabah ve/veya dinlendikten sonra egzersiz ile düzelen bel ağrınız var mı?, 6- Bel ağrısı nedeniyle geceleri uyanıyor musunuz?" sorularından herhangi birine «evet» yanıtını veren hastalar ileri inceleme için romatoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastalar fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme ile spondiloartropatiler (SpA) açısından değerlendirildi. SpA olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. İnflamatuvar barsak hastalıklarında artrit tespitinde her soru için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve olasılık oranı (LR) hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya İBH tanısı olan ve belirlenen zaman aralığında poliklinik kontrolüne gelen 217 hasta dahil edildi. Önceden bilinen romatolojik hastalığı olan 20 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 197 hastanın 49'u (%24) en az bir soruya olumlu cevap verdi. Bu hastaların 39'u (%20) Romatoloji polikliniğinde değerlendirildi ve 16'sına (%8,1) SpA (spondilit:9, periferik artrit:7) tanısı konuldu. Beck depresyon envanterine göre, SpA olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, İBH tipi, hastalık süresi, mevcut tedavi, fibromiyalji sendromu (FMS) ve depresyon açısından anlamlı fark bulunmadı. İki hasta anket sorularının 5'ine evet, beş hasta 4'üne evet, on bir hasta 3'üne evet, on hasta 2'sine evet ve on bir hasta 1'ine evet cevabı verdi. Bu 6 sorudan, SpA'dan etkilenen hastaları ayırt

etmede en iyi ayırt etme gücü ikinci ve dördüncü sorularda (sırasıyla LR + 2,9 ve 1,57) bulundu.

Tablo 1. İBH tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri ile DETAIL anket sorularının duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değeri, pozitif ve negatif olasılık oranı tabloda gösterilmektedir.

	SpA + n= 16	SpA - n= 23	p
Yaş (IQR)	47.03 (27,4)	35.9 (14,1)	0,052
Kadın, n (%)	8 (50)	17 (74)	0,12
Ortalama hastalık süresi (IQR)	66.7 (70,7)	44.8 (70)	0,26
İBH tipi, n (%)			
CD	6 (37)	11 (48)	0,19
UC	9 (56)	12 (52)	
IC	1 (7)		
Sigara, n (%)	10 (62,5)	11 (48)	0,37
Kullandığı ilaçlar, n (%)			
- Steroid (oral ve/veya topikal)	6 (37,5)	5 (21,7)	0,31
- 5-ASA	11 (68,8)	14 (61)	0,61
- İmmünsüpresan ajanlar (AZA, MTX)	6 (37,5)	8 (34,8)	0,86
- bDMARD	2 (12,5)	4 (17,4)	1
FMS, n (%)	1 (6,7)	3 (13)	1
Beck depresyon envanteri, depresyon düzeyi, n (%)			
-minimal depresyon	1 (9)	5 (22)	0,13
-hafif depresyon	8 (73)	7 (30)	
-orta depresyon	2 (18)	9 (39)	
-ciddi depresyon	0	2 (9)	

ANKET

Sorular	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)	Pozitif olasılık oranı	Negatif olasılık oranı
1- Hiç el ya da ayak parmak eklemınızde ve/veya herhangi bir eklemınızde başka bilinen bir neden olmadan ağrı ve şişlik oldu mu?	68,8	34,8	42,3	61,5	1,05	0,9
2- El ya da ayak parmağınız şiş, sosis gibi göründü mü?	12,5	95,7	66,7	61,1	2,9	0,91
3- Topuklarınızda ağrı oldu mu?	43,6	56,5	41,2	59,1	1,01	0,99
4- Hiç travma olmaksızın en az 3 ay süren bel ağrınız oldu mu?	75	52,2	52,2	75	1,57	0,48
5- Sabah ve/veya dinlendikten sonra egzersiz ile düzelen bel ağrınız var mı?	43,6	56,5	41,2	59,1	1,01	0,99
6- Bel ağrısı nedeniyle geceleri uyanıyor musunuz?	18,8	78,3	37,5	58,1	0,87	1,04

IQR: Interquartile range – çeyrekler arası aralık
 İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı; SpA: Spondiloartrit, bDMARD: hastalık modifiye edici biyolojik ajanlar, CD: Crohn hastalığı, UC: Ülseratif kolit, IC: İndetermine kolit, ASA: 5-aminosalisilik asit; AZA: azatiyopürin; MTX: metoreksat; FMS: Fibromyalji sendromu

Sonuç

İBH tanılı hastalarda spondiloartropatiler için klinik tarama kriterleri netlik kazanmasa da hastaların kas iskelet sistemi semptomları açısından sorgulanması ve gerekli görüldüğü takdirde bir romatoloji kliniğine sevk edilmesi gerekli ve önemlidir. Çalışmaya katılan hastaların 16'sı (%8,1) spondiloartropati tanısı almıştır. Gastrointestinal sistem muayenesi sırasında kas-iskelet sistemi semptomlarının sorgulanması eşlik eden romatolojik hastalıkların tanısındaki gecikmeleri önleyecektir.

Kaynaklar

1. Karreman MC, et al. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631-642.
2. Di Carlo M, et al. The DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL) questionnaire: development and preliminary testing of a new tool to screen patients with inflammatory bowel disease for the presence of spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1037–1044.

S04

PANKREAS KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖRDE BRCA1, BRCA2 VE ATM EKSPRESYONUNUN KEMOTERAPİ YANITI VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Furkan Ceylan¹, Deniz Can Güven², Hakan Taban², Oktay Aktepe², Sadettin Kılıçkap², Alev Türker²,
Erhan Hamaloğlu³, Derya Karakoç³, Aynur Işık⁴, Aytekin Akyol^{4,5}, Şuayib Yalçın², Ömer Dizdar²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bölümü

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

4 Hacettepe Üniversitesi Transgenik Hayvan Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi

5 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada opere pankreas kanserli hastalarda tümör dokusunda immunohistokimya ile BRCA1, BRCA2, ATM ekspresyonları değerlendirilerek ekspresyon kaybı görülen hastalarda platin bazlı tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde 2005-2017 yılları arasında pankreas kanseri nedeniyle opere olmuş, tanıda metastazı olmayan 18 yaş üstü 130 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri ve tümör dokularında BRCA1, ATM ve TP53 ekspresyonları değerlendirildi. BRCA2 ekspresyonu teknik nedenlerle değerlendirilemedi.

Bulgular: Hastaların %6'sında (n=6) BRCA1, %23'ünde (n=25) ATM ekspresyon kaybı gözlenirken, %62'sinde (n=66) anormal TP53 ekspresyonu gözlemlendi. BRCA1 ve ATM'de ekspresyon kaybı olanlarda olmayanlara göre GSK ve HSK'de (BRCA1; GSK:23,1 vs 16,2 ay, p=0,17, HSK:16,8 vs 10,6 ay, p=0,12) (ATM; GSK:19 vs 21,9 ay, p=0,92, HSK: 11,4 vs 14,9 ay, p= 0,84) fark gözlenmedi. Anormal TP53 ekspresyonu olan hastalarda GSK (23,1 vs 15,5 ay, p=,034) ve HSK'nin (14,1 vs 9,2 ay, p=,025) daha uzun olduğu gözlemlendi. Platin bazlı tedavinin BRCA1 ekspresyon kaybı gözlenenlerde (BRCA1; GSK:20,9 vs 25,6 ay, p=0,59, HSK:13,9 vs 22,8 ay, p=0,30), ATM ekspresyon kaybı gözlenenlerde (ATM; GSK:23,1 vs 21,9 ay, p=0,96 HSK:11,4 vs 21,9 ay, p=0,97) ve anormal TP53 ekspresyonu gözlenenlerde (TP53; GSK:23,1 vs 21,9 ay, p=0,44, HSK:11,8 vs 19,1 ay, p=0,77) sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiştir. İleri evre , lenf nodu pozitifliğinin kısa sağkalım ile korele olduğu bilinirken, çalışmamızda vasküler invazyon ve post-op CA19-9 yüksekliğinin erken nüks ile, tanıda tromboz varlığı ve post-op CA19-9 yüksekliğinin kısa sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir. DM varlığı ve anormal TP53 ekspresyonunun uzun GSK ve HSK ile korele olduğu gösterildi.

Sonuç: Opere pankreas kanserli hastalarda BRCA1 ve ATM'nin İHK ile değerlendirilmesi prognozu tayin etmede ve tedavi seçiminde yararlı bir yöntem değildir. P53'ün İHK ile değerlendirilmesi prognozu öngörmede faydalıdır.

S05

KANSERLİ HASTALARDA SARKOPENİ İLE ANTRASİKLİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KARDİYOTOKSİSİTE İLİŞKİSİ

Onur Baş¹, Ahmet Gürkan Erdermir², Mehmet Ruhi Onur², Necla Özer³, Yusuf Ziya Şener³, Gürkan Güner⁴, Deniz Can Güven⁴, Salih Aksu⁵, Neyran Kertmen⁴, Sercan Aksoy⁴, İbrahim Barışta⁴, Fatma Alev Türker⁴, Ömer Dizdar⁴

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

4 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

5 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

Giriş: Sarkopeni varlığının kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu ve tedaviye ikincil gelişen toksisite-leri arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir fakat kemoterapiye (KT) ikincil gelişen kardiyotoksisite ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi gösteren veri miktarı sınırlıdır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyotoksisite ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi göstermektir.

Yöntem: Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında antrasiklin tedavisi alan, tedavi öncesi L3-L4 düzeyinde uygun kesitli abdomen bilgisayarlı tomografisi (BT) olan, tedavi öncesi ve sonrasında izlemde ekokardiyografisi (EKO) olan hastalar dâhil edildi. Kardiyotoksisite tanısı için Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (ESC) ejeksiyon fraksiyonu (EF) kriterleri ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (ASE) diyastolik disfonksiyon kriterleri; sarkopeni tanısı için ise daha önce literatürde belirlenmiş cinsiyete özgü eşik değerler kullanıldı. Sarkopenik olan ve olmayan hastalarda kardiyotoksisite riski değerlendirildi ve çok değişkenli analiz ile kardiyotoksisiteyi ön görmede sarkopeninin olası bağımsız prediktif değeri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 166 hasta dâhil edildi: Meme kanserli 50 (% 30,1) hasta, lenfomalı 82 (%49,4) hasta ve diğer kanser tanıları olan 34 (% 20,5) hasta. Ortanca yaş 48,5 ve ortanca toplam doksorubisin dozu 238,3 mg/m² bulundu. L3-iskelet kası indeksi (SMI) kriterine göre 33 (%19,9) hastada, L4-SMI kriterine göre 17 (%10,2) hastada ve psoas kası indeksi (PMI) kriterine göre 45 (%27,1) hastada sarkopeni saptandı. Antrasiklin tedavisi sonrası 27 hastada kardiyotoksisite geliştiği görüldü: 18 (%10,8) hastada sistolik disfonksiyon, 9 (%5,4) hastada diyastolik disfonksiyon. Çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kardiyovasküler hastalık ve antrasiklin dozu değerlerine göre düzeltme uygulandığında; BT ile ölçüm yapılan üç farklı seviyeden herhangi birinde sarkopeni olmasının kardiyotoksisite riskini bağımsız ve anlamlı olarak arttırdığı bulundu (L3-SMI Hazard oranı [HR]= 4,14, %95 güven aralığı [CI] 1,67-10,31, p=0,002; L4-SMI HR=3,65, %95 CI 1,21-11,0, p=0,022; PMI HR=4,39, %95 CI 1,81-10,65, p=0,001).

Sonuç: Bu çalışma BT ile tanı konulan sarkopeni ile antrasiklin kullanıma bağlı gelişen kardiyotoksisite arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Kanser evrelemesi amacıyla çekilen rutin BT ile sarkopeninin değerlendirilmesi, kardiyotoksisite açısından yakın takip edilmesi veya ek önlemler alınması gereken yüksek riskli hastaları belirlemek açısından yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni, Antrasiklin, Kardiyotoksisite, Psoas Kas İndeksi, İskelet Kas İndeksi

S06

**ERKEN EVRE KOLON KANSERİ OLGULARINDA
SİSTEMİK VE TÜMÖR-İÇİ İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK VE PREDİKTİF
DEĞERİ**

**Safa Can Efil¹, Güneş Güner², Deniz Can Güven³, Burcu Çelikten¹, Elvin Çelebiyev¹,
Hakan Taban³, Aytekin Akyol², Sadettin Kılıçkap³, Şuayip Yalçın³, Ömer Dizdar³**

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

2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

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

Giriş

Kolorektal kanser (KRK) en sık görülen ve ölüme yol açan kanserlerden birisidir. Evre 2 ve 3 kolon kanserinde prognoz tayini ve tedavi stratejileri için TNM evreleme sistemi ve yüksek riski gösteren klinikopatolojik kriterlerden başka, konağın immun yanıtı ve tümör mikroçevresi ile ilgili birtakım faktörlerin de önemli olduğunu ortaya konulmuştur.

Amaç

Bu çalışmada sistemik ve lokal inflamasyonun birlikte değerlendirilmesinin hem erken evre kolon kanserinin prognozunun belirlenmesinde, hem de adjuvan kemoterapinin katkısının predikte edilmesinde katkısı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya küratif rezeksiyonu yapılan, Ocak 2008- Ocak 2016 tarihleri arasında tanı alan 304 hasta dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; evre II ve III kolorektal kanser tanısı olması, tanı yaşının 18 yaşından büyük olmasıdır. Dışlanma kriterleri; aktif infeksiyon ve aktif romatolojik hastalık varlığı ve operasyon öncesi klinik ve patolojik verilerin bilinmemesidir.

Sistemik inflamasyon belirteçleri için cerrahi öncesi 2 hafta içindeki tam kan sayımı ve albümin değerlerine retrospektif olarak bakıldı. Nötrofil lenfosit oranı (NLR); nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle belirlendi. Sistemik immun inflamasyon indeksi (SII); NLR ile trombosit sayısının sayısının çarpılması ile, panimmun inflamasyon değeri (PIV); SII ile monosit sayısının çarpılması ile elde edildi. Bu belirteçleri yüksek veya düşük riskli olarak ikiye ayırmak için kullanılan sınır değerleri; NLR için 5, albümin için laboratuvar alt sınırı olan 3,5 mg/dL, SII ve PIV için; çalışma grubunun ortanca değeridir.

Lokal inflamasyon için tümör merkezi ve periferindeki CD 8 infiltrasyonu değerlendirildi. Tümör içi ve tümör periferinden elde edilen hücre sayıları, alana bölünerek hücre yoğunluğu hesaplandı. Bu iki hücre yoğunluğunun aritmetik ortalaması alınarak “ortalama CD8 yoğunluğu” tanımlandı. Ortalama CD8 yoğunluğunun 75. persantili sınır değer kabul edildi. PIV ve ortalama CD8 yoğunluğunun prognostik ve prediktif etkisinin bir arada değerlendirilmesi için kombine inflamasyon skoru (KİS) tanımlandı. Buna göre PIV’ı yüksek olan ve aynı

zamanda ortalama CD8 yoğunluğu 75. persantilin altında olan hastalarda KİS “yüksek” bunun dışındaki durumlar ise KİS “düşük” olarak tanımlandı.

Bulgular ve Sonuç

Çalışmaya dahil edilen 304 hastanın demografik ve klinikopatolojik özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların genel sağkalım (OS) oranı %76,9 olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) oranı %71,1’dir.

Yüksek albümin-NLR skoru ve yüksek PIV daha kısa DFS ve OS ile ilişkili bulundu ($p < 0,001$). Ortalama CD8 yoğunluğunun düşük olması kısa DFS ile ilişkili bulundu ($p=0,02$). KİS yüksek olması hem daha kısa OS hem de daha kısa DFS ile ilişkili bulundu (her ikisi için $p < 0,001$). DFS için çok değişkenli analizde KİS; yaş ve evreden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olarak bulundu.

Çalışmamızda PIV, ortalama CD8 yoğunluğu ve KİS’in kemoterapi yanıtları ile ilişkisi analiz edildi. Evre 3 hastaların neredeyse tamamı kemoterapi aldığı için bu analiz sadece evre 2 hastalarda yapıldı. Evre 2 hastalar grubunda erken ölümlerin ve erken nükslerin karıştırıcı etkisini arıtmak için DFS süresi 3 ayın üzerindeki hastalar analize dahil edildi. KİS yüksek olan olgularda adjuvan kemoterapinin DFS’yi anlamlı olarak artırdığı görüldü (Şekil 1).

Sonuç olarak KİS; evre 2 ve 3 kolon kanseri olan hastalarda prognostik, ayrıca evre 2 kolon kanserinde kemoterapi yanıtını ön gören prediktif yeni bir belirteç olarak kullanılabilir.

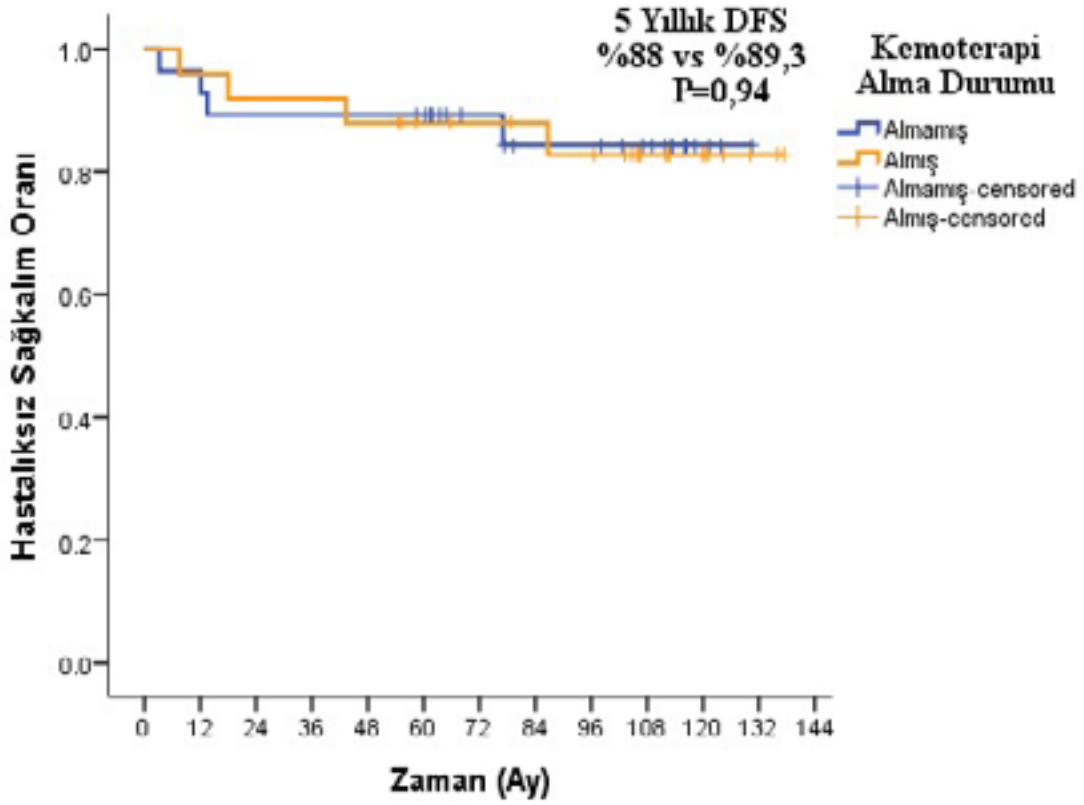
Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Tanı Yaşı Ortanca (min-maks)	62 (19-91)
	N (%)
<65 yaş ≥ 65 yaş	176 (%58) 128 (%42)
Cinsiyet Kadın Erkek	122 (%40) 182 (%60)
Tümör Yerleşimi Sağ Sol Senkron (sağ+sol)	115 (%37,8) 184 (%60,5) 5 (%1,6)
Histolojik grad İyi diferansiye Orta diferansiye Kötü diferansiye	75 (%30) 116 (%46) 59 (%24)
Histolojik Alt Tip Adenokarsinom Müsinöz Medüller	211 (%84,4) 34 (%13,6) 5 (%2)
T evresi T1-T2 T3 T4	6 (%2) 182 (%60) 116 (%38)

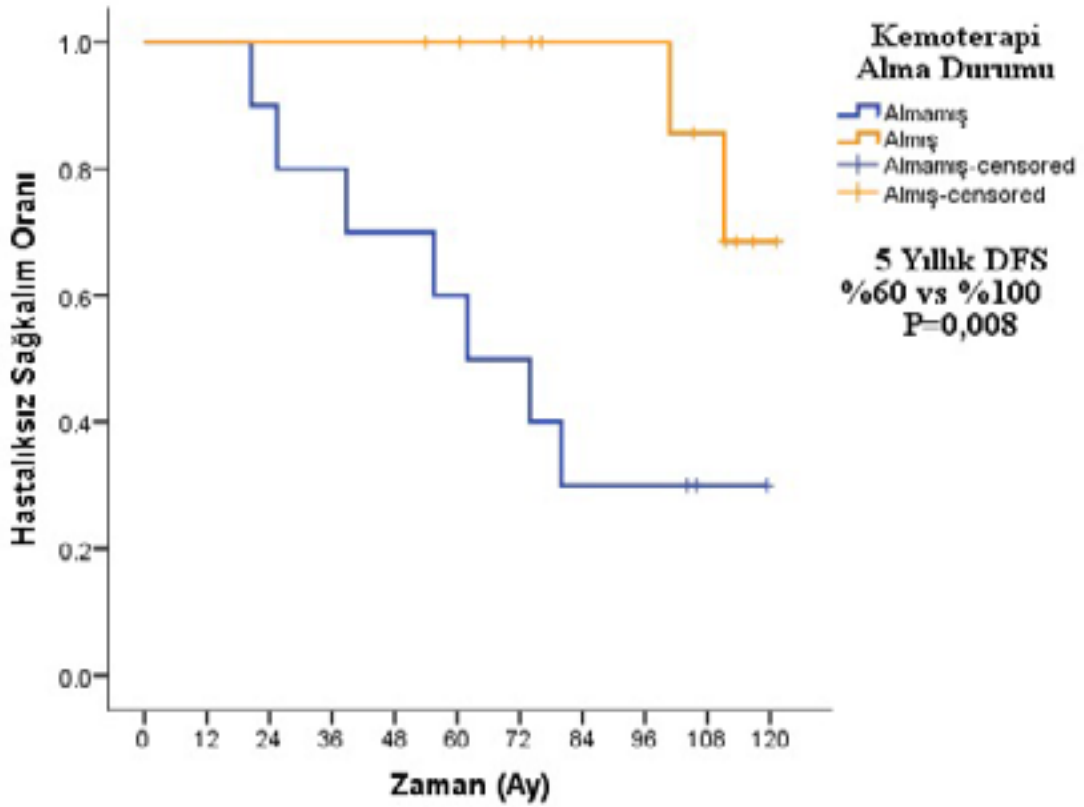
SÖZEL BİLDİRİLER

N evresi	
N0	158 (%52)
N1	93 (%31)
N2	53 (%17)
TNM Evre	
II	157 (%51,5)
III	147 (%48,5)
Lenfovaskuler İnvazyon	
Var	85 (%63)
Yok	51 (%37)
Perinöral İnvazyon	
Var	52 (%55)
Yok	43 (%45)
Obstruksiyon/Perforasyon	
Herhangi birisi var	42 (%14)
İkiside yok	262 (%86)
Kemoterapi Alma Durumu	
Kemoterapi Alan	205 (%68)
Sadece Floropirimidin	67 (%22,5)
Floropirimidin+Oksaliplatin	121 (%40)
Bilinmeyen	17 (%5,5)
Kemoterapi Almayan	86 (%28)
Bilinmeyen	13 (%4)
Evre 2 Hastalarda	
Kemoterapi alan	78 (%52)
Kemoterapi almayan	73 (%48)
Evre 3 Hastalarda	
Kemoterapi Alan	127 (%91)
Kemoterapi Almayan	13(%9)
MMR durumu	
dMMR	12 (%12)
pMMR	88 (%88)
dMMR: deficient mismatch repair, pMMR:proficient mismatch repair, TNM:Tümör, Nod, Metastaz	

Kombine İnflamasyon Skoru "Düşük"



Kombine İnflamasyon Skoru "Yüksek"



Şekil 1. Evre 2 hastalarda kombine inflamasyon skoru "Düşük" veya "Yüksek" olanların kemoterapi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği

POSTER BİLDİRİLER

P01

**TAKAYASU ARTERİTİ İLE İLİŞKİLİ GELİŞEN
PULMONER HİPERTANSİYON VAKASI**

Ahmet Yetkin¹, Yusuf Ziya Şener¹, Barış Kaya¹, Alper Sarı², Ali Akdoğan²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Romatoloji Bilim Dalı

Giriş:

Pulmoner hipertansiyon birçok etiyolojik nedene bağlı oluşabilen, kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. Açıklanamayan dispne ile başvuran her hastalarda akla gelmelidir. Tanı sağ kalp kataterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve pulmoner vasküler direncin 3,0 Woods ünitesi üzerinde olması ile konulmaktadır. Pulmoner hipertansiyon, etyolojik nedene ve hemodinamik parametrelere göre 5 alt gruba ayrılmaktadır. Romatolojik hastalıklarda her tip pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir. Bu sunumda Takayasu arteritinin pulmoner vasküler yatak tutulumuna sekonder gelişen Grup 4 pulmoner hipertansiyon hastasını prezante ettik.

Olgu:

Bilinen Takayasu Arteriti tanısı olan 26 yaşında kadın hasta plöritik göğüs ağrısı ve dispne şikayeti sebebiyle hastaneye başvurdu. Fizik muayenede pulmoner odakta 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm ve her iki karotis arterde minimal üfürüm dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Kan tetkiklerinde tam kan sayımı normal olarak izlendi. Biyokimya ve BNP değerleri normal saptandı. Hastaya yapılan BT Anjiyografide pulmoner vasküler yatakta ön planda vaskülitik tutulum saptandı. Sağ superior pulmoner arter duvar kalınlığında artış ve apikal segmente giden arter trasesinde dansite artışı, sağ pulmoner arter ve segmenter dallarda hipodens alan (PTE ile uyumlu), sağ akciğer alt lobda buzlu cam görünümü-enfarkt alanı şeklinde raporlandı. Pulmoner trunkus çapı 35 mm olarak ölçüldü. Bunun üzerine hastaya transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve sistolik pulmoner arter basıncı 90 mmHg tespit edildi. Orta derece triküspid yetmezliği dışında valvuler patoloji saptanmadı. Sağ kalp kataterizasyonu yapıldı ve pulmoner arter ortalama basıncı 30 mmHg, pulmoner kapiller kama basıncı 13 mmHg, pulmoner vasküler rezistans 3,2 WU olarak ölçüldü. Pulmoner anjiyografide sol akciğer alt lob, sağ akciğer üst ve alt loblarda dolma defekti izlendi. Hastaya Takayasu arteriti ilişkili Grup 4 pulmoner hipertansiyon tanısı konuldu. Hasta tadalafil, enoksaparin, prednisolon, ambrisentan, tocilizumab tedavileri altında fonksiyonel sınıf 2 olarak izlenmeye devam edilmektedir.

Tartışma:

Takayasu arteriti vb. vaskülit olan hastalarda efor dispnesi varlığında pulmoner hipertansiyondan şüphelenmek gerekir. Romatolojik hastalıklarda her grup pulmoner hipertansiyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

P02

NADİR BİR PARANEOPLASTİK SENDROM VAKASI: NAZOFARENKS KANSERİ İLİŞKİLİ DERMATOMİYOZİT

Aslıhan Ezgi Apaydın¹, Hakan Taban², Gözde Kübra Yardımcı³, Ali Akdoğan³, Sercan Aksoy²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

3Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı

Anahtar Kelimeler: Dermatomyozit, Malignite, Nazofarenks kanseri, Paraneoplastik sendrom

Giriş

Dermatomyozit, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ve karakteristik cilt bulgularıyla seyreden inflamatuvar bir miyopati olup maligniteyle ilişkisi en iyi tanımlanmış otoimmün hastalıklardan biridir.¹ Over, meme, akciğer ve mide kanseri gibi birçok maligniteyle birlikteliği gösterilmesine rağmen dermatomyozitin nazofarenks karsinomu ile olan birlikteliği Asya dışı ülkelerden nadir olarak bildirilmiştir. Burada dermatomyozit ile birlikte nazofarenks kanseri tanısı alan bir vakayı sunmayı amaçladık.

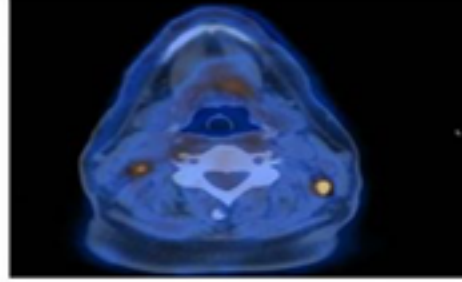
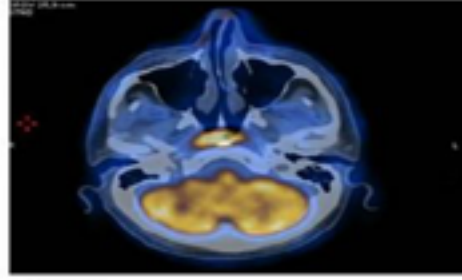
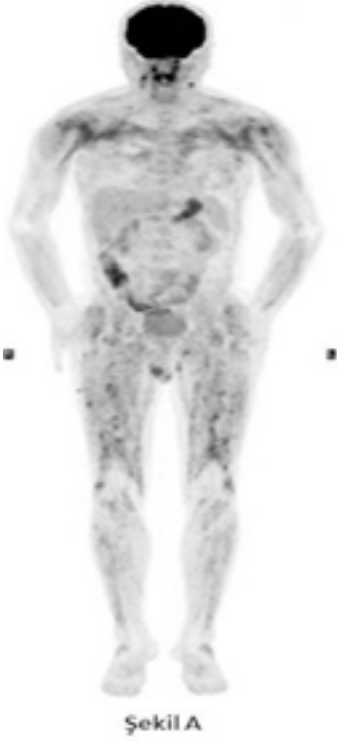
Olgu Sunumu

Kırk dokuz yaşında erkek hasta yaygın eritamatoz cilt lezyonları, kollarını kaldırmakta ve merdiven çıkmakta güçlük şikâyetleriyle ile başvurdu. Hastaya kas enzimleri yüksekliği, fizik muayene bulguları ve EMG'de miyopati izlenmesiyle dermatomyozit tanısı konuldu. Pulse steroid ve IVIG tedavilerine iyi yanıt alınamayan hastaya siklofosamid tedavisi verildi. Maligniteye yönelik yapılan taramalarında Anti-TIF-1 gama pozitifliği saptanan ve dermatomyozit tanısını almasından 3 ay sonra disfaji tarifleyen hastanın baş-boyun muayenesinde nazofarenkste kitle saptandı. Alınan biyopsi ile indiferansiye, non-keratinize tip nazofarenks karsinomu tanısı konuldu. Evre III (T1N2M0) olarak evrelendirilen hastaya sisplatin (40 mg/m²) ile eş zamanlı kemoradyoterapi sonrasında adjuvan olarak 3 kür dosetaksel/sisplatin rejimi verildi. Kemoradyoterapi süresince hastanın takibinde kas güçsüzlüğünde artış izlenince dermatomyozit tedavisi için aldığı metilprednizolon 32 mg/gün olarak düzenlendi ve aylık IVIG tedavisi tekrar başlandı. İzlemede kas güçsüzlüğünde ve cilt bulgularında gerileme izlendi. Hastanın romatolojik olarak düşük doz steroid ve aylık IVIG tedavisi ile izlemine devam edilmekte olup tedavisinin kesilmesi planlanmaktadır. Onkolojik açıdan ise yapılan görüntüleme tedavisiye tam yanıt alınmış olup tedavisiz izlenmektedir.

Sonuç

Dermatomyozit ve nazofarenks karsinomunun birlikteliği Asya ülkelerinde iyi tanımlanmasına rağmen diğer ülkelerden sınırlı sayıda vaka bildirim yapılmıştır. Bu vaka ise ülkemizden literatüre bildirilen ilk vakalardan biri olma özelliğini taşımaktadır. Dermatomyozit tanısı alan maligniteyle ilişkili otoantikör pozitifliği olan hastalarda birlikteliği sık görülen kanserlerin saptanamaması durumunda ülkemiz ve Asya dışı ülkelerde de nazofarenks kanserinin de akılda tutulmasının gerekliliğini düşünmekteyiz.

Görseller



Resim1. Hastanın PET BT kesitleri. Şekil A'daki MIP görüntüsünde üst ve alt ekstremitte kaslarında dermatomyozite bağlı tutulum ve servikal lenf nodlarında nazofarenks kanseri ile ilişkili tutulum görünmektedir. Şekil B'de nazofarenkste primer kitledeki ve Şekil C'de ise bilateral servikal lenf nodlarındaki FDG tutulum görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Hochberg MC, Gravallesse EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology2018. 1333 p.

P03

PANKREASTA KİTLEYE SENKRON GELİŞEN MEDÜLLER TİROİD KANSERİ OLGUSU

Aylin Çetinkaya¹, İrem Sönmezoğlu¹, Damla Eyüpoğlu^{1,2}, Ömer Alper Gürlek^{1,2}

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

1,2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Giriş

Medüller Tiroid Kanseri (MTK), tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır. Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) sendromlarında farklı tümörler görülebilmesine rağmen pankreas kitlesiyle senkronisitesi nadirdir. Bu vakada, pankreas kitlesiyle eş zamanlı MTK izlenen hastamızı değerlendirmeyi amaçladık.

Olgu:

Tip 2 diyabet, hiperlipidemi tanılarıyla takip edilmekte olan kadın hastanın karın ağrısı nedeniyle çekilen abdomen BT'sinde "Pankreas kuyruk kesiminde 61x55 mm boyutunda, intraduktal papiller duktal neoplazm? adenokarsinom?" lehine değerlendirilen kitle saptandı.

Hastanın muayenesinde sol tiroid lobunda 4 cm nodül palpe edildi. Yapılan Tiroid USG'sinde "Sol lobda, düzgün sınırlı, 3x5x4.5 cm boyutlarında yoğun vasküler, heterojen iç yapıda dev solid nodül" izlendi. Serum kalsitonin: 13257 pg/ml, CEA seviyesi : 538.4 ng/ml olarak sonuçlandı. Yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi sitoloji sonucu MTK ile uyumlu olarak raporlandı.

MEN 2 sendromu açısından gönderilen plazma katekolaminleri ve idrar metanefrinleri normal olarak izlendi. Serum düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 9.7 mg/dL ve fosfor düzeyi: 4.1 mg/dl iken serum paratiroid hormon seviyesi 35.5 pg/ml olarak sonuçlandı. Genetik değerlendirme amacıyla hastadan RET proto-onkogen analizi gönderildi. FDG-18 -DOPA -PET'te metastaz saptanmadı, pankreastaki kitlede tutulum izlenmedi.

Hastaya öncelikle total tiroidektomi ve bilateral santral lenf nodu eksizyonu yapıldı. Operasyon sonrası bakılan kalsitonin seviyesi: 421 pg/ml olarak olduğu gözlendi. Hastaya ayrı bir seansta distal pankreatektomi planlanarak taburcu edildi.

Tartışma:

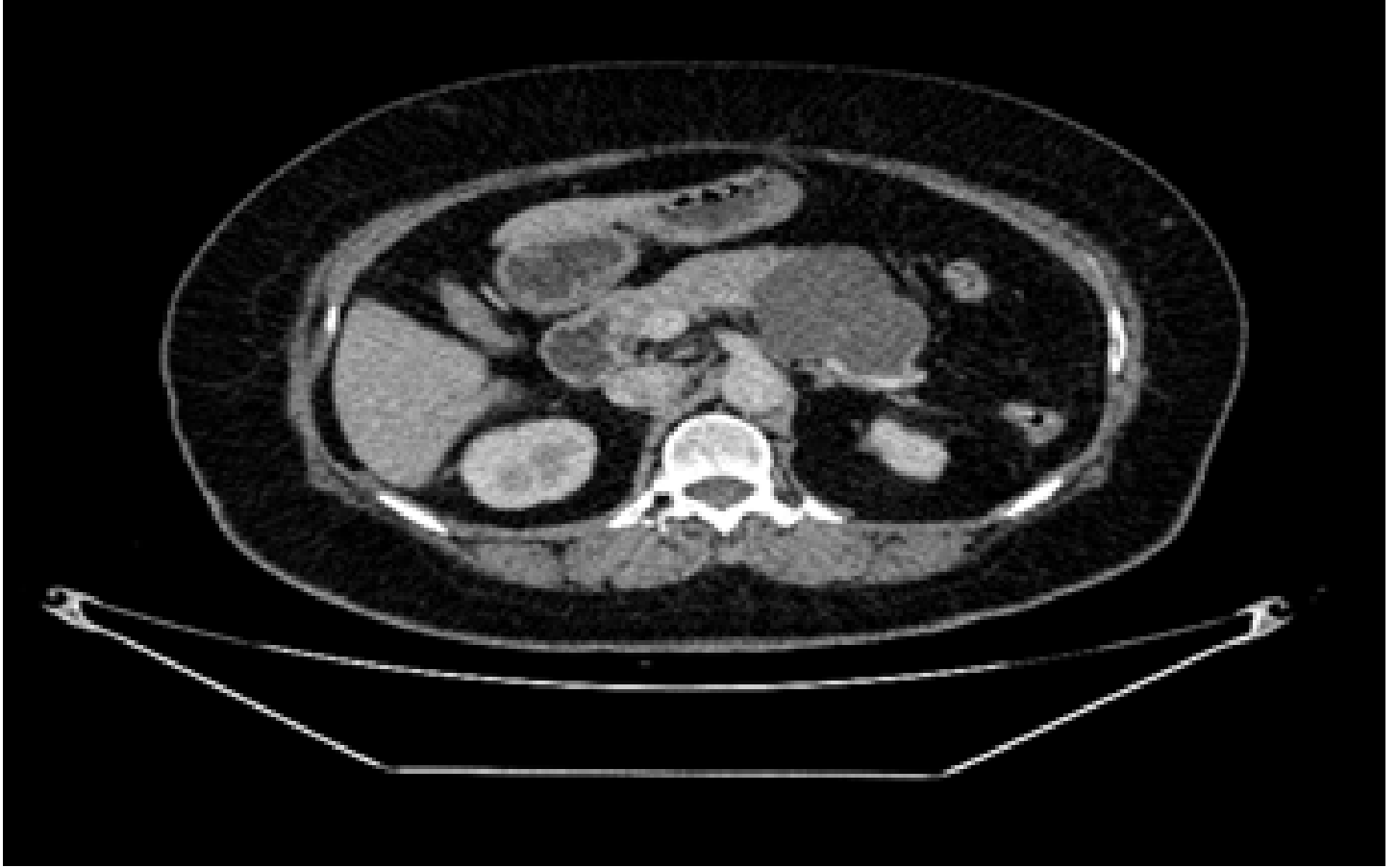
Primer tümörlü olgularda ikinci bir kanser gelişme riski, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, 1.29 kat daha fazladır. İkinci primer kanser insidansının indeks primer kansere bağlı olarak %1 ila %16 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. Multipl primer kanserlerde, primer kanserin gelişim bölgesinde ve yakınında birçok senkron tümör bildirimi yapılmıştır.

MTK; tanı anında %20 metastatik olan bir karsinomdur. Boyunda dışında en sık metastaz alanları karaciğer, akciğerler ve kemiklerdir. Sporadik MTK; vakaların %75'ini oluşturur ve %75-90 oranında soliter tiroid nodülü olarak izlenir. MTK evrelendirmesinde; Boyun USG , Toraks BT , Boyun BT, Trifazik Karaciğer BT ve Karaciğer MRI , Kemik Sintigrafisi gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek olarak 18F-DOPA-PET yöntemi kullanılabilir. MTK , Feokromasitoma ve Hiperparatiroidizm ile birlikte MEN 2A komponenti

olarak görülebilirken ; Feokromasitoma , ganglinöromatozis ve Marfanoid özellikli muskuler ve iskelet anomaliliğinin eşlik ettiği MEN 2B nin bir komponenti olarak görülebilir. Literatürde MTK ile senkron gelişen papiller tiroid kanser vakaları bulunmaktadır.

Sonuç:

Pankreasta kitleye senkron gelişen MTK olgusu literatürde nadir olması ile olgumuzu özel kılmaktadır. MTK olgularında hızlı metastatik yayılım ve senkron tümör olasılığı akılda tutulmalı , bütüncül yaklaşım olgularda prognostik önem arz etmektedir.



Figür: Abdomen BT deki pankreas kitlesi görünümü

Referanslar:

1. Wells SA Jr et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567–610. [PMID: 25810047]
2. S.Leboulleux et al. Medullary Thyroid Carcinoma .*Clinical Endocrinology (Oxf)* 2004 Sep;61(3):299-310 PMID: 15355445
3. B. Fibbi et al.Synchronous Occurrence of Medullary and Papillary Carcinoma of the Thyroid in a Patient with Cutaneous Melanoma: Determination of BRAF^{V600E} in Peripheral Blood and Tissues. Report of a Case and Review of the Literature *Endocrine Pathology* 2014 May25, 324–331
4. G.Triglia et al.,Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis – *Endocrine*,2012 Dec;42(3):535-45. PMID: 22527889

P04

**PSÖRIAZİS TANISIYLA ADALİMUMAB KULLANAN
HASTADA BEŞ YIL ARA İLE İKİ TÜBERKÜLOZ TANISI:
LATENT TÜBERKÜLOZ VE MİLİYER TÜBERKÜLOZ****Aytekin İdikut¹, Uğur Özberk, Deniz Köksal¹**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş:

Tümör nekrozis faktör antagonistleri (anti-TNF), standart tedavilere dirençli otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılan ve tüberküloz (TB) riskini (10-20 kat) artırdığı bilinen ajanlardır. TB hastalığı olguların çoğunda latent TB enfeksiyonunun (LTBI) reaktivasyonu sonucu gelişmektedir. Bu nedenle anti-TNF tedavi başlamadan önce LTBI araştırılması ve saptanırsa tedavi edilmesi önerilmektedir. Bu bildiride psöriazis tanısıyla adalimumab tedavisi başlarken LTBI saptanmayan ancak tedavi sürecinde önce LTBI, beş yıl sonrasında da miliyer TB tanısı konan olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu:

Psöriazis tanısıyla adalimumab tedavisi kullanan 34 yaşında kadın hasta akciğer grafisinde miliyer paternde nodüller görülmesi üzerine, Göğüs Hastalıkları polikliniğine sevk edilmişti. Bir aydır sırt ağrısı, 10 gündür gece terlemesi, 4-5 gündür ateşi ve son 3 ayda 5 kg kilo kaybı mevcuttu. 25 yıl önce psöriazis tanısı almış, asitretin, metotreksat, siklosporin tedavileri ile hastalık kontrolü sağlanamayınca adalimumab başlanmıştı. Tedavi başlangıcında hastanın quantiferon testi negatif bulunmuş, 6 ayda bir akciğer grafisi ve yıllık quantiferon testi ile izlenmişti. 2015 yılındaki quantiferon testi pozitif gelince, izoniyazid 300 mg/gün başlanmış ve hasta bu tedaviyi 8 ay kullanmıştı. Sonrasında yapılan kontrollerde akciğer grafileri normal bulunmuştu. Fizik muayenede vital bulguları, oksijen saturasyonu ve solunum muayenesi normal sınırlardaydı. Rutin laboratuvar incelemeleri CRP (7,8 mg/dl) ve Sedimantasyon (84 mm/saat) yüksekliği dışında normaldi. Toraks BT’de görülen bilateral yaygın 3 mm’den küçük iyi sınırlı mikronodüller miliyer TB ile uyumlu değerlendirildi. Tanının doğrulanması için bronkoalveoler lavaj ve kemik iliği biyopsisi alındı. Standart anti-TB tedavi (izoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) başlandı. Bronkoalveoler lavajda (BAL) ARB yayması negatif bulundu. Moleküler test (PCR) negatif olarak sonuçlandı. Kemik iliği biyopsisi kazeifiye granümatöz iltihap olarak raporlandı. BAL ve kemik iliği TB kültür sonucu bekleniyor.

Sonuç:

Anti-TNF tedavi sürecinde TB açısından takipleri düzenli yapılan, tedavi sürecinde LTBI tanısı alan ve izoniyazid ile tedavi edilen hastada, 5 yıl sonra TB’nin acili olarak bilinen, en ağır klinik tablolardan biri, miliyer TB gelişmiştir. Milyer TB, bol miktarda TB basilinin hematogen yayılımı sonucu oluşmaktadır. Latent TB’nin reaktivasyonu veya primer enfeksiyonun progresyonuyla oluşabilmektedir. LTBI tedavisi alan hastamızda ön planda re-enfeksiyon ve bu enfeksiyonun progresyonu olabileceği düşünülmüştür. Bu olgu anti-TNF tedavi sürecinde hastaların TB açısından düzenli değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

P05

NADİR GÖRÜLEN BİR KLİNİK PREZENTASYON: BİLATERAL KOROIDAL METASTAZ İLE TANI ALAN BİR AKCİĞER ADENOKARSİNOM VAKASI

Burhan Sami Benli¹, Bahadır Köylü¹, Burak Yasin Aktaş², Gürkan Güner², Sadettin Kılıçkap²

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

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

Anahtar Kelimeler: Akciğer adenokarsinom, koroidal metastaz, alectinib, ALK inhibitörleri

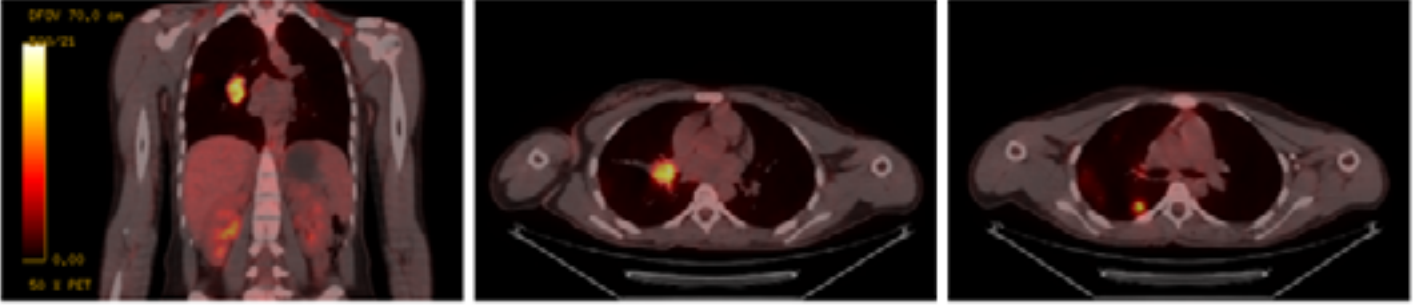
Giriş:

Oküler metastazlar tüm malignitelerin yaklaşık %2-9'unda görülür ve oküler metastazların %69-88'i gözün koroid tabakasında ortaya çıkar (1). En sık meme ve akciğer kanserinde görülen ve genellikle ileri evre hastalıkta ortaya çıkan metastatik oküler lezyonlar klinik olarak sessiz olabildikleri gibi, bulanık görme, görme alanı defektleri, orbital ağrı, diplopi gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumlara da neden olabilmektedir. Semptomatik koroidal metastazlar nadiren ilk klinik prezentasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. 2012 yılına ait bir meta-analizde, literatürde 55 akciğer kanseri vakasının ilk bulgu olarak oküler metastazla karşımıza çıktığı ve bunların %42'sinin adenokarsinom olduğu bildirilmiştir (2). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK) koroidal metastazlar sigara öyküsü olmayan genç hastalarda daha sık görülmekte, benzer şekilde ALK gen rearranjmanı da sigara içmeyen genç hasta grubunda daha sık bildirilmektedir (3). Ancak şu ana kadar koroidal metastaz mekanizması ile ALK-pozitifliği arasındaki ilişki açıklanamamıştır. ALK-pozitif KHDAK hastalarında birinci kuşak ALK inhibitörü crizotinib progresyonsuz sağ kalımda (PFS) kemoterapiye göre daha iyi sonuçlar sağlarken, crizotinib-refrakter olgularda ikinci kuşak ALK inhibitörleri olan alectinib ve ceritinib etkinlik göstermektedir (4). Crizotinibe göre yaklaşık 5 kat daha potent bir ALK inhibitörü olan alectinib, santral sinir sistemine çok iyi penetre olabilmesi nedeniyle intrakranial metastazı olan ALK-pozitif KHDAK hastalarında tercih edilmektedir (4).

Olgu Sunumu:

22 yaşında kadın hasta, iki haftadır sağ gözde giderek artan görme kaybı ve sabahları artan baş ağrısı şikayetleri ile Göz Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Sol gözde görmede bulanıklık veya görme kaybı tariflemeyen hastanın sağ taraflı retroorbital ağrı ve bulantı şikayetleri mevcuttu. Sigara kullanmayan hastanın ailesinde malignite öyküsü yoktu. Optik koherens tomografi, orbita MRG ve kranial MRG ile değerlendirilen hastada sağ bulbus okülü içerisinde, optik diskin temporalinde 6 mm çapında koroidal kitle saptandı. Koroidal malign melanom ön tanısıyla Medikal Onkoloji bölümüne yönlendirilen ve ara dönemde sol gözde de görme kaybı başlayan hastaya yeniden orbita MRG çekildi, sağ bulbus okülü posteriorundaki kitlenin interval dönemde boyutlarının arttığı (9 mm) ve retrobulber-retroskleral alanda tümöral infiltrasyon açısından şüphe uyandıran milimetrik kalınlıkta retiküler sinyal değişikliklerinin eşlik ettiği, sol bulbus okülü içinde temporal tarafta yeni ortaya çıkan milimetrik boyutlu lezyon olduğu görüldü. Bu kitlelerin koroidal malign melanomdan ziyade metastatik infiltrasyon olduğu düşünülerek çekilen PET-BT'de sağ akciğerde hiler yerleşimli, orta lob bronşunu oblitere eden 34x34x36 mm bo-

yutlarında kitle, sağ akciğer alt lob superior segmentten başlayarak major fissürü invaze eden 30x18 mm boyutlarında kitle ve her iki akciğer parankiminde metastazla uyumlu olabilecek parankimal nodüllerde patolojik FDG tutulumu, subkarinal lenf nodunda düşük düzeyde FDG tutulumu saptandı. Sağ akciğer orta lob br onşunu oblitere eden kitleden biyopsi yapıldı, akciğer adenokarsinomu ile uyumlu sonuçlandı. ALK gen rearranjmanı tespit edilen hastaya alectinib başlandı. Her iki göze palyatif radyoterapi verildi. Alectinib ile 1 yıllık tedavinin sonunda primer ve metastatik lezyonlarda tama yakın yanıt alındı. Hasta halen alectinib kullanmaya devam etmektedir.



Şekil. Sağ akciğerde hiler yerleşimli, orta lob bronşu oblitere eden, 34x34x46 mm boyutlarında kitle(SUV-max:10). Sağ akciğer alt lob superior-üst lob posteriorda major fissürü invaze eden, 30x18 mm boyutlarında düzensiz sınırlı parankimal nodül(SUVmax:7.4). Her iki akciğerde metastaz ile uyumlu olabilecek parankimal nodüller.

Sonuç:

Akciğer kanserinde hastalık seyri sırasında oküler metastazlar sık görülebilmekle birlikte, akciğer kanserinin ilk bulgu olarak oküler metastazla karşımıza çıkması oldukça nadir bir durumdur. Daha çok küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında ortaya çıkan oküler metastazların varlığında, moleküler testler ile mutasyon saptandığında hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide olumlu sonuçlar alınması mümkün olabilmektedir.

Kaynaklar:

1. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1265-76. Epub 1997/08/01.
2. Singh N, Kulkarni P, Aggarwal AN, Mittal BR, Gupta N, Behera D, et al. Choroidal metastasis as a presenting manifestation of lung cancer: a report of 3 cases and systematic review of the literature. *Medicine*. 2012;91(4):179-94. Epub 2012/06/27.
3. Gozzi E, Angelini F, Rossi L, Leoni V, Trenta P, Cimino G, et al. Alectinib in the treatment of ocular metastases of ALK rearranged non small cell lung cancer: Description of 2 case reports. *Medicine*. 2020;99(27):e21004. Epub 2020/07/08.
4. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(7):661-8. Epub 2015/11/26.

P06

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE KEMORADYOTERAPİ ÖNCESİ YÜKSEK NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI KILO KAYBI VE KAŞEKSI GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLİR

Bahadır Köylü¹, Burak Yasin Aktaş², Hakan Taban², Gözde Yazıcı³, Sercan Aksoy², İbrahim Güllü²

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

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

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Baş-boyun kanseri, nötrofil, lenfosit, NLR, kaşeksi

Amaç:

Kanser ilişkili kaşeksi durumunda sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerde eş zamanlı artış olduğu gösterilmekle beraber, sistemik inflamasyonun kaşeksi gelişimine katkıda bulunması da olasıdır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) kolay uygulanabilir bir sistemik inflamatuvar biyobelirteçtir ve baş-boyun kanserli hastalarda tedavi öncesi yüksek NLR değerleri daha yüksek oranda kilo kaybı ve kaşeksi gelişimiyle ilişkili olabilir.

Yöntem:

Bu çalışmada Kasım 2019 ve Mayıs 2020 tarihleri arasında baş-boyun kanseri nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran, daha önce kemoterapi ve radyoterapi almamış, platin-bazlı kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi alan 29 hasta dahil edilmiştir. Hastaların kemoradyoterapi (KRT) öncesi ve sonrası boy, kilo, vücut kitle indeksi(VKİ) değerleri ve tam kan sayımı sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastalar tanı anında $NLR < 4$ ve $NLR \geq 4$ olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır ve gruplar arasında kaşeksi gelişme oranları, başlangıç ve bitiş VKİ değerleri ve yüzde olarak kilo kaybı oranları karşılaştırılmıştır. Kaşeksi; $> \%5$ kilo kaybı veya başlangıç $VKİ < 20 \text{ kg/m}^2$ olması durumunda $> \%2$ kilo kaybı olarak tanımlanmıştır.

Bulgular:

	NLR<4 (n=23, %74)	NLR≥4 (n=6, %26)	P değeri
• Yaş (Ortalama±SD)	58.8±12.7	60.3±15.2	0.48
• Kadın cinsiyet, n(%)	4 (17.4)	2 (33.3)	0.58*
• Başlangıç kilo (Ortalama±SD)	74.8±18.4	73.3±13.8	0.73
• Bitiş kilo (Ortalama±SD)	71.8±16.3	66.3±12.5	0.61
• Başlangıç VKİ, kg/m^2 (Ortalama±SD)	26.3±5.0	26.3±4.9	0.91
• Bitiş VKİ, kg/m^2 (Ortalama±SD)	25.2±4.3	23.8±4.8	0.63
• Ölçümler arası geçen süre (Gün)	37.2±9.1	42.0±4.2	0.46
• Kaşeksi, n(%)	7 (30.4)	4 (66.7)	0.16*
• Kilo kaybı, % (Ortalama±SD)	3.6±3.8	9.5±5.6	0.015

*Fisher's exact test

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın %74'ü (23 hasta) $NLR < 4$ grubunda yer alırken %26'si (6 hasta) $NLR \geq 4$ grubunda yer aldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, başlangıç ve bitişteki kilo ve VKİ'leri ve ölçümler arasında geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. $NLR < 4$ olan grupta 7 hastada (%30,4) kaşeksi geliş-

tiği, $NLR \geq 4$ olan grupta ise 4 hastada (%66,7) kaşeksi geliştiği saptandı ($p=0,16$). $NLR < 4$ olan grupta ortalama kilo kaybı $3,6 \pm 3,8$ iken, $NLR \geq 4$ olan grupta ortalama kilo kaybının $9,5 \pm 5,6$ olduğu ve iki grup arasında kilo kaybı oranları açısından ortaya çıkan bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p=0,015$).

Sonuç:

Kaşeksi, altta yatan hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan multifaktöriyel bir durumdur ve kanser ilişkili ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (1). Kanser ilişkili kaşeksi durumunda sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerde eş zamanlı artış olduğu gösterilmekle beraber, sistemik inflamasyonun kaşeksi gelişimine katkıda bulunması da olasıdır (2, 3). Baş-boyun kanseri tanısı alan hastaların sigara ve alkol kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak tanı anında nutrisyonel durumları iyi olmayabileceği gibi, bu hasta grubunda tümör lokalizasyonu ve antineoplastik tedavi sürecinde gelişen yan etkiler nedeniyle malnutrisyona ve kaşeksi gelişimine artmış bir yatkınlık mevcuttur (4). Kaşektik hasta grubu infeksiyonlar, yara iyileşmesinde gecikme, postoperatif komplikasyonlar, refeeding sendromu gibi durumlar açısından daha yüksek riske sahiptir ve bu grupta mortalite oranları daha yüksektir (5). Bu nedenle baş-boyun kanseri tanısı alan hastalarda erken dönemden itibaren hastanın nutrisyonel durumu dikkatle değerlendirilmeli ve kanser ilişkili kaşeksi gelişimi açısından tetikte olunmalıdır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) kolay uygulanabilir bir sistemik inflamatuvar biyobelirteçtir. Bu çalışmamız, önceki çalışmalarla benzer şekilde NLR oranı yüksek olan grubun kilo kaybı ve kaşeksi gelişimi açısından yüksek riskli olduğuna işaret etmektedir.

Kaynaklar:

1. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *European journal of cancer*. 2008;44(8):1124-32. Epub 2008/04/01.
2. de Matos-Neto EM, Lima JD, de Pereira WO, Figueredo RG, Riccardi DM, Radloff K, et al. Systemic Inflammation in Cachexia - Is Tumor Cytokine Expression Profile the Culprit? *Frontiers in immunology*. 2015;6:629. Epub 2016/01/07.
3. Penafuerte CA, Gagnon B, Sirois J, Murphy J, MacDonald N, Tremblay ML. Identification of neutrophil-derived proteases and angiotensin II as biomarkers of cancer cachexia. *British journal of cancer*. 2016;114(6):680-7. Epub 2016/03/10.
4. Solis-Martinez O, Alvarez-Altamirano K, Cardenas D, Trujillo-Cabrera Y, Fuchs-Tarlovsy V. Cancer Cachexia Affects Patients with Head and Neck Cancer in All Stages of Disease: A Prospective Cross-Sectional Study. *Nutrition and cancer*. 2021:1-8. Epub 2021/01/19.
5. Almada-Correia I, Neves PM, Makitie A, Ravasco P. Body Composition Evaluation in Head and Neck Cancer Patients: A Review. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1112. Epub 2019/12/04.

P07

DILEMMA: OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ DURUMUNDA HEREDİTER VE SEKONDER DEMİR BİRİKİMİNİN AYIRT EDİLMESİ

Nur Yazdalı Köylü¹, Bahadır Köylü¹, Cenk Sökmensüer², Yasemin Balaban³

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

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

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

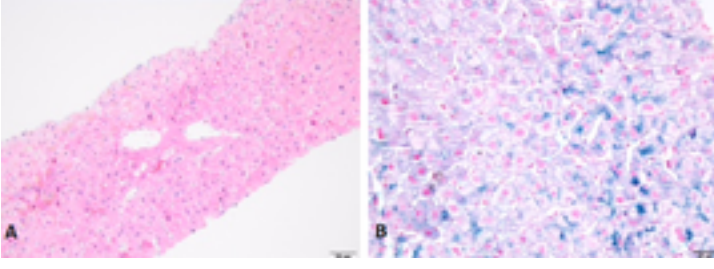
Anahtar Kelimeler: Demir birikimi, hemokromatozis, otoimmün hepatit, artmış transferrin saturasyonu

Giriş:

Kronik karaciğer hastalığında aşırı demir birikimi tanısız zorluklara neden olabilir. Anormal serum demir parametreleri ve aşırı demir birikimi herediter hemokromatozis (HH) gibi primer bir nedene bağlı olabileceği gibi, kronik inflamasyona sekonder olarak alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik viral hepatit ve -çok nadir de olsa- otoimmün hepatit (OİH) gibi diğer karaciğer hastalıklarında da görülebilir (1, 2). HH sadece karaciğerin parankimal hücrelerinde değil, aynı zamanda endokrin bezler, kalp ve ciltte anormal demir birikimi ile karakterize bir durumdur (3). Sekonder demir birikimi ise parankimal hücrelerden daha çok retikuloendotelial hücreleri etkiler (4). Bu olgu sunumunda siroz ve karaciğerde aşırı demir birikimi ile birlikte yeni başlangıçlı diyabet, hipergamaglobulinemi ve yüksek titrede otoantikor pozitifliği olan genç bir hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu:

38 yaşında, yeni tanı diyabeti olan erkek hasta, bisitopeni nedeniyle Gastroenteroloji kliniğine başvurdu. Halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenede ciltte koyu-sarı renk değişikliği ve splenomegali saptandı. Öyküsünde alkol, intravenöz ilaç ve bitkisel ürün kullanımı yoktu. Karaciğer hastalıkları açısından soygeçmişinde özellik yoktu. Tetkiklerinde trombositopeni, lökopeni, indirekt bilirubin düzeylerinde artış mevcuttu, transaminaz düzeyleri normaldi. Negatif viral panel ile viral hepatitler dışlandı. Hipergamaglobulinemisi olan hastanın anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-smooth muscle antikor(ASMA) titreleri sırasıyla 1/160 ve 1/320 pozitif. Transferrin saturasyonu %92 ve ferritin düzeyi 498 mcg/L saptandı. Abdomen MRG'de sirotik görünümde karaciğer, karaciğerde multipl siderofilik nodüller, portal vende oklüzyon, splenomegali, atrofik pankreas, splenorenal şant ve özefageal varisler görüldü. Diyabete neden olan pankreatik atrofi, immün nedenlerden çok demir birikimine bağlandı. Başka endokrinopati tespit edilmedi. Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda hafif lenfositik inflamatuvar infiltrat, lokal piecemeal nekroz ve hepatosit-predominat demir birikimi görüldü, modifiye HAI skoru 3/18 ve fibrozis skoru 5/6 olarak hesaplandı. *HFE* gen mutasyon analizinde heterozigot C282Y mutasyonu saptandı.



Şekil A. Karaciğer biyopsisinde hematoksin&eoziin boyamasında görülen kahverengi pigmentler(x200). Şekil B. Aşırı demir birikimi Prusya mavisi ile boyamada gösterilmiştir(x400).

Sonuç:

Bu olguda, genç bir erkek hastada yeni başlangıçlı diyabet ve ciltte hiperpigmentasyon nedeniyle herediter hemokromatozisten şüphelenilmiş olsa da olguda yüksek titrede otoantikör pozitifliği ve hipergamaglobulinemi eşlik etmesi tanısal bir ikileme yol açmıştır. Herediter hemokromatozis tanısı, yüksek ferritin düzeyi ve belirgin şekilde artmış transferrin saturasyonu ile birlikte MRG’de karaciğerde demir birikiminin gösterilmesi ile desteklenmiştir. Karaciğer biyopsisi sadece primer demir birikimini doğrulamakla kalmamış, aynı zamanda OİH’yi de dışlamıştır. C282Y mutasyonu Avrupa’da çok sık görülmektedir ve HH için tanısal algoritma mutasyon analizine dayanmaktadır. Ancak daha önce ülkemizde 2677 sağlıklı kan bağışçısında yapılan bir çalışmada C282Y mutasyonu tespit edilememiştir (5). Ayrıca ülkemizde yapılan küçük bir çalışmada HH tanılı 5 hastada C282Y mutasyonu tespit edilememiştir (6). Olgumuzda heterozigot C282Y mutasyonunun varlığı HH için destekleyici bir bulgu olarak kabul edilmiştir.

Ülkemizde herediter hemokromatozis nadir görülmektedir. Ancak kronik karaciğer hastalığında aşırı demir birikimi durumunda HH ayırıcı tanılar arasında bulundurulmalıdır. Tetkik sonuçları farklı bir tanıya yönlendirse dahi (olgumuzda otoantikör pozitifliği ve hipergamaglobulinemi olması gibi) öykü, fizik muayene ve demir parametreleri herediter hemokromatozisi düşündürdüğünde karaciğer biyopsisi ve *HFE* gen mutasyon analizi ile doğru tanıya ulaşmak mümkündür. Ülkemizdeki HH olgularının çok büyük kısmının non-*HFE* hemokromatozis olduğu da akılda bulundurulmalıdır.

Tablo. Türkiye’de yapılan *HFE* gen mutasyon analizi çalışmaları

	Çalışma Popülasyonu	C282Y / C282Y	C282Y / N	H63D / H63D	H63D / N	C282Y / H63D
Barut G 2003	Açlık durumunda TS≥%50 olan 26 sağlıklı gönüllü	0	0	1 (E)	10(E), 1(K)	0
Bozkaya H 2004	Doymamış DBK <28 microM olan 65 kan bağışçısı	0	0	0	7	0
Simsek H 2004	86 sağlıklı kan bağışçısı, TS≥ %45 57 sağlıklı kan bağışçısı, TS< %45	0 0	0 0	11 0	25 0	0 0
Simsek H 2005	HH tanılı 5 hasta	0	0	0	5	0
Simsek H 2006	Nonalkolik steatohepatit tanılı 30 hasta			1	12	
Ozturk S 2007	141 sağlıklı erişkin	0	0	2	30	0
Yonal O 2007	C282Y homozigot HH tanısı alan bir hastanın aile taraması	2	1	0	3	3
Dulger AC 2012	159 sağlıklı erkek			3	11	
Karaca H 2013	2304 katılımcı	1	1	0	0	1
Unal S 2014	87 beta-thalassemia major, 13 beta-thalassemia intermedia hastası ve 100 sağlıklı kan bağışçısı	0	0			

TS: Transferrin saturasyonu, DBK: Demir bağlama kapasitesi, HH: Hereditör hemokromatozis, E: Erkek, K: Kadın

Kaynaklar:

1. An IC, Tiwari AK, Ameda S, Laird-Fick HS. Autoimmune hepatitis: diagnostic dilemma in the setting of suspected iron overload. Case reports in gastrointestinal medicine. 2013;2013:872987. Epub 2013/09/12.
2. Acharya GK, Liao HI, Frunza-Stefan S, Patel R, Khaing M. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic Dilemma When It Is Disguised as Iron Overload Syndrome. Journal of clinical and experimental hepatology. 2017;7(3):269-73. Epub 2017/10/04.
3. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology. 2010;139(2):393-408, e1-2. Epub 2010/06/15.
4. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
5. Simsek H, Sumer H, Yilmaz E, Balaban YH, Ozcebe O, Hascelik G, et al. Frequency of HFE mutations among Turkish blood donors according to transferrin saturation: genotype screening for hereditary hemochromatosis among voluntary blood donors in Turkey. Journal of clinical gastroenterology. 2004;38(8):671-5. Epub 2004/08/21.
6. Simsek H, Balaban YH, Yilmaz E, Sumer H, Buyukasik Y, Cengiz C, et al. Mutations of the HFE gene among Turkish hereditary hemochromatosis patients. Annals of hematology. 2005;84(10):646-9. Epub 2005/05/05.

P08

MİDENİN SPORADİK MULTİPL GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRÜ: OLGU SUNUMU

Başak Şaşmazer¹, Onur Keskin², Arda Çetinkaya³, Erkan Parlak²

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

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

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD

Amaç:

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), intestinal Cajal hücrelerinin prekürsörlerinden kaynaklandığı düşünülen mezenkimal neoplazmlardır. Gastrointestinal sistemin her yerinde gelişebilirler ancak en sıklıkla mide ve ince bağırsaklarda lokalize olurlar. GİST'ler en sık 60'lı yaşlarda tespit edilirken 40 yaş altındaki kişilere nadiren tanı konulmaktadır. Sporadik GİST'ler tipik olarak soliter lezyonlardır. Multipl GİST'ler ise oldukça nadirdir ve genellikle ailesel GİST ile ilişkilidir.

Olgu sunumu:

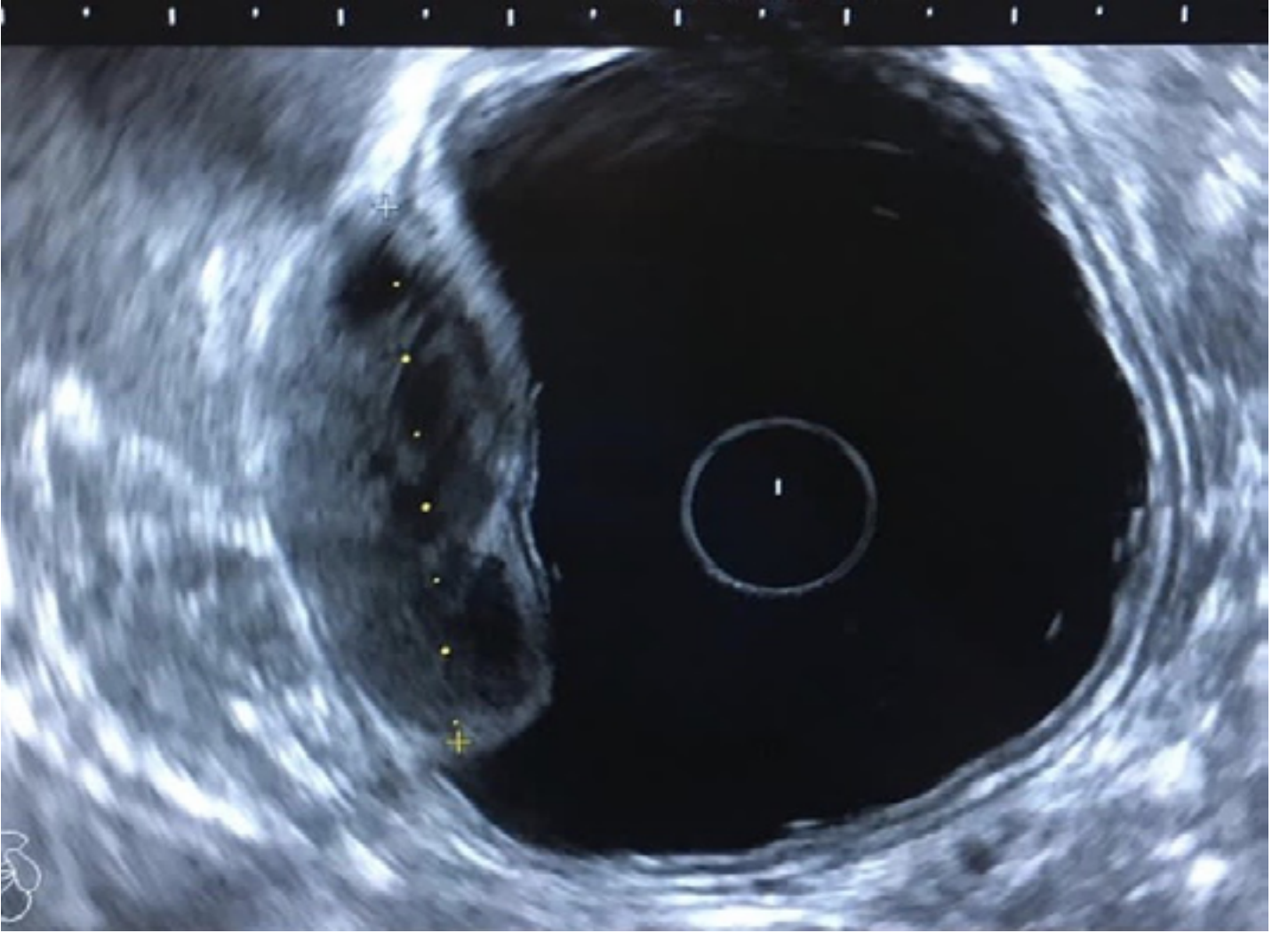
Demir eksikliği anemisi nedeni ile tetkik edilen 42 yaşında kadın hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde midede submukozal olabileceği düşünülen lezyonlar görüldü. Bunun üzerine yapılan üst gastrointestinal endoskopi de mide antrum, korpus ve pilor komşuluğunda büyüğü yaklaşık 2-2,5 cm submukozal lezyon (SML) ile uyumlu olabilecek lezyonlar izlendi. Bunun üzerine merkezimizde hastaya endoskopik ultrasonografi (EUS) planlandı. EUS'ta midede multipl GİST ile uyumlu olabilecek lezyonlar saptanması üzerine hasta genel cerrahiye yönlendirildi. Operasyon sırasında midede çok sayıda lezyon görüldüğü için hastaya total gastrektomi yapıldı. Total gastrektomi materyalinin CD117 ve CD34 ile diffüz kuvvetli pozitiflik, DOG1 ile orta şiddette pozitiflik ve Ki67 ile %1 proliferasyon indeksi izlendiği; histopatolojik incelemesinde ise mide duvarında multipl kitleler oluşturan tümörün epitelioid tipte olduğu, mukozada ülserasyon oluşturduğu, bazı tümör nodüllerinde kistik dejenerasyon alanlarının izlendiği belirtildi. İmmunohistokimyasal ve histopatolojik değerlendirmenin neticesinde GİST tanısı konuldu.

Sonuç:

Demir eksikliği anemisi etiyolojisine yönelik yapılan ileri incelemeler nadir görülen bazı patolojilerinin tanısına ulaşmamızı sağlamaktadır. Bu patolojik durumlardan birisi de midenin multipl GİST'leridir. GİST'ler bazı vakalarda kanamalı mukozal ülserlere ve böylece anemiye neden olabilmektedir. Bu vakada da mukozal ülserasyon oluşturan tümöral lezyon hastanın demir eksikliği anemisinin nedenini açıklamaktadır. Sonuç olarak demir eksikliği anemisi etiyolojisinde endoskopik inceleme nadir görülsede GİST ve diğer SML'ler açısından dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. EUS'ta multipl GİST tespiti operasyon sırasında cerrah için de yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: GİST, SML, anemi

Resim 1. Endoskopik USG Görüntüsü- Midede muskularis propriadan kaynaklanan 36.4 mm boyutunda subepitelyal lezyon



P09

**NADİR GÖRÜLEN BİR AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ
NEDENİ; NEGATİF BASINÇLI PULMONER ÖDEM****Başak Sayınalp, Oğuz Abdullah Uyaroğlu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Negatif basınçlı pulmoner ödem (NBPÖ), genel anestezi ile yapılan ameliyatlardan sonrası ekstübasyonu takiben laringospazm nedeniyle gelişebilecek nadir bir komplikasyondur. Prevalansı %0,05-%0,1 arasındadır. Genellikle genç ve sağlıklı bireylerde görülmesi, hızlı tanı ve tedaviyle tamamen geri dönüşebilir bir durum olması nedeniyle klinik önem arz etmektedir.

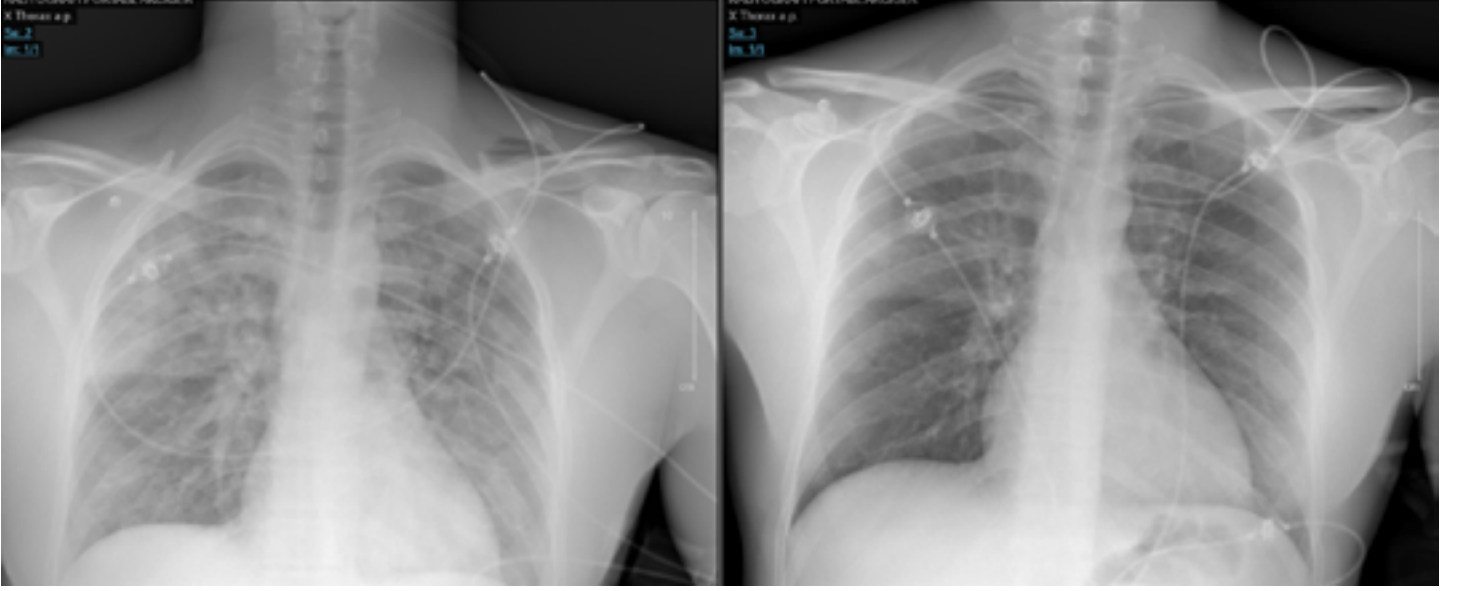
Olgu Sunumu

Bu olgu sunumunda, rotator cuff yırtığı nedeniyle yapılan bir ortopedik işlem sonrasında NBPÖ gelişen genç bir hastaya yer verilmiştir ve nadir görülen bu komplikasyon hakkında hekimlerde farkındalık yaratmak amaçlanmıştır. Bilinen dahili hastalığı olmayan 29 yaşındaki erkek hastanın ekstübasyon sonrası ikinci saatte serviste izlenirken nefes darlığı ve oksijen ihtiyacı gelişmiştir. Pembe renkli köpüklü balgam şikayeti olan ve desatüre olduğu gözlenen hastanın çekilen akciğer grafisinde yeni gelişen bilateral pulmoner infiltrasyonlar olduğu görülmüştür. Alınan kan tetkiklerinde yeni gelişen lökositozu (nötrofil ağırlıklı), hafif hipoksemisi, laktik asidozu ve D-dimer yüksekliği tespit edilmiştir. Ekstübasyon sonrasında laringospazm meydana geldiği öğrenilen hastaya NBPÖ tanısı koyularak intravenöz furosemid, inhaler beta agonist tedavileri ve non-invaziv mekanik ventilasyon desteği başlanmıştır. Birkaç gün yoğun bakım ünitesinde izlendikten sonra hasta tam iyileşme ile taburcu edilmiştir.

Sonuç

NBPÖ bir çeşit akut non-kardiyojenik pulmoner ödem tipi olup üst havayolundaki bir obstrüksiyona karşı negatif intratorasik basınçta artış ve pulmoner interstisyuma sıvı geçişi ile meydana gelir. Özellikle havayolu obstrüksiyonuna yatkınlığı bulunan kişilerde sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu yatkınlığı oluşturan risk faktörleri arasında obezite, kısa ve kalın boyun, obstrüktif uyku apnesi sendromu, orofaringeal ve baş/boyun cerrahileri yer alır. Belirti ve bulguları arasında nefes darlığı, takipne, kanlı ve köpüklü balgam, düşük oksijen saturasyonu, akciğerlerde raller ve akciğer grafisinde pulmoner ödem bulguları yer alır. NBPÖ tedavisinde dikkatli monitorizasyon, havayolu obstrüksiyonunun giderilmesi, oksijen ve mekanik ventilasyon desteği yer alır. İlaç tedavisi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bazı yazarlar tarafından negatif basınçlı pulmoner ödemin geçirgen kapillerlere bağlı olması ve aşırı sıvı veya sıvı yüklenmesi sonucu görülmemesi nedeniyle furosemid tedavisinin gerekli olmadığı düşünülmektedir. Bazı yazarlar ise semptomatik ve radyolojik iyileşmeye yol açması nedeniyle furosemid tedavisini önermektedir. Ayrıca, bronkospazm olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda beta agonist tedavinin alveollerdeki sıvının uzaklaştırılmasını kolaylaştırarak pulmoner ödem semptomlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir. NBPÖ vakaları uygun tedavi başlanmasını takiben genellikle 12-48 saat içerisinde klinik ve radyolojik iyileşme gösterir. Olgumuzda da oksijen ve non-invaziv mekanik ventilasyon desteği, diüretik ve inhaler beta agonist

tedaviyle hızlı bir iyileşme izlenmiş ve herhangi bir sekel gözlenmemiştir. Sonuç olarak; ekstübasyon sonrası solunum sıkıntısı gelişen, özellikle de havayolu obstrüksiyonu öyküsü olan vakalarda, hayatı tehdit edebilen bir komplikasyon olması sebebiyle NBPÖ hızla akla getirilmelidir. Erken tanı ve tedaviyle sekelsiz iyileşme ihtimali oldukça yüksektir.



Resim 1. Hastanın solunum sıkıntısı anında çekilen akciğer grafisinde bilateral yeni gelişen infiltrasyonlar (sol), tedavi sonrası infiltrasyonlarda gerileme (sağ)

P10

İYİ SEYİRLİ BİR KLİPPEL-TRÉNAUNAY SENDROMU VAKASI

Burcu Usta¹, Onur Keskin²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

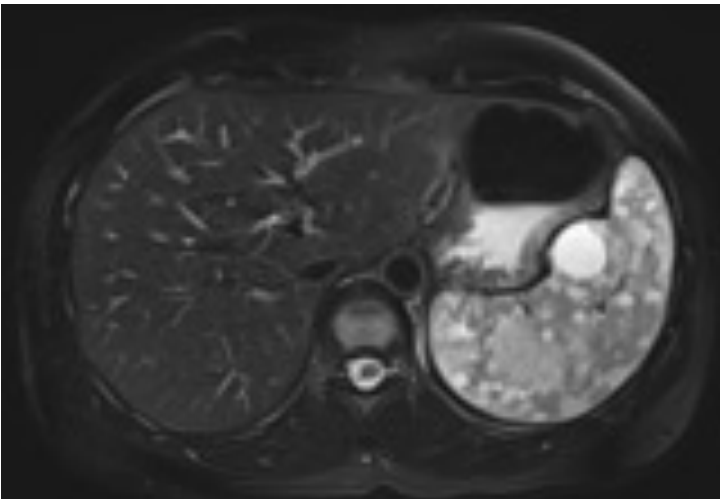
Giriş

Splenik hemanjiyomatozis, dalağın büyük kısmının hemanjiyomlarla kaplı olduğu ve normal parankimin yerini aldığı, nadir görülen bir sendromdur. Genellikle hastalarda tesadüfen saptanmaktadır. Bu sunumda Hacettepe Üniversitesi gastroenteroloji polikliniğinde tanı alan iyi seyirli bir splenik anjiyomatozis vakası deneyimi paylaşılmaktadır.

Olgu Sunumu

Otuz dört yaşında kadın hasta adet düzensizliği nedeniyle tetkik edilirken ultrasonografide dalak parankiminde çok sayıda lezyon saptanması üzerine gastroenteroloji kliniğine yönlendirilmişti. Kliniğimizde yapılan değerlendirmede hastanın herhangi bir yakınması yoktu. Fizik incelemesinde patolojik bulgu yoktu. Yapılan abdominal manyetik rezonans (MR) incelemede tüm dalağı dolduran en büyüğü 2,7 cm çapında kistik görünüm izlendi ve en büyüğü dalak posterior kesimde 3,8 cm çapında giderek artan kontrastlanma gösteren solid lezyonlar (anjiyomatozisle uyumlu) saptandı. Kemik yapılarında belirgin bir lezyon izlenmedi. Karın sol lateral duvarında venöz malformasyonla uyumlu bulgular görüldü. Bulgular incelemeyi yapan radyolog tarafından venolenfatik malformasyonlarla ve anjiyomatozisle uyumlu bulundu. Karın duvarındaki bulgularla birlikte değerlendirildiğinde ise Klippel-Trénaunay sendromu ile uyumlu bulundu.

Hasta tedavi gerekliliği açısından değerlendirildi. Splenektomi, vasküler radyolojik girişimler ve medikal tedaviler (sirolimus vs.) açısından hasta ilgili bölümler ile değerlendirilse de asemptomatik olan hastada tedavi düşünülmedi. Tedavisiz izlemde 15. aya ait MR incelemenin aksiyel yağ baskılı T2 kesitinde dalaktaki kistik anjiyomatozis ve karın duvarındaki ektatik vasküler yapıların boyut ve görünüm açısından stabil olduğu saptandı. Şekil 1 ve 2’de hastanın tanı anında Üst Abdomen MRG ile değerlendirilmesi ve tedavisiz izlemin 15. ayında çekilmiş olan kontrol BT görüntüleri bulunmaktadır.



Şekil-1



Şekil-2

Şekil 1. 03/2019 tarihli ilk değerlendirme Üst Abdomen MRG görüntüsü – Aksiyel yağ baskılı T2 kesiti Şekil 2: 07/2020 tarihli takip değerlendirme Abdomen BT görüntüsü

Sonuç

Klippel-Trénaunay sendromu kapiller veya venöz malformasyonlarla karakterize, doğumsal bir mezodermal anomali tablosudur. Kapiller malformasyon, venöz malformasyon ve lenfatik malformasyonun eşlik edebildiği ekstremite hipertrofisi triadi görülmektedir (1). Genellikle sporadik olarak görülmektedir, nadiren ailesel vakalar bildirilmiştir. Etiyopatogenezinde PIK3CA (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha) gen mutasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,3). Bu mutasyon mTOR (mammalian target of rapamycin) yolak aktivasyonu aracılığıyla hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi arttırmaktadır.

Klippel Trénaunay sendromuna bağlı visseral tutulum nadir olarak kolon, ince bağırsak, böbrek, mesane ve dalakta görülebilir (4). Splenik anjiyomatozis sebebiyle splenomegali ya da bası bulgularına bağlı olarak yakınmalar olabileceği gibi çoğu zaman hastalar asemptomatik olarak tanı alır. Vasküler malformasyon saptanan hastaların görüntüleme yöntemleri ile detaylı incelenmesi ile tanı konmaktadır. Venöz tromboembolik olaylar ve koagülopati açısından izlem gerektirmektedir.

Söz konusu hasta karın duvarındaki venöz malformasyon ve splenik hemanjiyomatozisin görüntülenmesi sonucu rastlantısal olarak tanı almış, olası tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmiştir. İki yıldır tedavisiz ve semptomsuz olarak takip edilmektedir.

Nadir olmakla birlikte; asemptomatik bir hastada radyolojik olarak splenik hemanjiyomatozis saptandığında, olası tanımlar arasında Klippel-Trénaunay sendromu olabileceği akla gelmelidir.

Kaynaklar:

1. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, Burrows P, Frieden IJ, Garzon MC, Lopez-Gutierrez JC, Lord DJ, Mitchel S, Powell J, Prendiville J, Vikkula M; ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e203-14. doi: 10.1542/peds.2014-3673. Epub 2015 Jun 8. PMID: 26055853.
2. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol*. 2016 Jan;25(1):17-9. doi: 10.1111/exd.12826. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26268729.
3. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019 Dec;22(4):100634. doi: 10.1016/j.tvir.2019.100634. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31864529.
4. Spasić M, Radovanović D, Canović D, Azanjac G, Djurdjević P, Mitrović S. Combined lymphangioma and hemangioma of the spleen in a patient with Klippel-Trénaunay syndrome. *Srp Arh Celok Lek*. 2012 Nov-Dec;140(11-12):777-81. PMID: 23350256.

P11

SARS-COV-2 İLİŞKİLİ İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ

Burcu Usta¹, Süleyman Çağın Gürbüz¹, Ünal Karaca¹, Mine Karadeniz², Canan Esin Sağlam³,
Melahat Yalçın Solak³, Nilgün Sayıncı², Osman İlhami Özcebe², Arzu Topeli³

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

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

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

Giriş

İmmün trombositopeni, retikuloendotelial sistemde artmış trombosit yıkımı ve trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu meydana gelen otoimmün bir kanama bozukluğudur. Tedavide steroid ve/veya IV immünoglobulin (IVIG), immün baskılayıcı ajanlar, plazmaferez ve splenektomi yer alır.

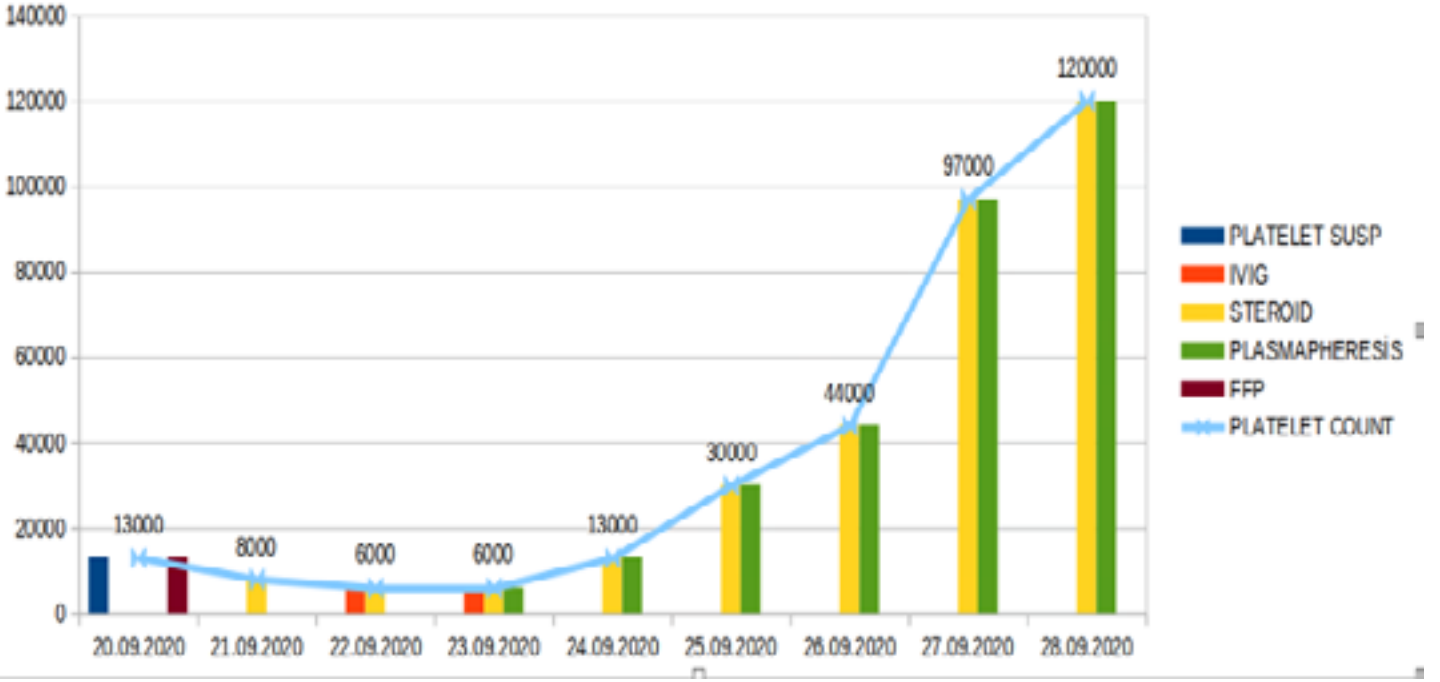
2019 yılı aralık ayında Çin’de tanımlanan yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) infeksiyonu nedeniyle yatan hastaların yaklaşık %36’sında trombositopeni bildirilmiştir¹. Trombositopeni mekanizması, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), sepsis veya ilaca bağlı olabilir². Yakın zamanda COVID infeksiyonu sırasında meydana gelen trombositopeninin arkasındaki neden olarak immün trombositopeninin yer alabileceğini öne süren vaka serileri bildirilmiştir³. Bu olguda, plazmaferez ile tedavi edilen SARS-CoV-2 ilişkili bir immün trombositopeni vakası sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Seksen üç yaşında kadın hasta, burun kanaması, üst ekstremitelerde ve alında morluk şikayeti ile acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde yaygın ekimoz dışında bulguya rastlanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde trombosit sayısı $13 \times 10^3/uL$ (N:159 – 388 $\times 10^3/uL$), C-reaktif protein 11,9, mg/dl (N:0 – 0,8 mg/dl), prokalsitonin 7,4 ng/ml (N: 0 – 0,1 ng/ml), protrombin zamanı (INR) 8.45 INR (N:0,8 – 1,2 INR), kreatinin 1,37 mg/dl (N:0,51 – 0,95 mg/dl), laktat dehidrogenaz 346 U/L (N: <247 U/L), haptoglobin 76,1 mg/dl (N:36 - 195 mg/dl) olarak saptandı. Periferik yayması trombosit sayısı ile uyumlu görüldü, blast veya şistosit görülmedi. Bunun üzerine taze donmuş plazma (TDP), havuzlanmış trombosit süspansiyonu ve K vitamini verildi. COVID-19 RT-PCR negatif görülen hasta, trombositopenisi ve kanama riski nedeniyle Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi’ne yatırıldı.

Öyküsünde 15 gün önce ateş ve halsizlik şikayetleriyle evde yapılan COVID-19 RT-PCR testinin pozitif bulunduğu, bu nedenle favipiravir ve hidroklorokin kullandığı, ayrıca aort yetmezliği ve hipertansiyonu olduğu öğrenildi. İlaç sorgusunda coumadin, nifedipin, metoprolol, losartan kullandığı tespit edildi.

Trombositopeniye yönelik; romatolojik belirteçleri negatif, EBV, parvovirüs, CMV PCR negatif saptandı. ADAMTS-13: 0.86 IU/L (N: 0.40 – 1.30 IU/ml) görüldü. Trombosit replasmanına yanıt vermedi. İmmün trombositopeni ön tanısı ile 400 mg/kg IVIG ve 48 mg/gün metilprednizolon başlandı. Takibinde solunum iş yükü artan hasta entübe edildi. Tedavinin 4. gününde trombositopeninin <20.000 olması üzerine beş gün boyunca günlük plazmaferez uygulandı. Solunum parametreleri düzelen hasta ekstübe edildi. Plazmaferez sonrası trombosit $120 \times 10^3/uL$ ‘ye kadar yükseldi ve servise devredildi. Serviste 3. gününde kardiyak arrest neticesinde etkin kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınamayarak eksitus gerçekleşti.



Grafik 1: Platelet susp: platelet süspansiyonu, IVIG: IV immunoglobulin, plasmapheresis: terapötik plazma değişimi, FFP: taze donmuş plazma, platelet count: platelet sayısı

Tartışma

Hastamızda diğer nedenler dışlanarak trombositopeninin olası etiolojisinin COVID-19 infeksiyonu olabileceği düşünülmüştür. Steroid ve IVIG'e yanıt alınamamış, terapötik plazma değişiminin uygulandığı ilk günden itibaren trombosit sayısında belirgin artış meydana gelmiştir (Grafik 1). Literatürde benzer hastalar bildirilmiş, 14 hastalık bir vaka serisinde ilk COVID bulgusu ile ilk ITP bulgusu arasındaki zaman ortalama 14 gün (2-30 gün) olarak tespit edilmiştir³. Bu 14 hastanın tamamı steroid veya IVIG'e yanıt vermiştir. Bu nedenle bu hasta, COVID'e bağlı steroide ve IVIG'e yanıtız immün trombositopenide plazmaferez ile tedavi edilen, literatürdeki ilk hastalardan biri olarak görülmektedir.

Kaynaklar:

1. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
2. Bomhof G, Mutsaers PG, Leebeek FW, Te Boekhorst PA, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19 associated immune thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2020.
3. Mahévas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19 associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *British journal of haematology*. 2020;190(4):e224-e9.

P12

NADİR GÖRÜLEN BİR AKUT KARIN NEDENİ: SPONTAN RENAL ARTER TROMBOZU**Burcu Usta, Oğuz Abdullah Uyaroğlu, Murat Özdede**

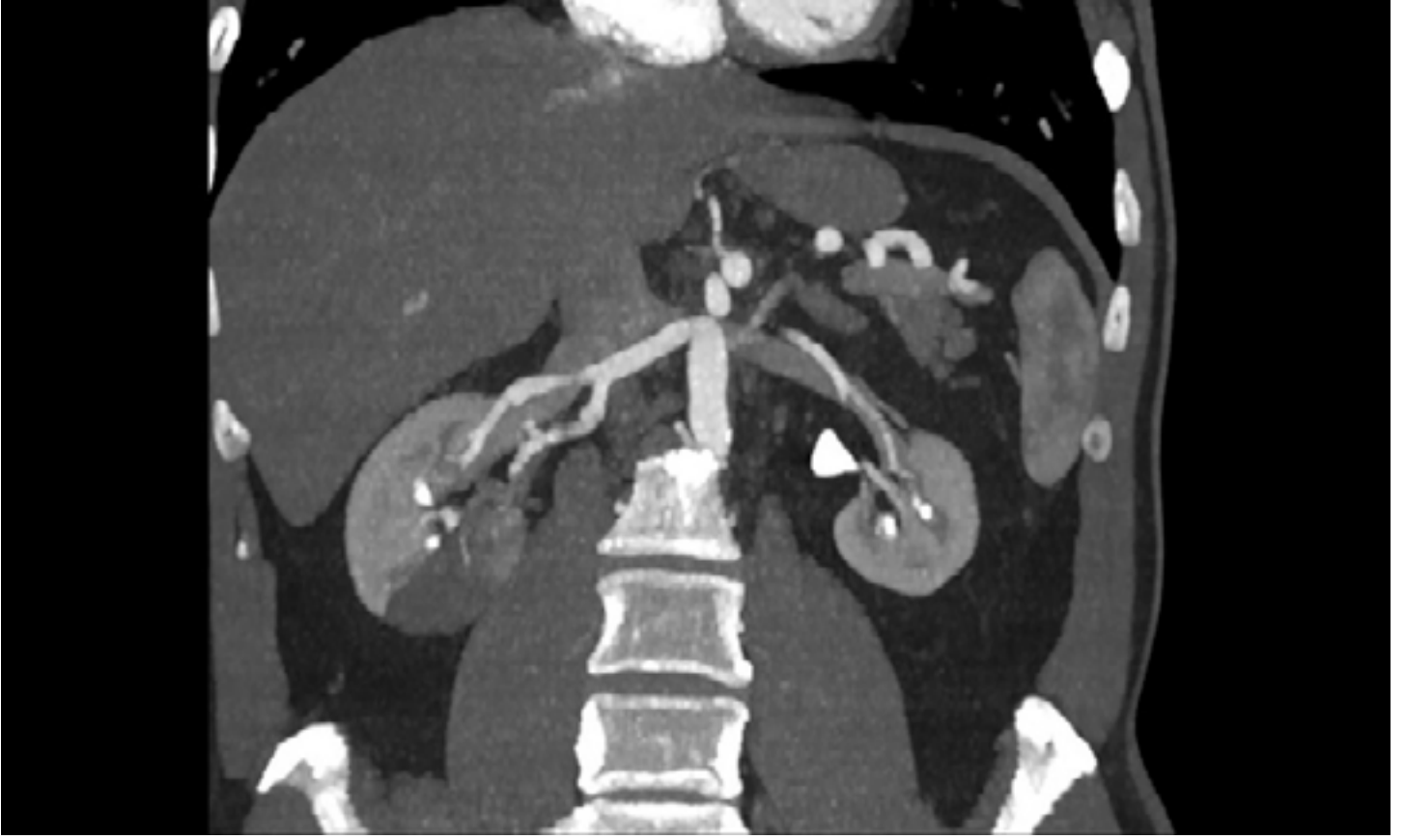
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş

Renal arter trombozu, nadir görülmesi sebebiyle tanısı atlanabilen, ciddi bir akut karın nedenidir. Olgu serilerinde acil başvuruları arasında prevalansı 2/100.000 civarında gösterilmiştir (1). Bu yazıda, sağ yan ağrısı nedeniyle erişkin acil polikliniğine başvuran ve spontan renal arter trombozu tanısı alan bir hasta paylaşılmaktadır.

Olgu Sunumu

Elli bir yaşında erkek hasta, bir gün öncesinden başlayarak şiddetlenen sağ yan ağrısı şikayetiyle acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyeti mevcuttu, kostovertebral açı hassasiyeti, suprapubik hassasiyeti yoktu. Tam kan, tam idrar tetkiki karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Böbrek taşı, piyelonefrit, mezenterik vasküler olay ön tanıları ile yapılan abdomen BT anjiyografide sağ renal arterin segmental dalında trombüs ve bu dalın beslediği sağ böbrek inferior pol düzeyinde kama şekilli hipodens enfarkt alanı (Şekil 1) saptandı. Üroloji, kardiyovasküler cerrahi ve girişimsel radyoloji bölümlerine danışıldı, acil cerrahi girişim düşünülmedi. Hastaya heparin infüzyonu başlandı. Ağrısı gerileyen hasta 2x0,6 IU subkutan enoksaparin ile taburcu edildi. Poliklinik kontrolünde; 3 yıl önce koroner arter hastalığı tanısı aldığı, stentinin olduğu, RCA proksimalinde %100 darlık bulunduğu ve stent takılmadığı öğrenildi. Hiperlipidemiye yönelik statin tedavisini kullanmadığı öğrenildi. Otuz paket/yıl sigara ve aile öyküsünde çok sayıda kardiyak nedenli erken ölüm mevcuttu. Tetkiklerinde MTHFR (1298) ve PAI 4G/5G: heterozigot görüldü. Homosistein, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ile antifosfolipid antikor tetkikleri normaldi. Total kolesterol 247 mg/dl (N:<200 mg/dl), HDL kolesterol 54 mg/dl (N:>40 mg/dl), LDL kolesterol 163 mg/dl (N:<130 mg/dl) görüldü. Kardiyovasküler hastalık risk sınıflamasına göre “çok yüksek riskli” olan hastaya yüksek doz statin tedavisi başlandı. Kardiyolojik odak açısından kardiyoloji bölümüne yönlendirilen hastada selektif koroner anjiyografi ile eş zamanlı renal anjiyografide RCA proksimali tıkalı, sağ böbrek alt polü besleyen renal arter dalında %95 darlık izlendi. Konseyde koroner arter bypass greft cerrahisi planlandı.



Şekil 1: Mezenterik abdomen BT anjiyografiye ait koronal kesitte, arteriyel fazda sağ renal arterin segmental dalında trombüs ve bu dalın beslediği sağ böbrek inferior pol düzeyinde kama şekilli hipodens enfarkt alanı görülmektedir. Ayrıca sol böbrek boyutlarının sağ böbrekten küçük olması dikkat çekmektedir.

Sonuç

Renal arter trombozunda trombüs, atrial fibrilasyon gibi kardiyak nedenlerin yarattığı akut tromboemboli neticesinde oluşabileceği gibi kronik süreçte hiperkolesterolemiye bağlı olarak lipit plakların rüptürüne bağlı parsiyel tıkanıklık sonucu da meydana gelebilir (2).

Literatürde parsiyel renal enfarkt olgularının genellikle atrial fibrilasyon veya endokardite bağlı olarak meydana gelen tromboemboli sonucunda gerçekleştiği gösterilmiştir (3). Diğer nedenler arasında spontan renal arter diseksiyonu, dilate kardiyomiyopati, paradoksik emboli, travma, vaskülitler, antifosfolipid antikor sendromu, orak hücreli anemi yer alır (4-8). Bilgisayarlı tomografi ile renal enfarktların %80'i saptanabilir (9). Kesin tanı renal arter anjiyografi görüntülemesi ile konur. Tedavide başlangıçta heparin infüzyonu, hipertansiyondan kaçınılması esastır. Girişimsel işlemlerin böbrek fonksiyonuna katkısı açısından yeterli veri bulunmadığından multidisipliner olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (9).

Ani başlangıçlı yan ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran bu hastada ayırıcı tanılar arasında böbrek taşı, piyelonefrit, mezenterik vasküler olay gibi durumlar yer almaktadır. Görüntüleme neticesinde renal arter trombozu saptanmıştır. Tromboz etiyojisine yönelik olarak yapılan detaylı incelemede kardiyembolik odak, romatolojik hastalık, primer trombofili, orak hücreli anemi düşünülmemiştir. Bu hasta, kardiyovasküler hastalık risk sınıflamasına göre “çok yüksek riskli” gruptadır. Bu nedenle, dislipidemi varlığında yaygın aterosklerotik plakların

renal arter trombozuna neden olabileceği düşünülmüştür.

Yan ağrısı ile başvuran; koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, dislipidemi gibi kardiyovasküler olay riski yüksek hastalarda ayırıcı tanıda renal arter trombozu akla gelmelidir.

Kaynaklar:

1. Domanovits H, Paulis M, Nikfardjam M, Meron G, Kürkciyan I, Bankier AA, Laggner AN. Acute renal infarction. Clinical characteristics of 17 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Nov;78(6):386-94. doi: 10.1097/00005792-199911000-00004. PMID: 10575421.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. PMID: 31504418.
3. Antopolsky M, Simanovsky N, Stalnikowicz R, Salameh S, Hiller N. Renal infarction in the ED: 10-year experience and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2012 Sep;30(7):1055-60. doi: 10.1016/j.ajem.2011.06.041. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21871764.
4. Yoon K, Song SY, Lee CH, et al. Spontaneous Renal Artery Dissection as a Cause of Acute Renal Infarction: Clinical and MDCT Findings. *J Korean Med Sci*. 2017;32(4):605-612. doi:10.3346/jkms.2017.32.4.605
5. Nasser NJ, Abadi S, Azzam ZS. Acute renal infarction from a cardiac thrombus. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Nov;3(11):631-5. doi: 10.1038/ncpneph0624. PMID: 17957200.
6. Turedi S, Gunduz A, Eroglu O, Hos G, Durmus I, Gokce M, Bulbul Y. Paradoxical embolism involving 4 organ systems (pulmonary, renal, splenic, and hepatic artery). *Am J Emerg Med*. 2007 Jul;25(6):737.e1-3. doi: 10.1016/j.ajem.2007.01.006. PMID: 17606114.
7. Ostuni PA, Lazzarin P, Pengo V, Ruffatti A, Schiavon F, Gambari P. Renal artery thrombosis and hypertension in a 13 year old girl with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(3):184-187. doi:10.1136/ard.49.3.184
8. Granfortuna J, Zamkoff K, Urrutia E. Acute renal infarction in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 1986 Sep;23(1):59-64. doi: 10.1002/ajh.2830230109. PMID: 3740053.
9. Hazanov N, Somin M, Attali M, Beilinson N, Thaler M, Moullem M, Maor Y, Zaks N, Malnick S. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Sep;83(5):292-299. doi: 10.1097/01.md.0000141097.08000.99. PMID: 15342973.

P13

**NONTRAVMATİK RABDOMİYOLİZLE TANI ALAN
KALITSAL NEFROJENİK DİABETES İNSİPIDUS**

Cansu Ayhan Şeker¹, Göksel Güven², Enes Üçgül¹, Cebrail Cebrailov³,
Şeref Rahmi Yılmaz³, Selçuk Dağdelen⁴

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

2 Hacettepe Hastanesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Hastanesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

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

Giriş

Rabdomiyolizin travmatik olmayan nedenleri; alkol, ilaçlar, ağır egzersiz, metabolik miyopatiler ve hiperozmolarite olarak sayılabilir. Hiperozmolarite, diabetes insipidus (DI) veya diyabetik hiperglisemik aciller seyrinde gelişmesinden bağımsız olarak, şiddetine bağlı olarak rabdomiyolizi tetikleyebilir. Bu vaka sunumunda, mental retardasyon ve dismorfik bulguları olan 19 yaşındaki bir hastanın rabdomiyolize bağlı akut böbrek hasarıyla başvurusu üzerine tanısı konan nefrojenik DI olgusu tartışılmıştır.

Olgu sunumu

19 yaşında erkek hasta, ateş ile hastaneye başvurduğunda hipernatremi ve akut böbrek hasarı saptanarak hidrasyon planıyla yatırıldı. Sodyum değerinde düşme olmayan ve 205 mEq/L'ye kadar yükselen hasta, takibinde bilincinde gerileme olması üzerine entübe edildi. Kranial görüntüleme patoloji saptanmadı. Günlük 8 litreye yakın idrar çıkışı olan hastaya, nefrojenik veya santral DI ayırımı yapılamayarak, desmopressin başlandı. Takibinde idrar renginde koyulaşma izlenen; LDH ve CK yüksekliği (>100.000 U/L) gelişen hasta, rabdomiyoliz düşünülerek hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz sonrası hipernatremi ve akut böbrek hasarı tablosunda gerileme olması, ancak idrar çıkışında azalma olmaması üzerine hasta bilinci açık şekilde DI ve metabolik miyopati ön tanısı ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne devralındı.

10 yaşından beri poliüri ve polidipsi tarifleyen hastanın mental retardasyonu ve mikrosefali bulgusu mevcuttu. Anne babası akrabamış ve ailede diyaliz hikayesi olan birey yoktu.

İzleminde tekrar hipernatremi gelişen hastanın intravasküler dekstroz infüzyonuna cevabı olmadı. Öncelikle desmopressin tablet, sonrasında spirinolakton ve hidroklorotiyazid tedavisi verildi. Hipernatremisi düzelmeyen ve poliürisi devam eden hastaya sonrasında tek başına indometazin başlandı. Sodyum değerleri gerileyen hasta indometazin 2x25 mg ile taburcu edildi.

Hastanın mevcut tablosu nefrojenik DI'ya bağlı hipernatremi ve hiperozmolaritenin tetiklediği rabdomiyoliz olarak değerlendirildi. Sekonder nefrojenik DI ekarte edildi. Mental retardasyon ve mikrosefalisi nedeniyle mikrodizin analizi planlandı, fakat neticesi elde olunamadı. Olası kalıtsal metabolik hastalıklar açısından kas ve böbrek biyopsisi yapıldı. Kitotriozidaz aktivitesi normal bulundu. Depo hastalıklarını düşündürecek bulguya rastlanmadı.

Sonuç

Sunulan vaka, nontravmatik rabdomiyoliz etyolojisinde, genç yaş, mental retardasyon ve mikrosefali bulguları nedeniyle, metabolik miyopatiler başta olmak üzere genetik zemin düşündürmüştür. Bu hastalık grubu içinde serbest yağ asidi oksidasyon defektlerinde, egzersiz veya ateşli hastalık sonrası rabdomiyoliz atakları tetiklenebilir. Pompe ve Cori hastalığı gibi depo hastalıklarındaysa, ilerleyici kas gücü kaybı üzerine eklenen nontravmatik rabdomiyoliz atakları görülebilir. Hastamızın ayırıcı tanısında kalıtsal metabolik hastalıklar düşünülmüş, fakat biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla bu tanı grubundan uzaklaşmıştır.

Hipernatremi ile dilue idrar birlikteliği DI tanısını düşündürür. Santral DI'de desmopressin uygulandığında idrar konsantrasyonunda izlenen artış, nefrojenik formunda gözlenmez. Hipopituitarizmin veya intrakraniyal patolojilerin dışlanması da nefrojenik DI lehinedir. Konjenital nefrojenik DI sıklıkla hayatın ilk yıllarında ortaya çıkar. Erişkinlerde ise daha çok ilaçlar, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları, obstruktif üropati gibi sekonder nedenler bulunur. Nefrojenik DI tedavisinde tiyazid diüretikler düşük tuzlu diyetle birlikte kullanıldığında poliüriyi azaltır. Tiyazidin hipokalemi yan etkisine karşın, potasyum tutucu diüretik olan amilorid ile birlikte kullanımı da mevcuttur. NSAID'ler ise prostaglandin inhibisyonu ile, prostaglandinin ADH üzerindeki antagonize etkisini azaltarak idrar konsantrasyonunu artırmaya katkı sağlarlar.

Sunulan vakada, henüz genetik konfirmasyonu yapılamayan kalıtsal nefrojenik DI ve buna bağlı rabdomiyoliz düşünülmüştür. Hastanın çocukluğundan beri olan poliüri polidipsi öyküsü tanıyı güçlendirmiştir. İnfeksiyonla birlikte, yeterli su ihtiyacı karşılanamamış, hipernatremi ve hiperozmolarite meydana gelmiştir. Her genç nontravmatik rabdomiyoliz vakasında ayırıcı tanıda metabolik miyopatiler değerlendirilmelidir.

P14

PRİMER SPONTAN PNÖMOTORAKS OLGU SUNUMU

Cemile Selimoğlu, Beyza Olcay Öztürk

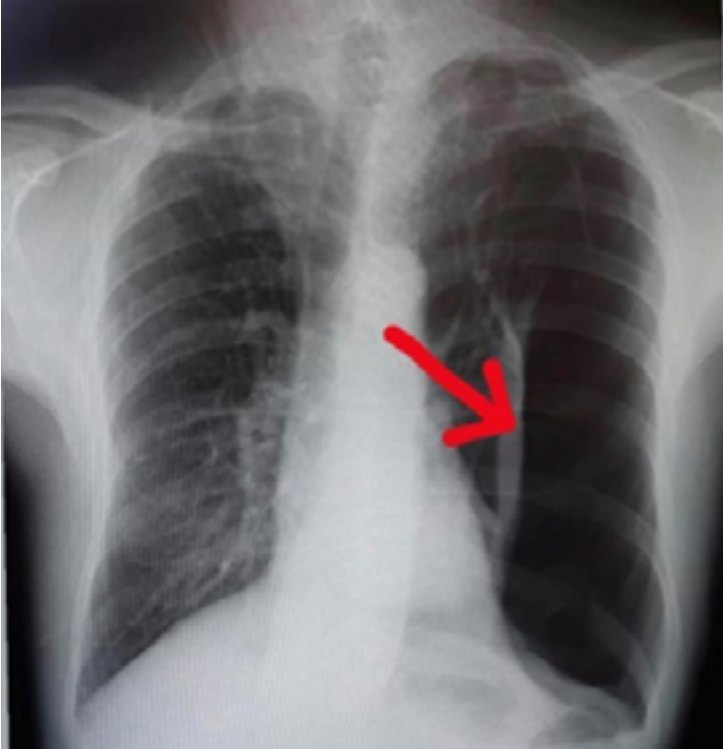
Ilgaz Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Çankırı

Giriş:

Primer spontan pnömotoraks (PSP), altta yatan akciğer hastalığı olmayan ve tetikleyici bir faktör bulunmayan hastalarda plevral aralıkta hava bulunması ve buna sekonder akciğer kollapsıdır. Akut göğüs ağrısı ve nefes darlığı en sık görülen semptomlardır. Akciğer muayenesi, klinik tanı için son derece önemlidir. Posteroanterior akciğer grafisinde göğüs duvarından ayrılmış olarak görülen visseral plevra çizgisi tanı koydurucudur.

Olgu Sunumu:

58 yaşında zayıf, ince, uzun vücut yapısına sahip erkek hasta, kuru öksürük ve yaklaşık 1 haftadır devam eden plöritik ağrı ile başvurdu. Ex-smoker (10 paket/yıl) olduğu öğrenilen hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde ek özellik yoktu. Ateş ve nefes darlığı yoktu. Hemodinamik olarak stabil ve periferik oksijen saturasyonu %96 idi. Pulmoner oskültasyonda sol hemitoraksta solunum sesleri duyulmadı. Palpasyon ile sol hemitoraksta vibrasyon torasik azalmıştı, perküsyon ile hipersonarite alındı. PAAGde sol hemitoraksı tama yakın dolduran pnömotoraks izlendi (Resim 1). Tüp torakostomi takılan hastaya, Göğüs Hastalıkları Cerrahisi tarafından sol üst lobda yaygın bullöz değişiklik nedeni ile sol video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS)+üst lob wedge rezeksiyon yapıldı (patoloji raporu: bul duvarı ile uyumlu histopatolojik bulgular). Takipte şikayetleri gerileyen, dreni çekilen, PAAGde pnömotoraks görülmeyen hasta, taburcu edildi. 1 ay sonra kontrole gelen hastada tam iyileşme hali görüldü.



Resim 1.

Sonuç:

PSP'nin oluşumunda subplevral bir bül veya blep rüptürünün etken olduğuna inanılmaktadır. Literatürde insidansı erkekler için yıllık 7,4-28/100.000 ve kadınlar için yıllık 1,2-6/100.000 olarak bildirilmektedir. PSP için sigara içen, ektomorf vücut yapısına sahip genç erkek profili tipiktir. İlçelerdeki sağlık kuruluşları, acil durum arz eden ve erken teşhis tedavinin hayat kurtarıcı olduğu hastalıklarda ilk tıbbi temas noktalarıdır. Bu yerlerde görev yapan hekimler fizik muayene yapma konusunda gerekli dikkat ve özeni göstermelidir. Teknolojik gelişimin giderek arttığı bir dönemde, tamamlayıcı testler asla kapsamlı fizik muayenenin yerini almamalıdır. Göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetinin varlığında, nadir görülen bir klinik durum olmasına rağmen, ayırıcı tanıda spontan pnömotoraks mutlaka akla getirilmelidir.

P15

COVID-19 İNFEKSİYONU İLE KOMPLİKE OLAN METİMAZOLE BAĞLI GRANÜLOSİTOPENİ: OLGU SUNUMU

Çiğdem Kara¹, Damla Eyüpoğlu^{1,2}, Uğur Ünlütürk^{1,2}

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

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

Giriş

Amiodaron, kardiyak aritmilerin tedavisi için kullanılan uzun yarılanma ömrüne sahip, iyot içeren bir ilaçtır. Hem yüksek iyot içeriği hem de direk sitotoksik etki sonucu tiroid disfonksiyonuna neden olabilir. Covid-19 yaygın sistemik etkileri olabilirken, kritik hastalık sürecini de daha komplike hale getirebilir. Hipertroidizm tedavisinde kullanılan tiyonamid grubu ilaçlar, kullanımlarını engelleyebilen ciddi yan etkilere yol açabilirler. Yan etki nedeniyle tiyonamidlerin kesilmesi sonrası hipertroidi tedavisinin daha hızlı ve agresif yöntemlerle yapmak gerekir. Bu vaka sunumunda amiodaron kullanımı sonrasında eş zamanlı metimazol tedavisine bağlı granülositopeni ve Covid-19 enfeksiyonu ile komplike olan toksik multinodüler guatr (TMNG) vakası ve klinik seyri tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

63 yaşında kadın hasta nefes darlığı nedeniyle kardiyojoloji polikliniğine başvuruyor. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastada, TSH < 0,015 mIU/L (N: 0,38-5,33 mIU/L), serbest T4 58,07 pmol/L (N: 7,86-14,41 pmol/L) serbest T3 6,7pmol/L (N:3,8-6 pmol/L) olarak bulunuyor. EKG’de atriyal fibrilasyon, transtorasik ekokardiyografide mitral ve triküspit yetmezlik saptanıyor. Hasta tirotoksikozu nedeni ile Endokrinoloji bölümüne konsulte ediliyor. Hastaya yapılan Tiroid USG’de;her iki tiroid lobunda çok sayıda, bez parankimini tama yakın dolduran solid nodüller rapor edildi. Hastaya TMNG tanısı ile preoperatif ötiroidi sağlamak amacı ile metimazol 2x10mg başlandı. Sonrasında Kalp ve Damar Cerrahisi bölümü tarafından bioprotez mitral kapak replasmanı, triküspidoplasti, supraventriküler aritmojenik odağa yönelik cerrahi ablasyon işlemleri yapılıyor. Hasta postoperatif izleminde atriyal fibrilasyona girmesi üzerine amiodaron infüzyonu başlanıyor. Hastanın taburculuk sonrası kontrolünde nötrofil - $1,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, lökosit - $3,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit - $0,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve tirotoksikoz (TSH - < 0,015 mU/L, Serbest T3 - 10,74 pmol/L, Serbest T4 - 52,22 pmol/L) saptanması üzerine Endokrinolojiye konsulte ediliyor. Lökositlerinde düşme eğilimi görülmesi nedeni ile metimazol tedavisi kesilerek, plazmaferez ile hipertroidinin kontrol altına alınması ve sonrasında total tiroidektomi yapılması planı ile servise yatırılı yapıldı. Servis yatışında Covid-19 PCR testi pozitif olarak saptandı. Hastada granülositer seride düşmesinin olması, izlenen lenfopeninin Covid-19 enfeksiyonundan çok önce bulunması nedeni ile hastada ön planda metimazole bağlı granülositopeni düşünüldü. Hastanın plazmaferez tedavisi altında tiroid hormon düzeylerinde yükselme devam etti (Şekil 1). Tedavi seçenekleri değerlendirilmesi sonucunda; Metimazole bağlı granülositopeni olması nedeniyle, hastaya tiyonamid grubu bir diğer ajan olarak propiltiyourasil düşük dozda başlandı ve amiodaron infüzyon öyküsü olması ve T4 ün T3 dönüşümünün bloke edilmesi amacı ile tedaviye steroid eklendi. Hasta, ötiroid hale gelmesi sonrasında elektif olarak tiroid cerrahisine verilme planı ile izlenmektedir.

Sonuç

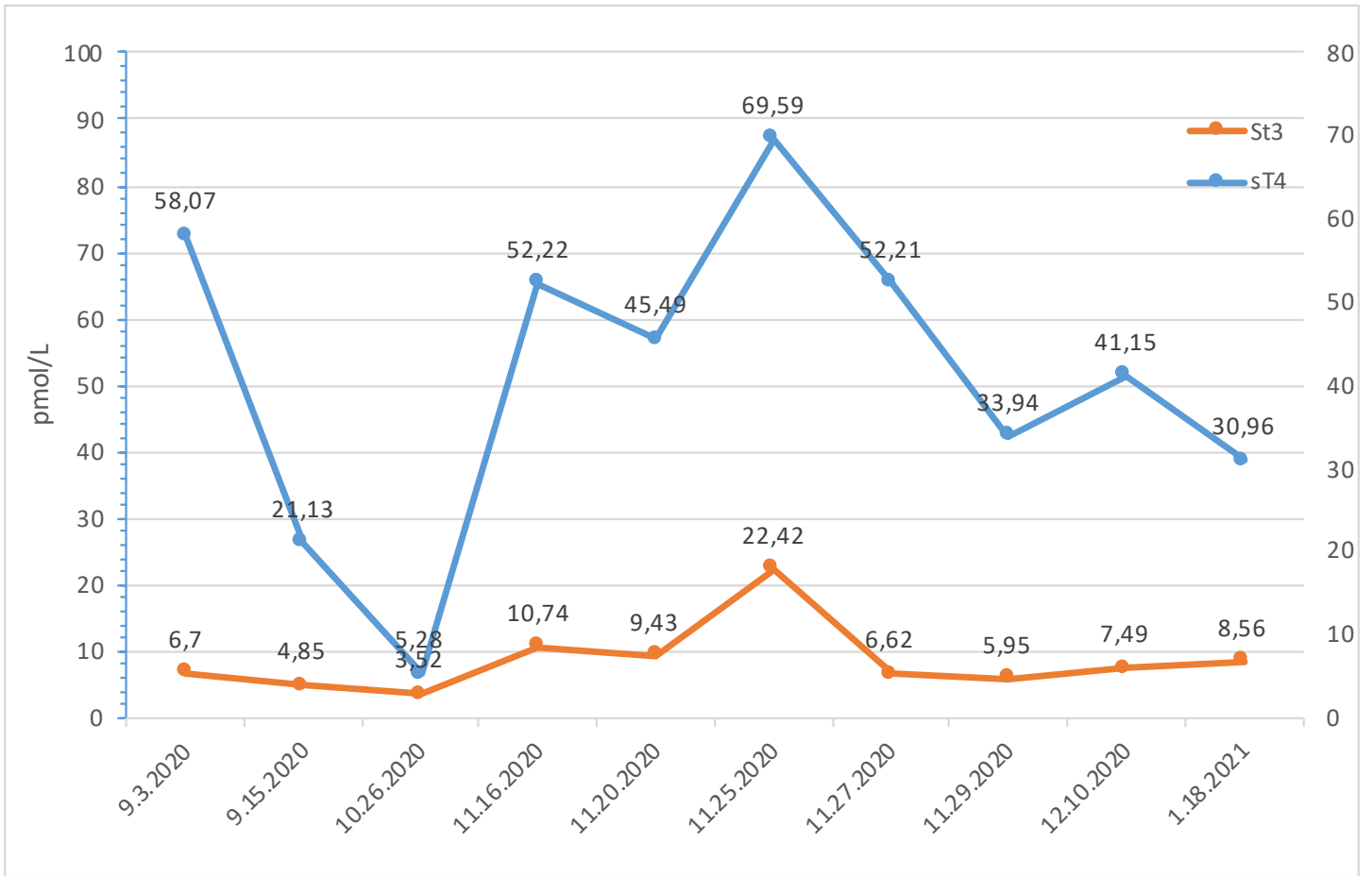
Toksik multinodüler guatr zemini olan vakada amiodaron verilmesi, metimazol tedavisi ile kontrol altında olan tiroid fonksiyonlarının bozulmasına yol açmıştır. Metimazol tedavisine bağlı granülositopeni nedeni ile ilacın kullanılamaması ve covid-19 ile infekte olan hastada hipertiroidinin şiddetlenmesi nedeni ile tiroid fırtınası riskinin azaltılması ve kalıcı tedavi sağlanması amacı ile plazmaferez ve devamında acil total tiroidektomi planlanmıştır. Metimazol veya propiltiourasile bağlı agranülositoz veya diğer ciddi yan etkiler gelişen hastada, iki ilaç arasındaki çapraz reaktivite riski nedeniyle birbirlerinin yerine kullanımı önerilmez. Ancak metimazol ile tedavi edilen ve agranülositoz gelişen bir hastada yaşamı tehdit eden tirotoksikozda propiltiourasil kullanımı, özellikle tedavi süresi kısa olacaksa, yeniden değerlendirilebilir. Covid-19 hastalarında dikkat edilmesi gereken bir nokta da anti-tiroid ilaç kullanımına bağlı gelişen nötropenide oluşacak infeksiyonda görülen ateş, boğaz ağrısı, grip benzeri hastalık bulguların Covid-19’da da gelişebileceği ve bu iki durumu birbirinden ayırt etmek gerektiğidir.

TABLO 1: Hastanın servise yatışında laboratuvar incelemesi

	Sonuç	Referans aralık
HEMOGLOBİN	11,1 gr/dL	11,7-15,5
NÖTROFİL	1,4 x10³/μL	1,8-6,4
LENFOSİT	0,7 x10³/μL	1,2-3,6
LÖKOSİT	2,6 x10³/μL	4,1-11,2
TROMBOSİT	216 x10³/μL	159-388
Kreatinin (Kan)	0,44 mg/dL	0,67-1,17
AST	40 U/L	<50
Bilirubin, total	0,62 mg/dL	0,3-1,2
Anti-TPO Ab	411,1 IU/mL	0-9
Anti-triglobulin antikor	169,0 IU/mL	0-4
TRAB	Negatif	
TSH	< 0,015 uIU/mL	0,38-5,33
Serbest T3	9,43 pmol/L	3,8-6
Serbest T4	45,49 pmol/L	7,86-14,41
Protrombin Zamani (INR)	1,37 INR	0,8-1,2
Ferritin	123,2 μg/L	11-307
Interlokin-6	12,89 pg/mL	<6,4
Glikozile hemoglobin (HbA1c)	% 6,0	3,5-5,6
D-dimer	1,09 mg/L	0-0,55

ŞEKİL 1. Tedavilere tiroid hormon yanıtı

POSTER BİLDİRİLER



P16

ATEŞ VE KONSTITÜSYONEL SEMPTOMLARIN NADİR BİR SEBEBİ: MEZENTERİK PANNİKÜLİT

Çisem Okur¹, Gizem Ayan², Zehra Özsoy², Güllü Sandal Uzun²,
Selin Ardalı Düzgün³, Ömer Karadağ², Sedat Kiraz²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Romatoloji, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji, Ankara

Giriş:

Nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısında sıklıkla kanser, inflamatuvar hastalıklar ve infeksiyonlar bulunmaktadır. Nadir bir hastalık olan mezenterik pannikülit, ince bağırsak ve kolon mezenterinin adipöz dokusunun kronik fibroinflamatuvar hastalığıdır. En sık semptomları ateş, karın ağrısı, kilo kaybıdır.

Olgu Sunumu:

İki yıl önce ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı şikayetleri başlayan ve öncesinde bilinen hastalığı olmayan 40 yaşında erkek hastanın, o dönemde son 5 ayda yaklaşık 14 kg kilo kaybı, ateşi, gece terlemesi, halsizlik ve yorgunluk, tekrarlayan oral aftları varmış.

Hastanın Mayıs 2019'da yapılan Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 'de omental yağ dokusunda lokal intensite artışları, paraaortik ve parakaval lenfadenopatiler, pelvik bölgede sıvı saptanmış. Parasentez sıvısı eksudatif karakterde, tüberküloz kültürü ve ARB negatif saptanmış. Mayıs 2019'da eksploratif laparoskopiyile omental implantların örneklemede mezotelyal hücre proliferasyonu saptanmış.

Temmuz 2019'da HÜTF Romatoloji başvurusunda çekilen abdomen BT' de batında asit, peritoneal kontrast tutulumu ve omental kekle uyumlu bulgular izlenmiş. Mezenterik tutulum Mayıs 2019 tarihli dış merkezde çekilen BT tetkikiyle karşılaştırıldığında interval dönemde artış göstermiş.

İnfeksiyöz hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar ve onkolojik maligniteler yapılan tetkiklerle dışlanmış.

Romatolojik belirteçlerinden ANA 1/100 (granüler, nükleolar), ENA, ANCA, anti-ds DNA, CCP negatif saptanmış.

Hastaya Temmuz 2019'da multidisipliner toplantı kararları doğrultusunda omental doku örnekleme yapılmış. Doku biyopsisi IgG4 ile %10-20 boyanmış, bulgular reaktif peritoniti düşündürmüştü. Ön planda otoimmün nedenler düşünülmüştü.

Hasta bu bulgularla multidisipliner olarak değerlendirilmiş, mezenterik pannikülit tanısı almış. Hastaya 48 mg metilprednizolon ve siklofosfamid (Cyc) 500 mg olarak başlanmış. Hastanın takibinde steroid dozu tedrici olarak azaltılmış. Cyc 16 kür toplamda 8 gram olarak kullanmış. Ateş şikayeti steroid başlandıktan sonra tekrarlamamış.

Hasta Haziran 2020'de yeniden değerlendirilmiş, abdomen BT'de peritoneal sıvıda ve omental tutulumda azalma saptanmış. Hastaya Rituximab (Rtx) 15 gün arayla 1 gram toplamda 2 gr olarak Temmuz 2020'de verilmiş.

Şikayetleri artan hasta Ocak 2021'de yeniden hastalık progresyonu açısından değerlendirildi. Abdomen BT'de pelvik sıvıda artış ve mezenter tutulumunda progresyon saptandı. Multidisipliner olarak Romatoloji konseyinde değerlendirilen hastaya, daha önceki girişimleri ve yeni girişimin getirebileceği riskler nedeniyle Rtx indüksiyon tedavisi olarak yeniden verilmesi, steroid doz artırılması kararlaştırıldı.

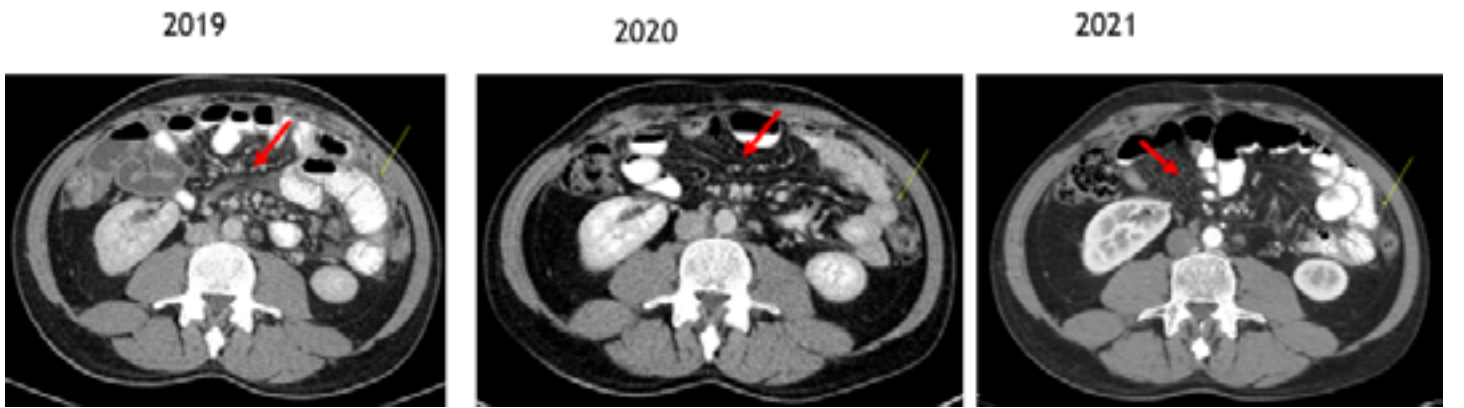
Tartışma:

Mezenterik pannikülit tedavisinde antiinflamatuvar ajanlar başlangıç tedavisinde özellikle glukokortikoidler, diğer immunsupresif ajanlar ve TNF antagonisti ajanlar medikal tedavide tercih edilebilir.

Bu olguda hastanın ateşinin ve konstitüsyonel semptomlarının olması, iki kez yapılan doku tanısında IgG4 + plazma hücre oranının %10-20 olması bizi IgG4 ilişkili hastalık tanısından ve doku tanısında malign mezotelyoma ya da karsinom infiltrasyonu olmaması olası malignitelerden uzaklaştırmaktadır.

Mezenterik pannikülit, ateş ve konstitüsyonel semptomların nadir bir sebebidir ancak bu olguda olduğu gibi akıldan tutulması gereken bir durumdur.

Şekil 1.



Şekil 1. Kırmızı oklar mezenterik venöz yapılarda konjesyonu, sarı oklar büyük omentumda omental kek benzeri kalınlaşma ve dansite artışını göstermektedir. Cyc sonrası 2020'de hastanın venöz konjesyonunda, omental tutulumunda azalma gözlenmiştir. Rtx sonrası yapılan 2021 tarihli görüntülemelerde 2020'ye göre progresyon görülmektedir.

P17

**BEHÇET SENDROMU'NA EŞLİK EDEN BİR PENİLE
MONDOR HASTALIĞI: NADİR BİR OLGU SUNUMU VE
LİTERATÜR TARAMASI**

Deniz Aral Özbek¹, Emre Bilgin^{2,4}, Ruhi Onur³, Ömer Karadağ^{2,4}, Sedat Kiraz^{2,4}

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji bilim dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, Ankara

4 Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Araştırma Merkezi, Ankara

ÖZET

Behçet hastalığı, farklı klinik alt kümedeki hastaları içeren geniş bir klinik spektrum olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın vasküler küme alt grubu, hem venöz hem de arteriyel sistemde tekrarlayan tromboemboliler ile karakterizedir. Trombozun enflamatuar mekanizması nedeniyle anti-inflamatuar tedavi yaklaşımının temelini oluşturmakta olup birinci basamak tedavilere dirençli olan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda monoklonal anti-TNF antikorları ile umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Yüzeysel penil tromboflebit veya penil Mondor hastalığı nadir fakat aynı zamanda eksik bildirilen bir hastalıktır. Çoğunlukla idiopatik ve aşırı cinsel aktivite nedeniyle tetiklenen bu tablo literatürde vasküler hasar ile seyreden bazı nadir etiyojilere sekonder olarak da bildirilmiştir. Bu olguda, penil Mondor hastalığı ile kliniğimize başvuran ve infliksimab ve antikoagülasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilen literatürde yayımlanmış ilk Behçet hastalığı olgusunu sunmaktayız.

Giriş

Behçet hastalığı, oral ve genital ülserler, akneiform döküntüler ve eklem hastalığı gibi sık görülen organ tutulumlarının yanı sıra hemen her boyuttaki venöz ve/veya arteriyel vasküler hasar ile seyredebilmesi nedeniyle diğer vaskülitlerden ayrılan sistemik bir vaskülit olarak sınıflandırılır (1). Bu bağlamda, hastalık farklı klinik alt kümeleri içeren geniş bir klinik spektrum olarak değerlendirilmektedir (2). Birçok farklı fenotip arasında vasküler küme alt grubu, venöz ve daha az sıklıkla arteriyel vasküler sistemi içeren tekrarlayan inflamatuvar trombozlar ile seyreden spesifik bir hasta grubunu tanımlar (3). Behçet Hastalığı'nda venöz tromboz hem yüzeysel hem de derin venöz sistemde ve sıklıkla aynı hastada görülme eğilimindedir [4]. Erken tanı ve etkili tedavi vasküler tutulumun hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle önemli kritik önem arz etmektedir (5). Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen veya intoleransı olan hastalarda monoklonal anti-TNF antikorları ile ümit verici sonuçlar bildirilmiştir. Burada, penil Mondor hastalığı ile kliniğimize başvuran ve infliksimab ile başarılı bir şekilde tedavi edilen, vasküler, mukokutanöz ve oftalmolojik tutulumları olan bir Behçet hastalığı olgusunu sunmaktayız.

Olgu Sunumu

37 yaşında erkek hasta ağrılı penis ereksiyonu nedeniyle kliniğimize üroloji bölümünden yönlendirildi. Hastaya 15 yıl önce genital bölgede aftöz ülserler, yüzeysel üst ekstremitte trombozu ve rekürren üveit öyküsü ile Behçet Hastalığı tanısı konulmuş ve azatioprin ve prednizolon tedavileri başlanmıştı; ancak halsizlik, yorgunluk ve dispepsi şikayetleri nedeniyle ilaçlarını yaklaşık 4 yıldır kullanmadığı belirtti. Mevcut başvurusunda, herhangi bir

nefes darlığı, hemoptizi, göz hareketlerinde ağrı, fotofobi veya gözlerde kızarıklık; bacaklarında veya karnında şişlik şikayetleri bulunmuyordu. Ayrıca son zamanlarda şiddetli cinsel aktiviteyi veya herhangi bir travmayı da reddetti. Hastanın semptomları başlamadan iki hafta önce mons pubisinde bulunan pilonidal sinüsün cerrahi eksizyonunu yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenede, penisin dorsal tarafında yaklaşık 3 cm uzunluğunda, palpe edilebilen ve ağrılı yüzeysel bir vene ek olarak, ağızda aftöz ülserler ve üst sırtta papülopüstüler deri döküntüsü saptandı (Şekil 1). Hastada herhangi bir ek sistemik vasküler tromboz bulgusu bulunmuyordu. Laboratuvar testlerinde lökosit değeri $7,2 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ($4,3-10,3 \times 10^3 / \mu\text{L}$), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 9 mm / sa (0–20 mm / sa) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi 0.5 mg/dL (0–0,8 mg/dL) olarak sonuçlanırken anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-çift sarmallı DNA antikoru (anti-dsDNA) negatif olarak sonuçlandı.

Yüzeysel dorsal penil ven trombozu ön tanısı ile yapılan doppler ultrason görüntülemesinde trombozu düşündürülen, interioru anekoik görünümde, sıkıştırılmayan ve dilate yüzeysel dorsal ven görüldü (Şekil 2). Bu bulguları destekler şekilde renkli doppler incelemede şüpheli yüzeysel dorsal penil vende vasküler akımın izlenemedi.

Aktif Behçet hastalığına bağlı mukokutanöz belirtilere ek olarak yüzeysel ven penil trombozunun doğrulanması ve azatioprin ile advers etki öyküsü dikkate alınarak; steroid (3 gün 1000 mg metilprednizolon) infliksimab (0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg / kg) ve enoksaparin (günde iki kez 6000 IU) tedavileri başlandı. İzleminde ağrılı ereksiyon şikayeti azalan ve palpe edilebilen tromboze yüzeysel venin hem boyutu hem de hassasiyeti gerileyen hastanın tedaviyi iyi tolere ettiği görüldü ve takip sürecinde yan etki izlenmedi.

Tartışma

Günümüze dek priapizm kliniği ile prezente olan iki derin penis ven trombozu olgusu bildirilmiş (6,7) ve Behçet hastalığı, tartışmada daha ayrıntılı bahsedilecek olan penil Mondor hastalığının nadir ikincil bir nedeni olarak belirtilmişse de (14), literatür PubMed, Embase, MEDLINE veri tabanlarında ‘yüzeysel penis ven trombozu’, ‘penil Mondor hastalığı’ ve ‘Behçet hastalığı’ anahtar sözcükleriyle incelendiğinde henüz bildirilen benzer bir olgu saptanmamıştır. Dolayısıyla olgumuzun Behçet hastalığına sekonder olarak gelişen ilk penil Mondor hastalığı vakası olduğunu düşünmekteyiz.

Alt ekstremitte yüzeysel ve derin ven trombozu vasküler küme alt kümesinde en sık görülen tutulum türleri olmasına rağmen (3), olgumuzda görüldüğü gibi aynı bireyde farklı tipte vasküler tutulumlar görülebilir. Behçet hastalığında vasküler tutulumla ilişkili klinik risk faktörlerini değerlendiren çalışmalar, vasküler olayların prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu konusunda hemfikirdir; ancak diğer ana organ tutulumları ile korelasyon konusunda çelişkili sonuçlar belirtilmiştir (8, 9). Prospektif kohortlarda takip süresi arttıkça sıklığın arttığı da gösterilse de, hastaların çoğunun ilk vasküler komplikasyonun olgumuza benzer olarak hastalığın başlangıcından sonraki 5 yıl içinde yaşadıkları iyi bilinmektedir (4, 5).

Yüzeysel penil tromboflebit veya penil Mondor hastalığı; dorsal penil şaftta kord benzeri bir sertleşme ile ortaya çıkan nadir fakat aynı zamanda eksik bildirilen bir durumdur (10). Şiddetli cinsel ilişki iyi bilinen bir predispozan faktör olmasına rağmen, ürogenital infeksiyon, cerrahi, hiperkoagülabilite ile giden hastalıklar ve PDE-5 inhibitörleri gibi ilaçlar diğer etiyojileri oluşturmaktadır (11). Doppler ultrason incelemesi hem tanının doğrulanması hem de eşlik eden olası derin ven trombozunun dışlanması için faydalıdır (12). Trombofili olgularında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, topikal merhemler, cinsel perhiz ve hiperkoagülabilite ile giden hastalıklarda antikoagülasyonu içeren konservatif yaklaşımın vaka serilerinde başarılı olduğu bildirilmiştir (13, 14). Bununla birlikte, Behçet hastalığında trombozun enflamatuvar doğası, olgumuzda antikoagülasyona ek olarak immünsüpresif tedavi kullanılmasını gerektirmiştir (15).

Henüz Behçet Hastalığı'nda geleneksel immünsüpresif tedaviye tolerans gösteremeyen veya refrakter olan venöz trombozlu hastaların tedavisine rehberlik edecek kesin kanıtlar bulunamamıştır (16). Monoklonal anti-TNF antikorları ile yararlı sonuçlar bildirilmiş olup özellikle infliksimab tedavisinin çok sayıda ve geniş bir arteriyel ve venöz tutulum spektrumuna sahip hastaları içeren vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir (17,18). Çocuk sahibi olma isteği olan genç bir erkek olgumuzda azatioprine intolerans, tekrarlayan tromboz öyküsü ve potansiyel infertilite riski nedeniyle tedavi yöntemi olarak infliksimab ve steroid ile daha agresif bir yaklaşım seçilmiştir.

Daha önce bahsedildiği gibi (13, 14), trombofiliye sekonder gelişen nadir penil Mondor hastalığı vakalarında antikoagülasyon tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Behçet hastalığı açısından, venöz tromboz için antikoagülasyon, trombozlu hastaların tedavisinde antikoagülanların kullanılması gerekip gerekmediğine dair ileriye dönük randomize kontrollü veriler olmaması bu durumun literatürde uzun süredir tartışılmasına yol açmıştır (16,19). Behçet hastalığında pulmoner emboli sıklığı artmadığını bildiren yayınlara ve pulmoner arter anevrizmasının vasküler küme alt kümedeki hasta grubunda alt ekstremitte trombozu ile olası ilişkisine rağmen (20,21), antikoagülanlar post-trombotik sendrom riskini azalttığı görülmektedir (19, 22). Trombofiliye sekonder penil Mondor hastalığı ile pozitif sonuçların yanı sıra, potansiyel infertilite ve post-trombotik sendrom riskleri nedeniyle hastamızda antikoagülasyon tedavi tercih edilmiştir.

Sonuç olarak, olgumuzda sunulan yeni bir vasküler tutulum bölgesi Behçet hastalığında klinik spektrumun heterojenitesinin altını çizmekte ve otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklarda multidisipliner yaklaşımı vurgulamaktadır.

Kaynaklar:

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Feb;14(2):107-119.
2. Sag E, Demir S, Ozen S. Clusters in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 May 20;22(7):28.
3. Emmi G, Bettioli A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, Prisco D. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med*. 2019 Aug;14(5):645-652.
4. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):2018-22.
5. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Jan;82(1):60-76.
6. Ateş A, Aydintuğ OT, Düzgün N, Yaman O, Sancak T, Omür ND. Behçet's disease presenting as deep venous thrombosis and priapism. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jan-Feb;22(1):107-9.
7. Beddouche A, Ouaziz H, Zougaghi S, Alaoui A, Dergamoun H, El Sayegh H, Iken A, Benslimane L, Nouini Y. Thrombose de la veine dorsale profonde de la verge revelant une maladie de Behcet [Deep dorsal penile vein thrombosis revealing Behcet's disease]. *Pan Afr Med J*. 2016 May 6;24:17.
8. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999 Oct 21;341(17):1284-91.
9. Rodríguez-Carballeira M, Solans R, Larrañaga JR, García-Hernández FJ, Rios-Fernández R, Nieto J, Solanich X, Martínez-Valle F; REGEB investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Venous thrombosis and relapses in patients with Behçet's disease. Descriptive analysis from Spanish network of

- Behçet's disease (REGEB cohort). *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov-Dec;36(6 Suppl 115):40-44. Epub 2018 May 3.
10. Manimala, N.J., Parker, J. Evaluation and Treatment of Penile Thrombophlebitis (Mondor's Disease). *Curr Urol Rep* 16, 39 (2015).
 11. Amano M, Shimizu T. Mondor's Disease: A Review of the Literature. *Intern Med*. 2018 Sep 15;57(18):2607-2612
 12. Avery LL, Scheinfeld MH. Imaging of penile and scrotal emergencies. *Radiographics*. 2013 May;33(3):721-40.
 13. l-Mwalad M, Loertzer H, Wicht A, Fornara P. Subcutaneous penile vein thrombosis (Penile Mondor's Disease): pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Urology*. 2006 Mar;67(3):586-8
 14. Sasso F, Gulino G, Basar M, Carbone A, Torricelli P, Alcini E. Penile Mondors' disease: an underestimated pathology. *Br J Urol*. 1996 May;77(5):729-32.
 15. Becatti M, Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Taddei N, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol*. 2019 Mar;195(3):322-333.
 16. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, Mahr A, Moots R, Ozguler Y, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-818.
 17. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, Salvarani C, Lambert M, Bielefeld P, Seve P, Sibilia J, Saadoun D; French Behçet Network. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015 Aug;62:67-74
 18. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, Ackermann F, Pérard L, Hot A, Maurier F, Mausservey C, Bernard F, Noel N, Alric L, Mirault T, Cohen F, Boussouar S, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol*. 2018 Dec;197:54-59
 19. Karadag O, Bolek EC. Management of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii108-iii117.
 20. Seyahi, Emire MD; Melikoglu, Melike MD; Akman, Canan MD; Hamuryudan, Vedat MD; Ozer, Yazici, Hasan MD Pulmonary Artery Involvement and Associated Lung Disease in Behçet Disease, *Medicine*: January 2012 - Volume 91 - Issue 1 - p 35-48
 21. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh E-M, Cha H-S. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008;27:201-5.22.
 22. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N, Kantarci F, Tuzun H, Melikoglu M, Yazici H. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behçet Syndrome: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(44):e1899

RESİMLER



Figure 1. Dorsal peniste yüzeysel ven trombozu ile uyumlu görünüm

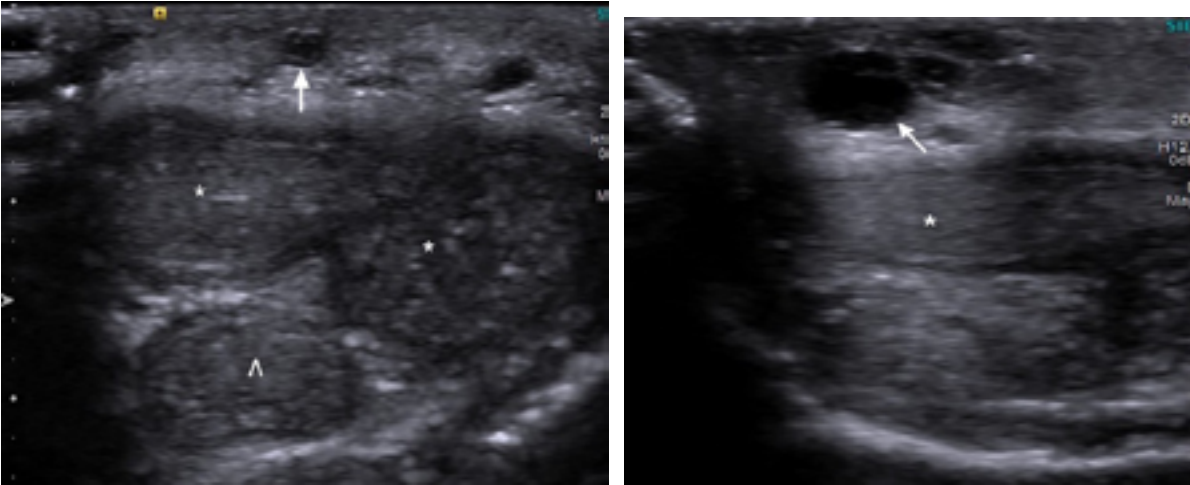


Figure 2. Yüzeysel dorsal venin proksimal segmentinin tromboz ile uyumlu anekoik görünümü(sol). Yüzeysel dorsal venin distal segmentinin subakut tromboz ile uyumlu genişlemiş artmış lineer ekojenite içeren görünümü(sağ)

*Corpus cavernosum; ^Corpus spongiosum

P18

İMMÜN-KONTROL YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİ EDİLEN ONKOLOJİ HASTALARINDA VENÖZ TROMBOEMBOLİ YÜKÜ

Deniz Can Güven¹, Melek Seren Aksun², Taha Koray Şahin²,
Oktay Halit Aktepe¹, Saadettin Kılıçkap³, Mustafa Erman³, Sercan Aksoy¹

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

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

3 Preventif Onkoloji Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Anahtar sözcükler: İmmünoterapi, immün kontrol yolağı inhibitörleri, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, venöz tromboemboli

Giriş:

İmmünoterapi son on yılda kanser tedavisini yeniden şekillendirmiş olup birçok hastanın kaderini değiştirmiştir. İmmün sistemin kontrol yolağı inhibitörleri modern immünoterapinin temel üyeleridir ve kanser tedavisinin beşinci ayağı haline gelmişlerdir. Kemoterapiye göre daha az olumsuz yan etkiyle ilişkili oldukları belirtilse de kullanımları sırasında yaşanan sorunlar hala net olarak tanımlanmamıştır. Venöz tromboemboli (VTE) onkoloji popülasyonunda önemli bir morbidite nedenidir ve konvansiyonel kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda sıklığının arttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak immünoterapi ile tedavi edilen kanser hastalarında VTE riski ve yükü arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bu nedenle immün-kontrol nokası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda VTE sıklığını değerlendirdik ve olası predispozan faktörleri belirlemeye çalıştık.

Yöntem:

09/09/2014 ve 06/06/2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kanser Merkezi'nde herhangi bir kanser türü için immün-kontrol nokası inhibitörleri ile tedavi edilen erişkin kanser hastalarının retrospektif olarak incelemesini yaptık. İmmünoterapinin ilk dozundan sonra en az bir takip görüntülemesi mevcut olan hastaların bilgileri hastane kayıtlarından edinildi. Temel hasta özellikleri, hastaların ECOG performans durumları, hastaların mevcut tümörlerinin tipleri ve evreleri, kullanılan immün-kontrol yolağı inhibitörlerinin tipleri ve düzenli olarak kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Olası predispozan faktörler istatistiksel olarak ki-kare testi ile değerlendirildi. Analizlerde Sosyal Bilimler için İstatistik paket sürüm 20 programı kullanıldı. P değerleri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

Çalışmaya toplam 133 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 59,8 (18-86) idi ve hastaların yaklaşık 2/3'ü erkekti. Ortanca takip süresi 10,1 ay (0,5-55) idi. Hastaların %70'inden fazlasının ECOG performans skoru 0 olup iyi bir performansla sahiplerdi. En sık kaydedilen tanı renal hücreli karsinom (%26,3) olup melanom ve akciğer kanseri gibi daha az yaygın tanıların bunu takip ettiği görüldü. Hastaların önemli bir kısmını geriatric hastalar (>65 yaş) oluşturmaktaydı (%28,6) (Tablo 1).

15 hastada (%11,3) Venöz tromboemboli atağı yaşandığı tespit edildi. Venöz tromboembolilerin çoğu pulmoner

emboli iken (10/15), ayrıca üç olguda derin ven trombozu, bir olguda vena kava trombozu ve bir olguda portal ven trombüsü saptandı. Bu venöz tromboemboli olgularının %80'i (12/15) tesadüfen saptanırken, derin ven trombozu olan bir hastada bacak şişmesi ve pulmoner tromboemboli olan iki hastada dispne ile tanı konulduğu görüldü. Başlangıç ECOG performans durumu 1 veya daha fazla olan hastalarda (ECOG 0 vs >0) venöz tromboz riskinin önemli ölçüde arttığı görüldü (p skoru=0,039). Hasta yaşı, tümör tipi, bazal nötrofil ve eozinofil sayısı gibi diğer klinik faktörlerin venöz tromboemboli riski ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadı.

Sonuç:

Sonuç olarak, bu çalışmada immünoterapi ile tedavi edilen hastaların %10'dan fazlasında VTE mevcuttu. Bir diğer önemli nokta ise hastaların %80'inde VTE'nin insidental olarak saptanmasıydı. Bulgularımız, asemptomatik hastalarda bile kanser immünoterapisinde venöz tromboemboli olasılığının her zaman akılda tutulması gerektiğini düşündürmektedir.

Tablo 1:

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin bazal değerlendirilmesi

Klinik özellikleri	Kategori	N	%
ECOG derecesi	0	94	70,7
	1	29	21,8
	2	9	6,8
	3	1	0,8
Cinsiyet	Kadın	47	35,3
	Erkek	86	64,7
Kullanılan immünoterapi ajanı	Ipilimumab	9	6,8
	Nivolumab	95	71,4
	Pembrolizumab	9	6,8
	Atezolizumab	19	14,3
	Avelumab	1	0,8
Primer Tümör tipi	Melanom	32	24,1
	Renal hücresi kanser	35	26,3
	Küçük hücre dışı AC kanseri	25	18,8
	HNC	7	5,3
	Mesane kanseri	7	5,3
	Diğerleri	27	20,2
İmmünoterapi kombinasyonu	Yok	128	96,2
	Var	5	3,8
İmmünoterapi+BT görüntüleme	Yok	101	75,9
	Var	32	24,1
Önceki tedavisi	0	16	12,0
	1	48	36,1
	2	32	24,1
	3	25	18,8
	4-6	12	9,1

P19

İMMÜNÖTERAPİ ALAN HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARI İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Deniz Can Güven¹, Deniz Aral Özbek², Taha Koray Şahin², Gözde Kavgacı², Melek Seren Aksun²,
Cebrayil Cebrayilov³, Tolga Yıldırım³, Ömer Dizdar¹, Sercan Aksoy¹, Şuayib Yalçın¹,
Saadettin Kılıçkap¹, Mustafa Erman¹, Mustafa Arıcı³

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Medikal Onkoloji Bölümü, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Nefroloji Bölümü, Ankara

Giriş

İmmünoterapi son yıllarda kanser tedavisinde yeni bir dönem başlatmış ve immün kontrol noktası inhibitörleri pek çok malignitenin tedavisinde önemli bir yer bulmuştur. Klinik çalışmalar incelendiğinde immünoterapi renal yan etkiler açısından kemoterapiye göre daha güvenli görülmekle birlikte son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalarda akut böbrek hasarı başta olmak üzere daha sık görülen renal yan etkilerin, yalnızca immün-ilişkili akut tübülointerstisiyel nefrit gibi yan etkilere odaklanması nedeniyle eksik bildirilmiş olabileceğini göstermiştir. Ayrıca klinik araştırma çalışmalarına genellikle performans düzeyi daha yüksek ve komorbidite sayısı daha düşük olan ve ayrıca daha önce onkolojik bir tedavi almamış olan hastaların katılıyor olması immünoterapi alan gerçek yaşam kohortlarda akut böbrek hasarı sıklığını ortaya koyan çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermektedir. Bu bakış açısıyla, çalışmamızın amacı immünoterapi alan hastalarda akut böbrek hasarı sıklığını ve risk faktörlerini değerlendirmektir.

Yöntem

Bu retrospektif gözlemsel çalışma Ocak 2014-Aralık 2019 zaman diliminde Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümünde immünoterapi alan 147 erişkin metastatik kanser hastasını değerlendirmektedir. İlk kürünü aldıktan sonra başka merkezlerde takip edilen ve bir klinik araştırma kapsamında tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bazal demografik özellikler, kanser alt tipleri, hastaların vücut kitle indeksleri, performans skorları, komorbiditeleri, düzenli kullandıkları ilaçlar, hastalık sonlanım durumu, immünoterapi ajanları ve kümülatif dozları, kontrast alma öyküleri, tedavi sürecindeki serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri, tedavi süresi ve kreatinin ölçüm sayısı kaydedildi. Akut böbrek hasarı (ABH) 'Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)' kriterlerine göre tanımlandı ve evrelendirildi. ABH gelişimi için olan risk faktörleri tekli ve çoklu değişken analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular

Toplamda 147 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 61 (IQR 51-67) ve %69,4'ü erkekti. Hastalara medyan 8 kür immünoterapi verilmiş ve hastaların %72,8 Nivolumab tedavisini almıştı. Melanom (%24,5), renal hücreli karsinom (%25,9) ve küçük hücre-dışı akciğer kanseri (%15) hasta kohortunun yaklaşık 2/3' ünü oluşturdu. Sırasıyla hipertansiyon (%38,1), kronik böbrek hastalığı (%21,2) ve tip 2 diyabet (%19,7) hastalarda görülen en sık komorbiditeleri oluşturdu. Medyan Charlson Komorbidite İndeksi 8 (7-9) olarak hesaplandı.

Hastaların medyan takip süresi 10,3 ay (IQR 6,3-19,4) olarak hesaplandı. Tedavi süresince hastalardan medyan 9 (IQR 5-18) kez kreatinin değeri görülmüştü. Takip döneminde 28 hastanın (%19) en az 1 kez akut böbrek hasarı geçirdiği ve 3 hastada (%10,7) birden çok ABH gerçekleştiği görüldü. Tedavi başlangıcından ABH gelişimi olan medyan süre 2,53 ay (IQR 1,39-6,19) olarak hesaplandı. ABH tablolarının önemli bir oranının erken evre (28 vakanın 27'sinde evre 1 veya evre 2) ve geri-dönüşümlü (25/28) olduğu görüldü. Tek-değişkenli analizlerde; koroner arter hastalığı (KAH) ($p<0,001$), kronik böbrek hastalığı (KBH) ($p=0,002$), nefrektomi öyküsü ($p=0,015$), immünoterapi kürünün verildiği 7 gün içinde iyot içeren kontrast alma öyküsü ($p=0,035$), düzenli renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörü(RAASi) ($p=0,046$) ve proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi ($p=0,041$) akut böbrek hasarı gelişimiyle ilişkili olarak bulundu. Tip 2 diyabet ($p=0,067$), yüksek Charlson Komorbidite İndeksi (9 vs. ≥ 9 , $p=0,107$), bazal laktat dehidrogenaz düzeyi ($p=0,177$) ve performans statüsü (ECOG 0 vs. ≥ 1 , $p=0,235$) ile ABH gelişim riski arasındaki ilişkiyse istatistiksel olarak anlamlı düzeyde görülmedi. Çoklu-değişken analizlerinde KBH (OR: 3,719, 95% CI: 1,375- 10,057, $p=0,010$) ve KAH (OR: 4,774, 95% CI: 1,803- 12,641, $p=0,002$) tanısı olan hastaların ABH geliştirme riskinin istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülürken düzenli PPI kullanımının (OR: 2,734, 95% CI: 0,991- 7,542, $p=0,052$) da istatistiksel anlamlılık sınırında olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ABH gelişimi ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmedi (HR: 0,726, 95% CI: 0,409-1,291, $p=0,276$).

Sonuç

Çalışma örnekleminizde yaklaşık 5 hastadan birinin hastaların immünoterapi süresince ABH komplikasyonu ile karşılaştığı görüldü. Koroner arter hastalığı veya kronik böbrek hastalığı tanıları olan ve RAASi veya PPI tedavisi alan hastalarda artmış olduğu görülen ABH gelişimi, özellikle immünoterapi altında riski yüksek olan hasta gruplarında daha kapsamlı bir onko-nefroloji iş birliğinin ve multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

P20

HEMATOLOJİK MALİGNENSİLERDE GEÇ DÖNEM TRANSPLANTASYON KOMPLİKASYONU: PULMONER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

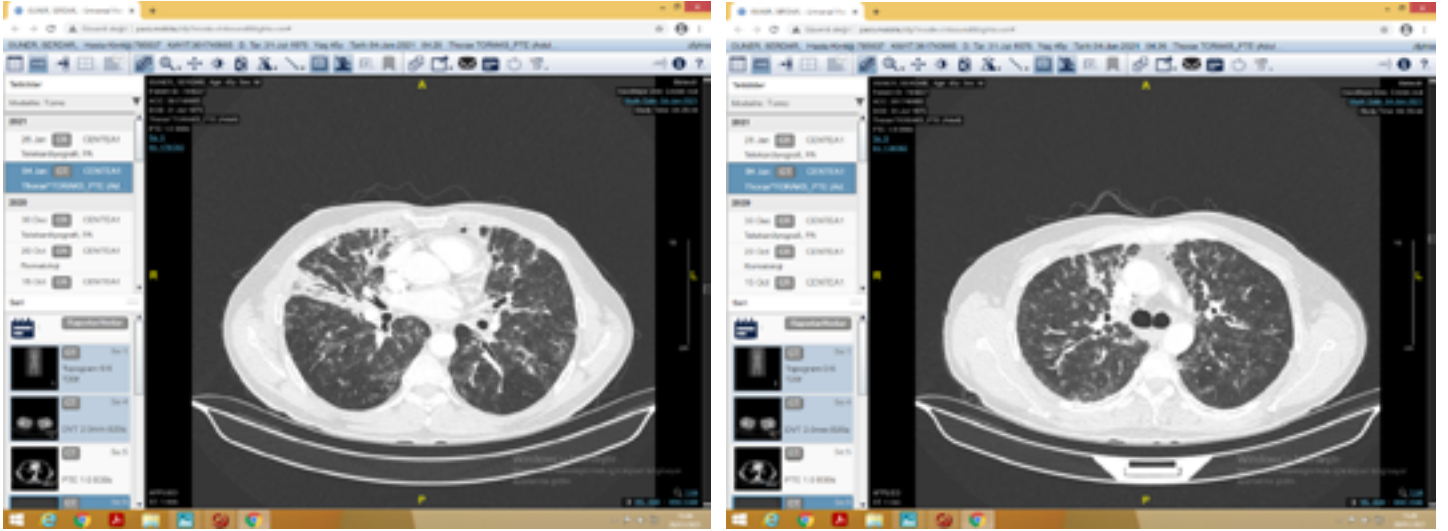
Dilan Yağmur Kutlay, Gülsüm Umay Topçu, Murat Özdede

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Giriş:

Allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası geç dönemde morbitidite ve mortalitenin en sık sebeplerinden biri pulmoner graft versus host hastalığıdır. Genellikle nakilden en erken 100 gün sonra görülür ve nefes darlığı, kuru öksürük, dispne gibi üst solunum yolu semptomları ile karşımıza çıkar.

Olgu sunumu:



2019 yılında AML tanısı alan ve Nisan 2020’de kardeşinden allojenik kemik iliği nakli olan hasta yaklaşık 10 gündür süren nefes darlığı şikayetiyle acil servisimize başvurmuş. Öksürük ve balgamı olmayan, Covid PCR sonucu negatif, oda havasında oksijen saturasyonu 85, solunum sayısı 26 olan hasta 4lt/dk nazal oksijen desteği ile saturasyonu 95 olarak dahiliye servisimize kabul edildi. Hastanın nakil sonrası Tacrolimus, Mikofenolat Mofetil, Siklosporin kullanma öyküsü mevcut olup kreatinin ve KCFT yüksekliği nedeni ile 2 ay sonra kesilmiş. Gelişinde sadece Bactrim ve Valtrex profilaksilerini alan hastada ön tanı olarak pulmoner tromboemboli, infeksiyon, kronik GVHD ve akciğerin lösemik infiltrasyonu düşünüldü. Bronkoskopi ile biyopsi ve lavaj örnekleri alındı, balgam kültürü gönderildi. Biyopsi sonucunda malign infiltrasyon saptanmadı. Bronkoalveolar lavaj (BAL) kültüründe 10.000 koloni *S. aureus* üremesi görülen hastaya Linezolid başlandı, antibiyogram sonucunun MSSA olarak gelmesi üzerine Sulbaktam Ampisilin’e daraltıldı. Toraks BT çekildi, sonucu ayırıcı tanıda subakut-kronik evredeki graft versus host hastalığının akciğer tutulumu olabileceği şeklinde raporlandı. BAL Aspergillus antijeni sonucunun 0,7 gelmesi üzerine kandan Aspergillus antijeni düzeyi gönderildi, 0,17 olarak sonuçlanması üzerine hasta pulmoner GVHD kabul edilerek 48mg prednol başlandı. Hasta prednol tedavisine dramatik yanıt gösterdi. Oksijen ihtiyacı azaldı takipnesi geriledi. Hastanın SAM tedavisi 10 güne tamamlandı, oda havasında saturasyonu

92 civarında stabil seyreden ve takipnesi olmayan hasta prednol tedavisine ayaktan devam etmek üzere taburcu edildi.

Sonuç:

Allojenik kemik iliği nakli sonrası gelişen solunum semptomlarında ayırıcı tanımızda graft versus host hastalığı mutlaka bulunmalıdır. Enfeksiyon, tromboemboli gibi durumlar dışlandıktan sonra uygun immünsupresif tedaviye erken başlanması hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli bir farka yol açmaktadır.

Kaynaklar:

1. Hildebrandt, G., Fazekas, T., Lawitschka, A. *et al.* Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 46, 1283–1295 (2011).
2. Soubani AO, Uberty JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J.* 2007 May;29(5):1007-19. doi: 10.1183/09031936.00052806. PMID: 17470622.

P21

**MYELODISPLASTİK SENDROMLU BİR HASTADA
POLIARTERİTİS NODOSA: ORTAK BİR PATOGENEZ
VAR MI?**

**Emine Erkantarıcı Levent¹, Nilüfer Ecem Gezerer¹, Emine Duran², Ertuğrul Çağrı Bölek², Gonca Eldem³,
Figen Söylemezoğlu⁴, Umut Kalyoncu², Ömer Karadağ², Ersin Tan⁵, Yahya Büyükaşık⁶**

1 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

3 Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı

4 Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

5 Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

6 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş

Myelodisplastik sendrom (MDS); hematopoetik hücrelerde morfolojik displazi bulguları ile karakterize klonal bir kemik iliği neoplazisidir. Hastaların %10-20' sinde sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalık birlikteliği ve bu hastalıklar arasında %5-60' a varan oranlarda vaskülit hakimiyeti bildirilmiştir. MDS'ye eşlik eden vaskülitlerden en sık bildirilenleri lökositoklastik vaskülit ve poliarteritis nodosa (PAN) dır. Burada, nadir birliktelik gösteren MDS ilişkili PAN tanılı bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanıları olan 62 yaşındaki erkek hasta; halsizlik, yorgunluk ve istemsiz kilo kaybı nedeniyle hematoloji polikliniğe başvurmuş. Tam kan sayımında pansitopeni ve periferik yaymasında nötrofillerde hipogranülasyon/hiposegmentasyon olması üzere yapılan kemik iliği biyopsisi myelodisplastik sendrom olarak raporlanmış. Hastaya MDS tanısı ile azasitidin kemoterapisi başlanmış. Tedavinin ilk ayında ayak bileklerinde kuvvetsizlik ve bacaklarda şişlik gelişen hasta romatoloji kliniğimize konsülte edildi. Muayenesi bilateral pretibial ödem ve bilateral ayak bileği dorsifleksiyon kas gücü 0/5, plantar fleksiyon kas gücü 3+/5 olması dışında normaldi. Laboratuvarında; Hb:7,2 gr/dL, lökosit: 1500/µL, sedimentasyon: 64 mm/saat, C-reaktif Protein: 8,25 mg/dL, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal, spot idrar protein/kreatinin: 346,44 ve tam idrar tetkikinde özellik yoktu. ANA ve ANCA negatif idi. EMG "sensorimotor aksonal polinöropati" ile uyumlu idi. Hastaya vaskülit ön tanısı ile BT-anjiyografi istendi. Çölyak trunkusta diseksiyon ve splenik arterde subtotal oklüzyon saptandı. Girişimsel radyolojiden bulguların spontan eski diseksiyonlar ile uyumlu olduğu, PAN lehine bulgu olmadığı öğrenildi. Hastaya vaskülitik nöropati ön tanısı ile kas-sinir biyopsisi yapıldı. Biyopsi "Perinöral orta çaplı arter duvarında fibrinoid nekroz ve damar duvarının mikst tip inflamatuvar hücreler obliterasyonu" şeklinde raporlandı.

Hastaya PAN tanısı ile metilprednizolon ve iv immunglobulin başlandı. Tedavinin 4. ayında ayak bileği dorsifleksiyonu sağda 2+/5, solda 2-/5'e yükseldi. Hastanın steroid doz azaltımına ve aylık ivig tedavisi ile izlemine devam edilmektedir.

Sonuç

Vaskülitler damar duvarında inflamasyon, nekroz ve hasar; damar lümeninde daralma/oklüzyon, anevrizma ve rüptür gelişimi ile organ yetmezliğine yol açabilen inflamatuvar hastalıklardır. Vaskülitler, malignitelerin seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir. MDS seyrinde en sık görülen vaskülitler: lökositoklastik vaskülit ve PAN'dır.

MDS hastalarında görülen immun bozuklukların fizyopatolojik mekanizmaları net olarak aydınlatılamamıştır. NK hücreleri ile T ve B lenfositlerde meydana gelen defektif immun hücresel değişikliklerin; MDS' de hastalık progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Literatürde; vaskülit ilişkili MDS nedeniyle takip edilen hastalarda birinci basamak olarak glukokortikoid tedavisinin tercih edildiği, glukokortikoid dirençli olgularda da kombine immünosüpresif ajanlara geçildiği belirlenmiştir. Hematolojik yanıtı sürdürürken; vaskülit de kontrol altına almak tedavi yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda immünsüpresif ilaçlar, özellikle MDS için daha önce tedavi edilmiş hastalarda enfeksiyon riskini artıracaklarından dolayı kontrolsüz vaskülitler veya şiddetli tutulum için saklanmalıdır.

P22

PRİMER TİROİD KANSERİYLE KARIŞAN AKCİĞER ADENOKANSERİNİN TİROİD BEZİNE METASTAZI VE CRIZOTINIB İLE DRAMATİK YANIT: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR DERLEMESİ

Enes Erul¹, Deniz Can Güven, Koray Şahin, İbrahim Güllü

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

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

Giriş

Akciğer adenokarsinomunun tiroid bezine metastazı son derece nadir olmakla birlikte, özellikle ilk başvuruda metastaz varlığı gibi olağandışı özellikleri olan hastalarda akılda tutulmalıdır. Primer tiroid kanseri ve ekstra tiroid malignitesinin tedavisi tamamen farklı olduğu için doğru tanı klinik öneme sahiptir. Ancak her iki durumda da sıklıkla TTF-1 ekspresyonu nedeniyle iki farklı durumu sadece histopatolojik özelliklerle ayırt etmek zordur.

Olgu Sunumu:

67 yaşında kadın hasta, boynunda ağrısız kitle nedeniyle Ocak 2019'da yerel bir hastaneye başvurdu. Ultrasonda guatr ve multiple servikal lenfadenopati görülmekteydi. Servikal lenfadenopatileri için ince iğne aspirasyon sitolojisinde, pozitif TTF-1 ekspresyonu ile tiroid malignitesini düşündüren bulgular mevcuttu. Primer tiroid malignitesini düşündüren tanısal değerlendirme nedeniyle hastaya total tiroidektomi ve bilateral boyun lenf nodu diseksiyonu yapıldı ve patolojik inceleme kötü diferansiye tiroid bezi malignitesi ile uyumluydu. Ameliyattan sonra hasta ikinci bir görüş için kliniğimize başvurdu. Hastanemizde tiroidektomi materyalinin değerlendirilmesi akciğer adenokarsinomu ile uyumluydu. Daha sonra yapılan PET taraması sağ supraklavikuler, bilateral servikal, sağ hiler, mediastinal, paraaortik ve parakaval bölgeler ve kemiklerde yoğun tutulum olduğunu ortaya koydu (Şekil 1-A). Moleküler analizler, ROS-1 floresan insitu hibridizasyon (FISH) için pozitiflik gösterdi. Krizotinib ile tedaviye başlandı ve 3 aylık tedaviden sonra tüm lezyonlarda tam yanıt görüldü (Şekil 1-B).

Sonuç:

Bildiğimiz kadarıyla bu olguyla beraber tiroid metastazı ve ROS1 yeniden düzenlemesi olan KHDAK hastası ilk kez tıbbi literatürde tanımlanacaktır. Akciğerden metastaz yapan tiroid kanseri vakaları nadirdir. Önceden malignite öyküsü olmayan hastalar için, bizim vakamızda olduğu gibi atipik prezentasyonlar, terapötik yaklaşımdaki kritik ayırım nedeniyle her zaman metastatik bir hastalık şüphesini uyandırmalıdır.

P23

HIZLI İLERLEYEN AKUT BÖBREK HASARINDA NADİR BİR ETİYOLOJİ: GOODPASTURE SENDROMU

Engin Çesmecı¹, Ahmet Burak Fedai¹, Oğuz Abdullah Uyaroğlu², Tolga Yıldırım³

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

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş:

Goodpasture Sendromu renal ve alveolar bazal membrana karşı gelişmiş olan antikorlarla gelişen küçük damar vaskülitidir. Klinik tablo çoğunlukla RPGN olarak gözlenmekte olup pulmoner hemoraji tabloya eşlik edebilmektedir.

SARS-Cov-2 ilişkili COVID-19; asemptomatik olabileceği gibi pnömoni ile birlikte akut respiratuvar distres sendromu sonucu ölümlere de neden olmaktadır. En yaygın infeksiyon görünümü pnömoni gibi görünse de COVID-19'u diğer solunum yolu infeksiyonlarından ayıracak benzersiz bir klinik özellik yoktur.² Görüntüleme tetkiklerinde buzlu cam dansiteleri ve nodüler opasiteler COVID-19 lehine belirteçler olup COVID PCR negatif olan hastalarda benzer klinik görünüme neden olabilecek pulmoner ödem, alveolar hemoraji gibi durumlar da ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Bu olgu sunumunda hemoptizi şikâyetiyle başvurusunda radyolojik görüntülemeleri sonucu COVID-19 düşünülerek tedavi verilen ancak klinik ve laboratuvar bulguları sonucu Goodpasture Sendromu tanısı konulan bir hasta tartışılmıştır.

Olgu Sunumu:

Tip 2 Diabetes Mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi tanıları olan 58 yaşında kadın hasta 1,5 yıldır olan öksürük, bulantı şikâyetlerinin artması üzerine dış merkeze başvurmuş. Ön tanı olarak COVID-19 düşünülen hastanın PCR negatif olmasına rağmen Toraks BT'de bilateral buzlu cam dansiteleri ve nodüler opasiteler görülmesi üzerine COVID-19 dışlanamayarak tedavi edilen hastanın tedavi sonrasında şikâyetlerinin ilerleme göstermesi üzerine dış merkezde değerlendirilerek etiyojisi aydınlatılamamış RPGN ön tanısı ile 3 gün pulse Metilprednizolon tedavisi verilmiş. Tedavi yan etkisi görülen hasta tedaviyi kendi isteğiyle sonlandırarak merkezimize başvurdu.

Başvurusunda hemoptizi şikâyetleri devam eden ve laboratuvar bulgularında kreatinin değeri 8,50mg/dL olan hastanın idrar tetkikinde mikroskopik hematüri ve nefrotik düzeyde proteinüri görülmesi üzerine hastaya RPGN etiyojisine yönelik renal biyopsi yapıldı. Patolojik değerlendirmede bazal membranda lineer IgG birikimi gösterilmesine ek eş zamanlı gönderilmiş olan Anti-GBM antikor düzeyinin yüksek raporlanması üzerine Goodpasture Sendromu tanısı desteklenerek hastaya plazmaferez tedavisi planlandı. Tedavi tamamlanması sonrasında hemoptizinin gerilemesine karşın renal iyileşme görülmemesi ve son dönem böbrek hastalığı kliniğinin oturması üzerine hasta renal replasman tedavisi (RRT) planı çizilerek taburcu edildi.

Sonuç:

Goodpasture Sendromu, renal ve pulmoner tutulumla sekonder semptomlarla karakterize klinik seyir göstermektedir. Klinik bulguların erken dönemde hastalar tarafından fark edilmemesi nedeniyle tanıda geç kalınan vakalar görülmektedir. Tanının gecikmesi durumunda geri dönüşsüz renal hasara veya pulmoner hemoraji progresyonuna yol açarak morbidite/mortalite tablolarına neden olmaktadır.

Pandemi döneminde neredeyse tüm solunum yolu şikayetleri ile başvuran hastaların değerlendirmesine COVID-19 pnömonisi düşünülmekte, klinik ve görüntüleme tetkiklerinde ayırıcı tanılara neden olabilecek diğer tanılar gözden kaçabilmektedir. Vakamızda da öncelikle COVID-19 düşünülerek tedavi başlanması, Goodpasture Sendromu tanısının gecikmesine ve renal hasarın geri dönüşsüz hale gelmesine neden olmuştur.

Pandemi döneminde solunum semptomları olan hastalarda öncelikle COVID-19 düşünülse de ayırıcı tanıda semptomlara neden olabilecek diğer tanılar unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Marques C, Plaisier E, Cacoub P, et al. [Review on anti-glomerular basement membrane disease or Goodpasture's syndrome]. *Rev Med Interne* 2020; 41: 14-20. 2019/11/30. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.10.338.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395: 1054-1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
3. Dowlatshahi S, Shabani E and Abdekhodaie MJ. Serological assays and host antibody detection in coronavirus-related disease diagnosis. *Arch Virol* 2021 2021/01/26. DOI: 10.1007/s00705-020-04874-2.
4. Philip R, Dumont A, Le Mauff B, et al. [ANCA and anti-MBG double-positive vasculitis: An update on the clinical and therapeutic specificities and comparison with the two eponymous vasculitis]. *Rev Med Interne* 2020; 41: 21-26. 2019/12/17. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.10.334.
5. Chegini A, Ahmadi Karvigh S, Rahbar M, et al. Therapeutic apheresis in neurological, nephrological and gastrointestinal diseases. *Transfus Apher Sci* 2019; 58: 266-272. 2019/04/29. DOI: 10.1016/j.transci.2019.04.011.
6. Koc NS, Yildirim T, Saglam A, et al. A patient with COVID-19 and anti-glomerular basement membrane disease. *Nefrologia*. 10.1016/j.nefro.2020.08.003. DOI: 10.1016/j.nefro.2020.08.003.

P24

**KALBİN NADİR GÖRÜLEN BİR TUTULUMU:
NÖROENDOKRİN TÜMÖRÜN KARDİYAK METASTAZI**

Fatıma Gül Gülbahçe İncesu¹, Mehmet Erdevir¹, Deniz Can Güven², Ömer Dizdar²

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

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

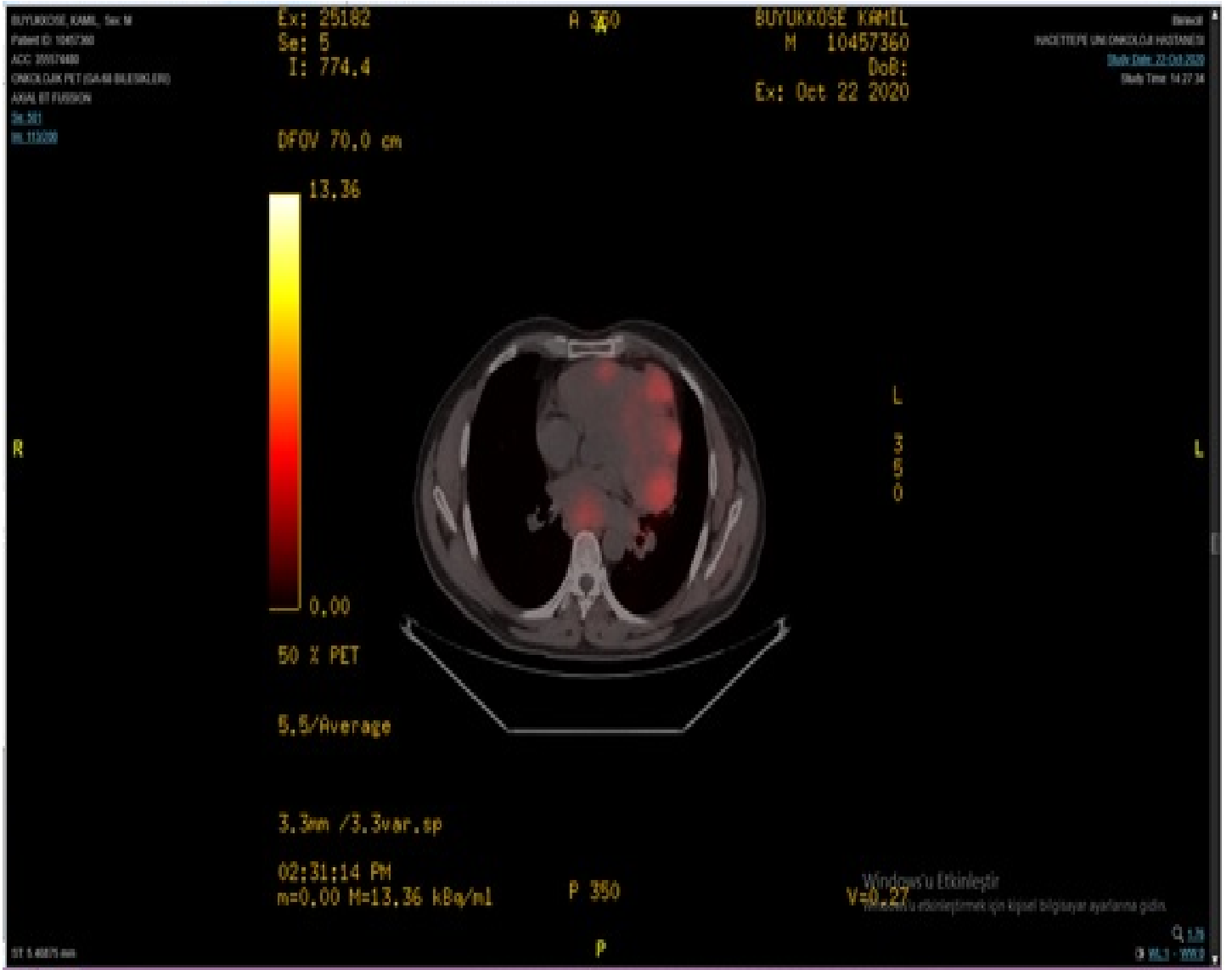
Nöroendokrin tümörler (NET) çoğu organda ortaya çıkabilen, nöroendokrin farklılaşması olan epitelyal neoplaziler olarak tanımlanabilir. Primer yerleşim yeri bilinmeyen nöroendokrin tümörler nadir görülür, tüm NET'lerin %10 ile 14'ünü oluşturur. Bu karsinomların çoğu muhtemelen bronş, pankreas, mide, kolon veya rektum gibi birkaç organdan birinde klinik olarak saptanamayan birincil bölgeden kaynaklanmaktadır (1). Primer yerleşimi bilinmeyen NET'ler tipik olarak yaygın metastazlarla kendini gösterir. Yaygın metastatik bölgeler arasında karaciğer, kemik, akciğer ve beyin bulunur. Biz bu vaka ile NET'in çok nadir bir metastazı olan miyokard tutulumunu bildirerek tıbbi literatüre katkıda bulunmak istedik.

Olgu Sunumu

40 yaşında erkek hasta on ay önce başlayan ateş, gece terlemesi, ses kısıklığı şikayetleri ile hastaneye başvurmuş. Tıbbi geçmişinde bilinen hastalığı yokmuş. Fizik muayenesinde sol supraklavikular lenfadenopatisi olan hastaya çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) servikal, mediastinal ve peripankreatik lenfadenopatiler tespit edilmiş. Yapılan bronkoskopiye dıştan bası düşündürülen bulgular saptanmış. Hasta bu sonuçlarla kliniğimize başvurdu. Hastaya lenfoma ön tanısıyla servikal lenfadenopati eksizyonu yapıldı. Patolojisi nöroendokrin karsinom (Ki-67 %15, Mitoz 1-2/10) olarak sonuçlandı. Gastrointestinal sistem kaynaklı NET araştırılması amacıyla endoskopi/kolonoskopi yapıldı, patolojik bulguya rastlanmadı. Fluorodeoksiglukoz (FDG)-Pozisyon Emisyon Tomografisinde (PET) ise karaciğerde, sol supraklaviküler, mediastinal, abdominal lenf nodlarında metastatik hastalık görüldü. Her iki ventrikülde irregüler, yer yer miyokard içerisinde fokal FDG tutulumları izlenmesi sebebiyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerildi. Çekilen kardiyak MRG'de her iki ventrikülde miyokartta yaygın metastatik lezyonlar tespit edildi.

Hastaya Ga-68 DOTATATE PET-BT çekildi, ancak aviditesi düşük olduğu için radyopeptit tedavi düşünülmedi. 3 kür kapesitabin-temozolomid ve aylık oktreotid tedavisi verildi. Sonrasında çekilen FDG PET/BT görüntülemesinde intratorasik, abdominal lenf nodu ve karaciğer metastazlarında progresyon görüldü. Kalpte her iki ventrikülde miyokardiyal (en belirgin septum ve sol ventrikül posterobazalde suv max: 6,7) fokal FDG tutulumları vardı (Figür-1). Bulgular progresyon ile uyumluydu. Hastanın tedavisine sisplatin-etoposid ile devam edilmesine karar verildi.

Sonuç



Figür-1: FDG/PET: Sol ventrikülde baskın olmak üzere her iki ventrikülde miyokardiyal fokal FDG tutulumları. Kalbe sık metastaz yapan kanserler arasında akciğer kanseri, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, renal hücreli karsinom, özefagus kanseri, hepatosellüler karsinom ve tiroid kanseri gösterilebilir (2). Çeşitli serilerde kanser hastalarında kardiyak tutulumun %8'e kadar görüldüğü bildirilmiştir (3). NET'lerin yaygın metastaz yaptığı bölgeler arasında karaciğer, kemik, akciğer ve beyin bulunur. Bu yaygın metastaz bölgeleri dışında, kalp gibi nadir ancak mortalite riskine neden olabilecek organlarda da metastaz gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Şüpheli görüldüğünde kardiyak MRG gibi ileri tetkiklerle hastalar değerlendirilmelidir.

Kaynaklar:

1. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol*. 2009 Feb;36(1):52-9. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.10.003. PMID: 19179188.
2. Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors metastatic to the heart. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1790-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000790. PMID: 24126323.
3. Silvestri F, Bussani R, Pavletic N, Mannone T. Metastases of the heart and pericardium. *G Ital Cardiol*. 1997 Dec;27(12):1252-5. PMID: 9470058.

P25

LEPTOMENİNGEAL MELANOMATOZİS TANILI NADİR BİR OLGU

Feride Yılmaz, Deniz Can Güven, Saadettin Kılıçkap

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Anahtar kelimeler: leptomeningeal melanomatozis, menenjioma, baş ağrısı, dural kalınlaşma

Özet

Santral sinir sisteminin (SSS) primer melanositik hastalığı nadir bir melanom prezentasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer leptomeningeal melanomatozis 10-20 milyonda 1 görülmektedir (1,2). Servikal veya torakal spinal bölgede intradural extrameduller lezyonlar şeklinde görülebilirler (3). Bilgisayarlı tomografi, kontrastlı manyetik rezonans (MR) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) sitolojisi tanıda kullanılmaktadır (4). Bu hastalığın nadir görülmesi ve özellikle cilt lezyonlarının olmayışı tanının gecikebilmesine ya da atlanma ihtimalinin olmasına zemin hazırlamaktadır. Biz burada, patolojik olarak tanısını koyduğumuz ve gebelik sonrası nüks ile gelen nadir bir leptomeningeal melanomatozis olgusunu sunacağız.

Giriş

Meningeal melanomatoz, melanomun agresif ve nadir bir varyantıdır ve santral sinir sisteminin (SSS) primer melanositik tümörlerinden biridir. Subaraknoid boşlukta melanositik hücrelerin çoğalmasıyla kendini gösterir (5). Radyolojik ve histopatolojik incelemelerin değerli olması kadar klinik açıdan değerlendirme de oldukça önem taşımaktadır. Nadir görülen bir hastalık olduğu için hastalık konusundaki tecrübe genellikle vaka raporlarına dayanmaktadır. Biz de burada, takip ettiğimiz bir leptomeningeal melanomatozis olgusunu ve takip ve tedavi sürecini sunacağız.

Olgu

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, Kasım 2016 tarihinde üniversitemizde baş ağrısı şikayeti ile beyin ve sinir cerrahisi bölümüne başvurmuş. Beyin MRG incelemelerinde öncelikle sol girus rektus düzeyinde yaklaşık 12 mm çapında menenjiom ile uyumlu olabilecek kitle görülmüş. Takiplerinde ağrı şikayeti artan hastanın Ekim 2017'de tekrar istenilen beyin MR görüntülemesinde kitle boyutlarının 23x20 mm boyutuna ulaştığının görülmesi üzerine hastaya cerrahi kararı verilmiş. Hastadan perioperatif gönderilen frozen incelemede melanositik iğsi hücreli neoplazm düşündürülen bulgular görülmüş. Kitle R0 rezeksiyon ile tamamen çıkarılmış ve patoloji sonucu meningeal melanomatozis ile uyumlu olarak değerlendirilmiş. Hastanın muayenesinde göz kapağı üzerinde melanositik nevüs dışında patolojik özellik saptanmamış olup hasta, cerrahiden sonra yıllık olarak beyin MRG ile takip edil-

di. İlk yılında çekilen MR görüntülemesinde cerrahi lojda stabil dural kalınlaşma ve kontrast tutulumu olduğu belirtilerek takip önerildi. Sonraki yılda çekilen kontrol beyin MRG'sinde dural bölgedeki bu kalınlaşma olup kontrast tutan bölgenin nodüler hâle geldiği ve hastanın daha önceki MR görüntülemesinde izlenmeyen, hemen pons inferioruna anteriorda yerleşimli T1 hiperintens ve kontrastlanma gösteren, leptomeningeal melanomatosis lehine kontrastlanan lezyon olduğu belirtildi. Hasta, bu sonuçlarla tarafımızca değerlendirilip radyoterapi için konsülte edildi. Hastaya lokal nüksü için 08.2020'de frontotemporal lezyona 20 Gy ve tüm beyne 30 Gy radyoterapi verildi.

Tartışma

Primer leptomeningeal melanomatosis (PML), nadir bir melanom varyantıdır ve izole ya da nörokutanöz melanomatosis olarak görülebilmektedir (6). Mümkünse tam cerrahi eksizyon en iyi tedavidir, çünkü melanom oldukça agresif, radyasyona dirençli ve kötü prognozlu bir tümördür. Tamamen eksize edilen melanom olgularında, prognozun iyi olduğu bildirilmiştir (7). Akciğer, dalak, pankreas ve böbreğe ekstrakraniyal metastaz nadiren bildirilmiştir (8). Radyoterapi ve kemoterapinin rolü ve etkinliği tartışmalıdır (9).

Sonuç olarak baş ağrısı ve intrakranial kitle ile gelen olgularda, nadir bir hastalık olmasına karşın erken tanı ile iyi sonuçlar nedeniyle primer leptomeningeal melanomatosis her zaman akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Manix M, Kalakoti P, Henry M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus* 2015;39:E2.
2. Gozke E, Erdal N, Unal M. Creutzfeldt-Jakob Disease: a case report. *Cases J* 2008;1:146.
3. Liubinas SV, Maartens N, Drummond KJ. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. *J Clin Neurosci* 2010;17:1227-1232.
4. Pirini MG, Mascacchi M, Salvi F, Tassinari CA, Zanella L, Bacchini P, Bertoni F, D'Errico A, Corti B, Grigioni WF. Primary diffuse meningeal melanomatosis: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:115-118.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et-al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114 (2): 97-109. *Acta Neuropathol.* (full text) - doi:10.1007/s00401-007-0243-4 - Free text at pubmed - Pubmed citation
6. Bobba R, Arsura E. Cognitive decline in an elderly hospitalized patient with primary leptomeningeal melanomatosis. *South Med J* 2004;97:1118-1120.
7. Ibáñez J, Weil B, Ayala A, Jimenez A, Acedo C, Rodrigo I. Meningeal melanocytoma : case report and review of the literature. *Histopathology.* 1997;30:576-581.
8. Jellinger K, Chou P, Paulus W. Melanocytic lesions. In: Kleihues P, Cavanee WK, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous system.* Lyon: IARC Press; 2000.
9. Lee CJ, Rhee DY, Heo W, Park HS. Primary leptomeningeal malignant melanoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2004;36:425-427.

P26

ROMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİPLİ HASTALARDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TIP TEDAVİSİ KULLANIMI

Hakan Babaoğlu

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji, Erzurum

Amaç:

Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı günümüzde gittikçe artan bir popülerite kazanmaktadır. Bu çalışmada kesitsel olarak romatoloji polikliniğinde takipli hastalarda bu tedavi yöntemlerinin kullanımının yaygınlığı ve hastalara olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem:

Romatoloji polikliniğinde takipli 100 hastaya anket soruları yöneltilerek çalışma yapılmıştır. Hastalara bu tedavi yöntemlerini kullanıp kullanılmadıkları sorulmuş; kullandıysa sebepleri, nereden öğrendikleri, medikal tedavilerine, şikâyetlerine etkisi araştırılmıştır.

Bulgular:

Katılan 100 hastanın %75 i kadın %25 'i erkekti. Hastalıkların dağılımı ise 45 romatoid artrit, 21 sjögren, 11 ankilozan spondilit, 8 sistemik lupus eritematozus, 6 undiferansiye bağ doku, 5 Ailevi Akdeniz ateşi ve 4 gut hastası şeklindeydi. Romatolojik tanısı olan ve sürekli ilaç kullanması gereken bu hasta grubuna doktoru tarafından yazılan reçeteli ilaçların kullanımı sorulduğunda hastaların %30 'unun çeşitli sebeplerle yazılan ilaçların hepsini almadığı görüldü.

Herhangi bir tamamlayıcı/alternatif tıp tedavisi kullanan hasta sayısı 43 idi. Bu tedavi yöntemlerinin içerisinde en sık tercih edilen yöntem (%34,9) hacamat iken, 2.sırada sülükle tedavi (%20,9), sonrasında ise sıklık sırasıyla bitkisel ilaç, ozon tedavisi, balık yağı ve vitamin takviyesi gelmekteydi. Hastalara bu tedavilerin kullanımına yönelik en çok tavsiye ailelerinden ve sosyal çevrelerinden gelmişti. Hastalara tedavi etkinlikleri sorulduğunda hastaların %60,5'i tedavinin faydasız olduğunu belirtirken %25,6'sı kısmen fayda gördüğünü, geri kalan %14 'ü ise tamamen fayda gördüğünü belirtti. Alternatif tedavi kullananların büyük bir kısmı (%58,1) tekrar alternatif tedavi düşünmediğini söylemesine karşılık bu tedaviyi denediği için pişman olanların oranı (%41,9) daha az bulundu.

Sonuç:

Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler romatolojik hasta grubunda kullanımı yaygınlaşmıştır. Buna karşılık istenen verimi sağlayamamasının yanında hastalara zaman ve maddi kayba yol açmaktadır.

P27

KONTRASTLI MRI KULLANILARAK OMUZ KASI TUTULUMLU POLIARTERİTİS NODOSA TANISI KONULMASI

Hakan Oral¹, Emre Bilgin^{2,3}, Adalet Elçin Yıldız², Ömer Karadağ^{2,3}

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

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

3 Vaskülit Araştırma Merkezi

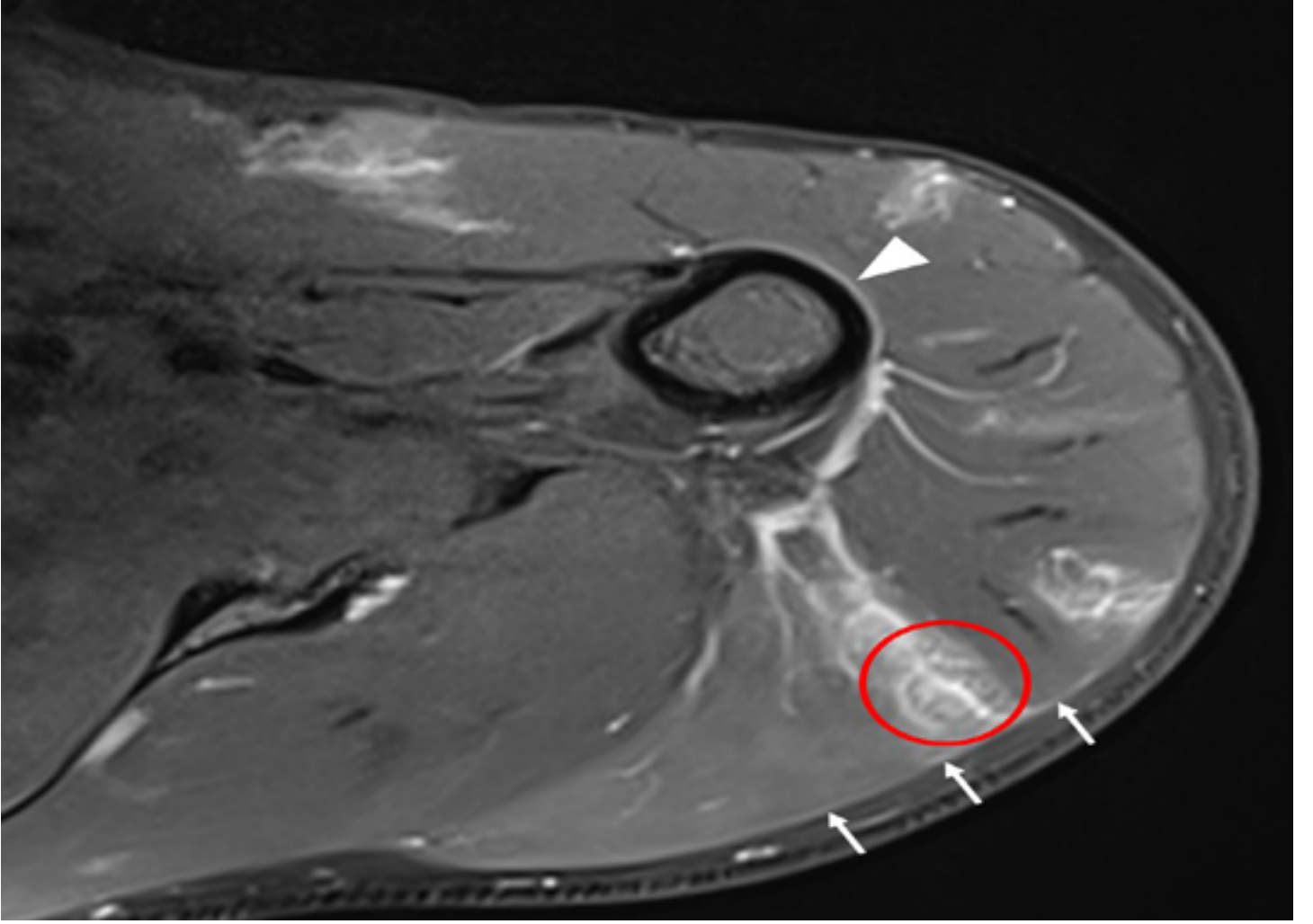
Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tekrarlayan ateş, periton, plevra, eklem ve kasların episodik inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. FMF ve polyarteritis nodosa (PAN) arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle bacak kaslarını tutan iskelet sistemiyle sınırlı formda olan PAN tanısını koymak zorlayıcı olabilir. Kas biyopsisi PAN tanısını koymada altın standart olsa da bu bir invaziv yöntemdir. Şüphede kalınan hastaların tanısında kasların kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) kullanışlı olabilir.

Olgu Sunumu

25 yaşında erkek hasta halsizlik, myalji, alt ekstremitelerde döküntü, bilateral omuz, el bilekleri, ayak bilekleri ve dirseklerde ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 3 yaşında FMF tanısı konulmuş ve o zamandan beri kolşisin tedavisi kullanıyormuş. Yaklaşık 2 yıl önce serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş ve antikoagülan tedavi sonrası sekel gelişmemiş. Hastanın fizik muayenesinde, ateş (39,2°C), bilateral omuz, dirsek, el ve ayak bilekleri eklemlerinde artrit, bilateral alt ekstremitelerde palpabl purpura tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde anemi (hemoglobin = 11,3 g/dl), lökositoz (lökosit: 18500 /mm³), normal düzeyde eozinofil (eozinofil: 100/ mm³), artmış eritrosit sedimentasyon hızı (55 mm/saat), artmış C-reactive protein (195 mg/L) görüldü. Kreatinin kinaz seviyesi yüksek (710 U/L) olmasına rağmen, rutin biyokimyasal tetkikler normal aralıktaydı. Proteinaz3-ANCA, myeloperoksidaz-ANCA, cryoglobulin, antifosfolipid antikorlar negatif olarak geldi.

Sol omuz ve bilateral uyluğun kontrastlı MR görüntülemesinde miyozit ve mikroanevrizmalardan oluşan dallanma damarlarında (pamuk-yün görünümü) merkezlenmiş küçük kabarıklı kontrastlı lezyonları çevreleyen yamalı hiperintens lezyonlar görüldü (Resim 1). MRI 'da miyozitik odaklar ve mikroanevrizmaların görünümüne dayanarak FMF hastalığına eşlik eden PAN tanısı konuldu. Hastanın şiddetli semptomları nedeniyle, remisyon induksiyonu için pulse kortikosteroid ve intravenöz siklofosfamid kullanıldı. Tedavinin ilk haftasında akut faz reaktan düzeyleri normale döndü, kas ve eklem şikayetleri kayboldu, ateşi azaldı. İdame rejimi oral kortikosteroid (60 mg prednizolon / gün, azaltma programı ile) ve intravenöz siklofosfamid olarak planlandı.



Resim 1. Sol omzun kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MRI görüntüsünde, dallanan damarları çevreleyen yamalı güçlendirici myozitik odaklar, merkezlenmiş küçük kabarık contrast lezyonlar (daire), hafif fasiyal (oklar) ve deltooid kasta periosteal (ok başı) kontrastlanma görülmektedir.

Sonuç

Olgumuzun, FMF hastalığına kontrastlı MRI da omuz kası gibi nadir bir bölge tutulumundan PAN tanısı olarak eşlik etmesiyle literatürdeki ilk örnek olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak, klinisyenler diğer tanısal modalitelerle birlikte klinik şüphe yüksek olduğunda, sınırlı PAN formunda kontrastlı MRI kullanımını akla getirmelidir. Pamuk-yün görünümü bu olgu sunumuyla birlikte PAN tanısı için spesifik hale gelebilir. Omuz kaslarının spesifik MRI görünümü PAN tanısını destekleyici bulgular arasında yer alabilir.

P28

NADİR BİR VAKA: NÜKS MALİGN PECOMALI HASTADA SİROLİMUS İLE RADYOLOJİK TAM YANIT

Hakan Taban, Alev Türker

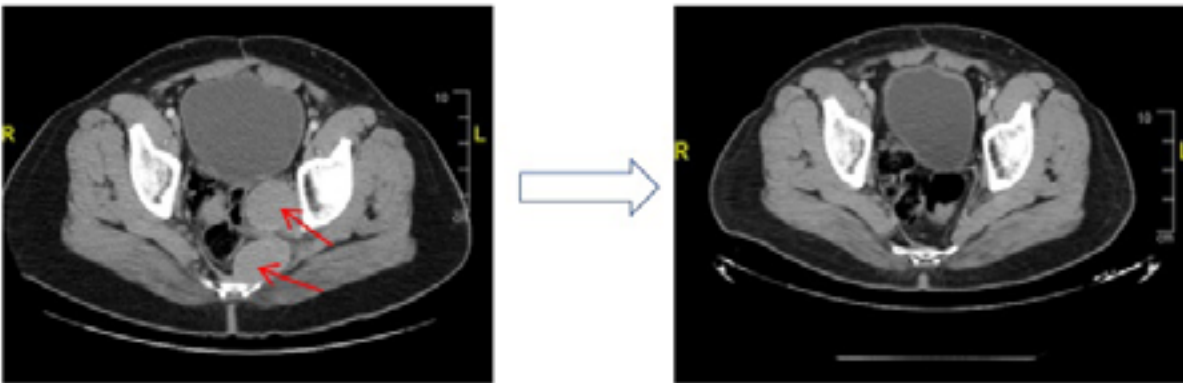
Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Perivasküler epiteloid hücre tümörleri (PEComa) nadir görülen mezenkimal tümörlerdir. Melanositik ve miyojenik belirteçlerin ekspresyonu ile karakterize bu tümörler perivasküler epiteloid hücrelerden köken alır. Çoğunlukla benign olmalarına rağmen nadiren lokal nüks veya metastaz yaparlar. PEComa’da tümör süpresör genler olan *TSC1* ve *TSC2* mutasyonlarına bağlı mTOR sinyal yolağında aşırı aktivasyon olur. Literatürdeki vaka raporları ve vaka serilerinde ileri evre PEComa’da mTOR inhibitörlerinden yanıt alındığı gösterilmiştir. Burada, nüks malign PEComalı hastada bir mTOR inhibitörü olan sirolimus ile radyolojik tam yanıt aldığımız bir vakayı sunduk.

Olgu Sunumu: Elli üç yaşında erkek hasta, yaklaşık 3 yıl önce idrar yapmada zorlanma ve karın ağrısı şikayeti ile başvurusunda pelviste 20 cm boyutunda kitle saptanıp opere edilmiş. Patolojisi PEComa ile uyumlu gelen hastaya adjuvan 4 kür ifosfamid/mesna/adriamisin (İMA) rejimi verilip ilaçsız takibe alınmış. Yaklaşık 1,5 yıl sonra, abdomen görüntülemesinde lokal nüksü saptanan hasta kitle eksizyonu için cerrahiye yönlendirildi. Preoperatif hazırlık sürecinde belirgin progresyonu gelişen hasta in-operabl olarak değerlendirildi. Hastaya endikasyon dışı başvuru onayı alınarak sirolimus 2 mg/gün olarak başlandı. Tedavinin 10. haftasında çekilen abdomen BT’sinde radyolojik tam yanıt görüldü. Sirolimus düzeyi 10-20 ng/ml arasında seyreden hastada, grad 3 ve üzeri yan etki izlenmedi. Sirolimus ile izlenmeye devam edilen hastanın en son tedavisinin 12. ayında çekilen kontrol görüntülemelerinde nüks saptanmadı. Hastanın mevcut tedavi altında tam yanıtı olarak izlemine devam edilmektedir.

Sonuç: Vakamız ve literatür bilgileri ışığında, ileri evre veya nüks PEComa hastalarında sirolimus ile mTOR yolağı inhibisyonunun tolere edilebilen ve iyi radyolojik yanıt alınan bir tedavi olduğunu düşünüyoruz. Geniş çaplı hasta sayısı içeren çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: mTOR inhibisyonu, PEComa, Perivasküler epiteloid hücre tümörü, sirolimus



Şekil1. Sirolimus tedavisi öncesinde çekilen abdomen BT kesitinde sol presakral alanda yaklaşık 5 cm çaplı iki ayrı kitle (kırmızı oklar) görülmektedir. Sirolimus tedavisinin 10. haftasında çekilen kontrol abdomen BT’de ise sol presakral alandaki kitlelerin tamamen kaybolduğu görülmektedir.

P29

COVID-19 İLE MASKELENEN ONKOLOJİK SORUNLAR: VENA KAVA SÜPERİOR SENDROMLU İKİ OLGU

Hasan Çağrı Yıldırım, Furkan Yeşil, Deniz Can Güven, Serkan Akın

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Son yılların en büyük halk sağlığı sorunu olan COVID-19 pandemisi, kanser hastalarında artmış mortalite nedeniyle onkolojik bakımdan sorunlara neden olmaktadır. Bir diğer sorun ise özellikle akciğer kanseri hastalarında, COVID-19 semptomlarının altta yatan hastalık ve ilişkili komplikasyonlarıyla benzerlik göstermesidir. Bu noktadan hareketle, merkezimize nefes darlığı ile başvuran ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) COVID-19 ile uyumlu görünüm olan ancak vena kava superior sendromu nedeniyle de acil tedavi ihtiyacı olan 2 vakamızı sunmak istedik.

Vaka sunumu 1

Yakın zamanda solunum sıkıntıları nedeni ile tetkik edilen ve toraks BT'de sağ akciğer üst lobda kitle, üst bronşa basan kitle saptanan 55 yaşında erkek hastanın akciğerden alınan biyopsisi küçük hücreli akciğer kanseri ile uyumlu saptandı. Hastanın çekilen PET-CT'sinde buzlu cam alanları, COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın fizik muayenesinde boyunda ve yüzde şişlik, sırtta kolleteraller mevcut olup, vena kava superior sendromu ile uyumlu görüldü. VCSS düşünülen hastaya cisplatin-etoposid kemoterapisi ve metilprednizolon tedavisi başlandı, hastanın izleminde oksijen ihtiyacı ve şikayetleri geriledi, bu süreçte 3 kez gönderilen COVID PCR ve elisa IgG testi negatif olarak sonuçlandı.

Vaka Sunumu 2

Yeni tanı küçük hücre dışı akciğer kanseri olan 62 yaşında erkek hasta, nefes darlığı, yüz ve üst ekstremitelerde ödem, ses kısıklığı şikayetleri ile başvurdu. Hastaya toraks BT çekildi. Toraks görüntülemesi, superior vena cava sendromu ile uyumlu olduğu gibi periferik ve peribronşial opasiteler ağırlıklı olarak COVID-19 pnömonisiyle uyumlu saptandı. Enfeksiyon hastalıkları tarafından antiviral tedavi başlanılan hastaya VCSS nedeniyle acil kemoterapi ve metilprednizolon başlandı, hastanın izleminde oksijen ihtiyacı azaldı, şikayetleri geriledi, bu süreçte gönderilen COVID PCR ve elisa IgG testleri negatif olarak sonuçlandı.

Sonuç

Pandemi sürecinde nefes darlığı, öksürük, ateş yakınmaları olan hastalarda COVID-19 tanısı akla gelmektedir, fakat vakalarımızda olduğu gibi birçok akciğer kanseri komplikasyonu bu klinik ile prezente olabilir. COVID-19 ile uyumlu klinik ve görüntülemesi olan malignite hastalarında VCSS gibi hayatı tehdit eden durumların da ayırıcı tanıda iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

P30

**NADİR GÖRÜLEN BİR KOMPLİKASYON: TİROTOKSİK
HIPOKALEMİK PERİYODİK PARALİZİ****İrem Sönmezoğlu¹, Banu Ertürk^{1,2}, Okan Bülent Yıldız^{1,2}**

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

1,2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi (THPP), tirotoksikozun nadir görülen bir komplikasyonu olup, tekrarlayan hipokalemi ile birlikte akut kas güçsüzlüğü ile karakterize ataklar halinde giden bir hastalıktır. Batı toplumlarında düşük olarak, daha sıklıkla Çin ve Japonya olmak üzere Asya ülkelerinde gözlenen THPP'nin, Türkiye'nin de içinde olduğu beyaz ırkta insidansı bilinmemekle birlikte giderek artan sayıda olgu serileri bildirilmektedir. İlk atakta tanı koymak ve uygun tedaviyi yapmak hastalığın iyileşme sürecini kısaltmaktadır. Bu bildiri tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi tanısı konan olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu: 34 yaşındaki erkek hastanın, yaklaşık 1 ay önce başlayan ellerde titreme, çarpıntı, sinirlilik şikayetleri olmuş. Bu şikayetlerinin başlamasından 2 hafta sonra, akşam saatlerinde ayaklarından kasıklarına doğru yayılan duyu kaybı eşlik etmeyen simetrik kuvvet kaybı olmuş. Dış merkez acil servise başvuran hastanın bakılan K⁺ değeri 1,3 mEq/L saptanmış. Başvurudan sonra kuvvet kaybı, kollarına ve boynuna yayılan hastanın potasyum replasmanı ile şikayetleri de düzelmiş. Hastanın o dönemde bakılan TSH: 0,013 µIU/mL (R: 0,5-4,7), sT3:7,38 pg/mL (R: 2,3-4,2), sT4:3,36 ng/dL (R:0,8-1,6), Tiroid stimule edici immunglobulin: 5,43 U/L (R: 0-0,6). Tiroid ultrasonografisi tiroid parankim ekosu azalmış ve heterojen, doppler ile kanlanma artışı olacak şekilde tiroitid ile uyumlu gelmiş. Hasta metimazol tedavisi ile taburcu edilmiş. Taburculuğunun akşamında her iki bacağından simetrik başlayan, yukarı doğru yayılan kuvvet kaybı tekrarlamış. Hastanın tekrarlayan atağında bakılan potasyum değeri 2,9 mEq/L olarak gelmiş. Tekrar potasyum replasmanı yapılan hastanın şikayetleri, potasyum replasmanına yanıt verir şekilde düzelmiş. Daha sonrasında kliniğimize yönlendirilen hastanın etiyojiye yönelik sorgulamasında hastanın ataklarını tetikleyen herhangi bir travma, infeksiyon, ilaç kullanımı, alkol alımı, stres ya da egzersiz öyküsü saptanmadı. Ailesinde benzer yakınmaları olan kimse yoktu. Kliniğimizde yatırılarak izlenen hastanın gelişinde nörolojik muayenesi normaldi. Bakılan K⁺:4,3 mEq/L, TSH:<0,015 µIU/mL (R:0,38-5,33), sT4:17,09 pmol/L (R:7,86-14,41), sT3:10,35 pmol/L (R:3,8-6), anti-TPO:27,7 IU/mL (R:0-9), anti-tiroglobulin:7,8 IU/mL (R:0-4), Tiroid stimule edici immunglobulin: 10,30 IU/L (R: <1,75) idi. Olgumuzda hipokalemik paralizi yapabilecek adrenal ve renal kaynaklı sekonder nedenler uygun klinik ve laboratuvar olarak dışlandı. Hipokalemiye bağlı rabdomiyoliz saptanmadı. Hastaya paralizi ayırıcı tanısı açısından atağının olmadığı dönemde yapılan uzun egzersiz testi normal sınırlar içerisinde bulundu. Hastanın hipokalemik periyodik paralizi tirotoksikoz ile ilişkilendirildi. Tedavi ve tekrar atak gelişimini önlemek için öncelikle hastanın tirotoksikozunun düzeltilmesi amaçlandı. Hastada metimazole doz artırılarak devam edilirken, propranolol başlandı.

Sonuç: THPP, tirotoksikozun akut, geri dönüşümlü kas güçsüzlüğü ve hipokalemi ile karakterize oldukça nadir ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Atakların şiddeti bir grup kasın tutulumundan yaygın paraliziye kadar değişkenlik gösterir. Tirotoksikoz kadınlarda yüksek oranda görülmesine rağmen bu komplikasyon erkeklerde kadınlardan 17-70 kat fazla sıklıkta görülür ve başlangıç yaşı genellikle 3. dekattadır.

Sunduğumuz olgu da 34 yaşında erkek olmasıyla benzer özellikler taşımaktadır. THPP'nin patogeneğinde tiroid hormonlarının Na-K-ATPaz aktivitesini arttırması ve bu nedenle K⁺ iyonunun hücre içine girmesi rol alır. Periyodik paralizi sırasında acil potasyum replasmanı rebound hiperkalemi riski taşımakla birlikte kas gücünde hızlı iyileşmeyi sağlar. Ayrıca beta-blokerler atakların sıklığını ve şiddetini azaltır. Na-K-ATPaz aktivitesini inhibe eden nonselektif beta-blokerlerden propranolol oral yolla verilebilir. Olgumuzda akut paralizi tablosunda, hipokalemiye yönelik potasyum replasmanı yapılmış, tirotoksikozun düzeltilmesi için metimazol verilmiştir. Kliniğimize başvurusunda tiroksikozunun düzeltilmesi ve atakların önlenmesi için metimazole doz artırılarak devam edilirken, tedaviye propranolol eklenmiştir.

Sonuç olarak tekrarlayan kas güçsüzlüğü veya paralizi epizotları ile başvuran olgularda tirotoksikozla bağlı hipokalemik periyodik paralizi olabileceği düşünülmelidir. Elektrolit durumuna özellikle hipokalemi varlığına bakılmalı, altta yatan tiroid hastalıkları da araştırılmalıdır.

P31

NEDENİ BİLİNMEYEN ASİT ZEMİNİNDE GELİŞEN MALİGN PERİTONEAL MEZOTELYOMA OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Mehmet Erdevir¹, Deniz Can Güven², Ömer Dizdar³

1 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Altındağ/ANKARA

2 Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji ve Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı Altındağ/ANKARA

Giriş: Mezotelyoma plevra, periton, perikardiyum ve tunica vajinalis testisi tutabilen bir malignitedir. En sık plevra, ikinci sırada da periton tutulur. En sık sebep, plevral mezotelyomada olduğu gibi peritoneal mezotelyomada da asbesttir. Ancak son dönemde çeşitli vakalarda kronik periton irritasyonunun da mezotelyomaya yol açabileceği gösterildi.

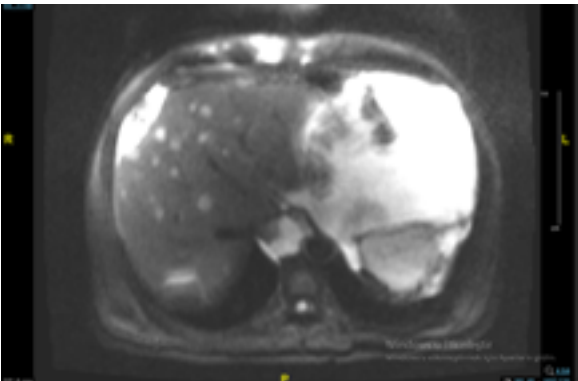
Olgu sunumu:

Burada multiple abdominal cerrahiler ve uzun süreli asit zemininden gelişen mezotelyoma olgusunu bildirdik. Hastanın daha önce gönderilen peritoneal sıvı sitolojilerinde maligniteye rastlanmadı. Artan parasentez ihtiyacı, kilo kaybı gibi şikayetleri gelişince yapılan abdomen görüntülemeye peritoneal implantlar tespit edildi. Trucut biyopsi ile malign mezotelyoma tanısı konulan hastaya pemetreksat+ sisplatin kemoterapisi planlandı.

Sonuç: Bu vakayı bildirerek, uzun süre asit ile izlenen hastalarda klinikte bozulma olduğunda, sebebin kronik periton irritasyonuna bağlı mezotelyoma olabileceğini vurgulamak istedik.

Tablo: Hastanın eş zamanlı kan ve asit sıvısı örnekleri

Periton sıvısı	Kan
Protein - 4,7 g/dL	Protein 6,4 g/dL
Albumin - 3,25 g/dL	Albumin - 4,11 g/dL
Laktat dehidrogenaz(LDH) - 171 U/L	laktat dehidrogenaz(LDH) 221 U/L,
Adenozin deaminaz 7,05 U/L (referans: <24 U/L),	



Resim: Hastanın abdomen MR görüntüsü

P32

FMF HASTALARINDA COVID-19 İNFEKSİYONU BULGULARI

Nesrin Şen, Mehmet Engin Tezcan

Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

Özet

COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Hızlıca tüm dünyaya yayılan covid-19 enfeksiyonu Türkiye 'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. Ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı veya yorgunluk, baş ağrısı, koku ve tad kaybı başlıca klinik bulguları olsa da akut solunum yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır. Tüm dünyada yaşam tarzımızı değiştiren covid-19 enfeksiyonu hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen halen bilinmeyen çok özelliği mevcut. Yapılacak çalışmalara ışık tutması amacıyla bu çalışmada romatoloji polikliniğine başvuran FMF hastalarının covid enfeksiyonu geçirip geçirmediği sorgulanıp, klinik bulguları değerlendirilmiştir.

Giriş

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı veya yorgunluk, baş ağrısı, koku ve tad kaybı başlıca klinik bulguları olsa da akut solunum yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır. Koronavirüs enfeksiyonunun FMF hastalarında nasıl seyrettiğini belirlemek için Romatoloji polikliniğine başvuran FMF hastalarının covid enfeksiyonu geçirip geçirmediği sorgulanıp, klinik bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular

Romatoloji polikliniğine başvuran FMF 46 hastanın 7'si (%15,2) koronavirüs enfeksiyonu geçirdi. Hastalardan 6'sı evde tedavi aldı. Sadece 1 hasta hastaneye yatarak tedavi ve nazal oksijen ihtiyacı oldu ve yaşı 54 idi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Sonuçlar

Hastalarda yoğun bakım ihtiyacı olmaması ve ek komplikasyon gelişmemesi birçok nedene bağlı olabilir. Evde tedavi alan hastaların yaş ortalaması daha gençti (ortalama 26,8). Koronavirüs enfeksiyonu geçiren hastaların tümünde eşlik eden ek hastalık yoktu. Kolşisin dışında başka ilaç kullanmıyorlardı. Kolşisinin koronavirüs enfeksiyonunda kullanıldığı çalışmanın Faz 3 bulgularında 40 yaş üzerinde komorbiditesi olan hastalar evde tedaviye başlayınca mortalite oranı yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı daha düşük olduğu bildirilmiştir. Hastaların kolşisin kullanıyor olması hastalığı daha hafif geçirmelerine neden olabilir. Bu konuda daha çok FMF hastasının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Tablo1: Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastaların demografik-klinik bulguları

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Hastalık süresi (yıl)	Hastalık Ciddiyet Skoru	Gen Analizi	Kolşisin dozu mgr/gün	Semptomlar	Semptom süresi (gün)
----------	-----	----------	-----------------------	-------------------------	-------------	-----------------------	------------	----------------------

POSTER BİLDİRİLER

1	27	K	18	Orta	M694V Heterozigot	1.5	Ateş,başağrısı,miyalji, bulantı- kusma	10
2	31	K	3	Hafif	R202Q Heterozigot	1.5	Ateş,boğaz ağrısı,nefes darlığı, miyalji, halsizlik-yorgunluk, tad kaybı, koku kaybı	10
3	36	E	12	Hafif	--	1.5	Ateş, miyalji, bulantı-kusma, halsizlik-yorgunluk, tad kaybı, koku kaybı	15
4	24	E	11	Hafif	--	1	Ateş,başağrısı,artralji, miyalji, bulantı-kusma halsizlik-yorgunluk	10
5	54	K	31	Orta	--	2	Ateş,başağrısı,öksürük, nefes darlığı, halsizlik-yorgunluk	15
6	20	E	3	Orta	V726A Heterozigot	1.5	Tad kaybı, koku kaybı	8
7	23	E	7	Orta	M694V Homozigot	1.5	Tad kaybı, kokukaybı	10

P33

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS VE HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

Nazire Aladağ¹, Nesrin Şen², Mehmet Engin Tezcan²

1 Kartal Dr Lütü Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

2 Kartal Dr Lütü Kırdar Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Romatoid Artrit eklemleri tutan önemli morbiditeye neden olan kronik otoimmün inflamatuvar hastalıktır. Romatoid Artrit hastalarında malnutrisyon prevalansı %26-71 oranında bildirilmiştir. Malnutrisyonu olan romatoid artritli hastaların malnutrisyonu olmayanlara göre hastane yatış süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada Romatoid Artrit hastalarında Prognostik Nutrisyonel İndeks ile malnutrisyon durumunu ve hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal- Metodlar: Romatoid Artriti olan toplam 103 hasta (18 erkek+85 kadın) değerlendirildi. Hastalık aktivasyonu DAS 28 (Hastalık Aktivite Skoru 28) ile ve fonksiyonel olarak HAQ Skoru (Sağlık Değerlendirme Anketi) ile değerlendirildi. Nutrisyonel durumu PNI(Prognostik Nutrisyonel İndeks): $10 \times \text{serum albümin(g/dl)} + 0,005 \times \text{total lenfosit dağılımı (per mm}^3\text{)}$ formülü ile hesaplanarak kaydedildi. $PNI \geq 50$: Normal, <50 hafif, <45 orta, <40 ciddi malnutrisyon olarak değerlendirildi.

Bulgular: DAS28 'e göre 68 hasta remisyonda, 29 hasta aktifti (6 hasta değerlendirilemedi). PNI indekse göre 2 hasta normal, 26 hastada hafif, 56 hastada orta, 19 hastada ciddi malnutrisyon tespit edildi. PNI ile DAS 28, HAQ skoru ve CRP arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi. PNI hastalık süresiyle kıyaslandığında 28 normal-hafif malnutrisyonlu hastanın hastalık süresi $11,06 \pm 16,9$ ay, 75 orta-ciddi malnutrisyonlu hastanın hastalık süresi $38,97 \pm 61,83$ ay bulundu.

Sonuç: Romatoid Artritli hastalarda PNI 'e göre 26 hastada hafif (%25,2), 56 hastada orta (%54,4), 19 hastada ciddi malnutrisyon (%18,4) tespit edildi. Her ne kadar hastalık aktivasyonu ile ilişkili tespit edilmese bile malnutrisyon oldukça yüksek oranda (%98) tespit edildi. Hastalık süresi uzun olanlarda orta-ciddi malnutrisyonun tespit edildi. Bu bulgular ışığında Romatoid Artrit hastalarında malnutrisyonun göz ardı edilmemesi ve mümkün olduğunca erken tedavisi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Malnutrisyon, Prognostik Nutrisyonel İndeks, Romatoid Artrit

Tablo 1: Hastaların malnütrisyon düzeylerinin karşılaştırılması

	PNI SKORU		
		Normal-Hafif malnutrisyon	Orta-ciddi malnutrisyon
Hasta Yaşı (yıl)	Ortalama±st sapma	48,7±11,9	54;0±13,5
Cinsiyet	Erkek	5	13
	Kadın	23	62
Hastalık Süresi (ay)	Ortalama±st sapma	11,0±16,9	38,9±61,8 p<0,05*
DAS 28	Remisyon	20	48
	Aktif	7	22
CRP	Ortalama±st sapma	6,0±5,5	11,2±24,6
HAQ	Ortalama±st sapma	0,1±0,2	0,2±0,2

P34

STEVEN JOHNSON SENDROMU : OLGU SUNUMU

Özlem Şahan¹, Oktay Aktepe², Zafer Arık²

1 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Steven-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN), nadir görülen, ancak yüksek mortalite hızına sahip, akut başlangıçlı en sık ilaçlarla tetiklenen şiddetli mukokutanöz reaksiyonlardır. Etyolojide özellikle ilaçlar, çeşitli infeksiyon ajanları, malignite, kollojen doku hastalıkları rol alır. En sık suçlanan ilaçlar antibiyotikler, non-steroid antiinflatuarlar (NSAİİ) ve antikonvülzanlardır. Antibiyotikler arasında sülfonamidler başta olmak üzere, aminopenisilinler, kinolonlar, sefalosporinler, tetrasiklinler ve imidazol grubu antifungaller yer alırken antikonvülzan ilaçlardan fenitoin, lamotrijin, karbamazepin türevi ilaçlar ile görülmüş vakalar mevcuttur. SJS / TEN insidansı, immün yetmezliği olan (AIDS, lenfoma) otoimmün hastalığı olan, malignitesi olan, beyin tümörü nedeniyle radyoterapi ve antikonvülzan tedavi alan hastalarda genel popülasyona göre çok daha yüksektir. Spesifik tedavisi yoktur. Tedavide ilk basamak neden olan ajandan kaçınılması, etken olan ilacın kesilmesi ve destek tedavisinin sağlanmasıdır. Destekleyici bakım; yara bakımı, sıvı ve elektrolit yönetimi, beslenme desteği, sıcaklık yönetimi, ağrı kontrolü ve süper infeksiyonların izlenmesi veya tedavisini içerir. Kortikosteroidler, intravenöz immunglobulinler, immünsüpresif ilaçlar plazmaferez diğer tedavi seçenekleridir. Bu çalışmada ilaç kullanımına bağlı gelişen Steven Johnson Sendromlu olgudan ve tedavi yaklaşımından bahsetmek istedik.

Olgu sunumu

Bilinen koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler olay, kolon Ca (beyin, akciğer, karaciğer ve beyin metastazları) tanıları olan FOLFİRİ tedavisi başlanan ancak genel durumu bozulması üzerine 2 Kür alabilen 68 yaşında erkek hasta genel durum bozukluğu ve ürosepsis gelişmesi üzerine onkoloji yoğun bakıma kabul edildi. Üriner sistem enfeksiyonu seftriakson tedavisi alan hasta, takibinde oksijen ihtiyacında artış, bilinç durumunda bozulma olması nedeniyle entübe edildi.

İzleminde göğüs ön duvarında, koltuk altı ve gluteal bölgesinde eritem ve döküntüler gelişmesi üzerine dermatoloji bölümü tarafından önce miliaria ve alerjik kontakt dermatit tanılarıyla avantajlı başlandı ancak tedaviye yanıtı olmadı. Avuç içleri ve ayak tabanlarında yaygın eritem, kollarda el dorsumlarında ve bacaklarda yer yer birleşme eğiliminde eritemli maküller, gövde önyüzde boyunda ve bilateral göz kapaklarında erozyonlar, scalpde hemorajik krutlu plaklar, dudak mukozasında hemorajik kurutlu plakları oluştu. Lezyonlara soyulmalar eşlik ediyordu. Ayırıcı tanılarımızda SJS-TEN overlap sendromu, Covid infeksiyonuna sekonder SJS benzeri döküntü, kemoterapiye sekonder toksik reaksiyon mevcuttu.

Lezyondan alınan punch biyopsi sonucu; epidermal nekroz, miks inflamasyon, deri, IgA, IgG, C3, IgM birikimi saptanmadı olarak raporlandı. Covid PCR gönderildi. Negatif olarak sonuçlandı. Mukozal tutulum açısından göz hastalıkları bölümü ve üroloji bölümüne danışıldı. Korneada ve göz arkasında lezyon saptanmadı. Ürogenital tutulum saptanmadı.

SJS etyolojisine yönelik hastanın kullandığı ilaçlar gözden geçirildi. Beyin metastazlarına yönelik fenitoin teda-

visi alıyordu. Fenitoin ve seftriakson tedavisi döküntüye sebep olabileceği düşünülerek kesildi. Fenitoin yerine Levetirasetam 2x500 mg başlandı.

Geçirilmiş SVO hikayesi ve kardiyak trombosunun olması nedeni ile İVİG tedavisi uygulanamayacağına karar verildi. Ürosepsis olarak değerlendirilen ve ateşleri devam etmesi üzerine Siklosporin tedavisi başlanılmadı. Enfeksiyon bölüm önerileri alınarak prednol 1x60 mg/gün başlandı. Debridman uygulanmadan ağız bakımının yapıldı, erode alanlara bactroban sürülüp bactigras ile lezyonları kapatıldı. İzleminde hastanın döküntüleri gerileme eğiliminde seyretti.

Sonuç

Steven Johnson Sendromu nadir görülen fakat hayati tehdit eden bir hastalıktır. Günümüzde sık kullandığımız birçok ilaca karşı gelişebileceği ve hızlı tedavi ile mortalitenin azaltılabileceği unutulmamalıdır.



Resim 1.
bilateral göz kapağı tutulumu
skalpte hemorajik kurutlu plaklar



Resim 2.
üst ekstremitelerde maküler lezyonlar

P35

PSÖRIAZİS BENZERİ DÖKÜNTÜ VE LENFADENOPATİSİ OLAN HASTA; YAPBOZUN DİĞER PARÇALARIYLA BİRLEŞTİRELİM

Özlem Şahan¹, Emre Bilgin², Ömer Karadağ²

1 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Giriş

SLE her yaş, cinsiyet ve etnik grupta görülebilen, klinik belirtileri çok değişken olan nedeni bilinmeyen otoimmün karakterli, birçok organ ve sistemi tutan bağ dokusu hastalığıdır. Hastaların %90'ından fazlası doğurganlık çağı kadınlardır. SLE'nin tanısı klinik bulgular ve beraberinde otoantikörleri de içeren laboratuvar testleriyle konulur. Hastalık aktivitesi, organ tutulumları ve derecesine göre başlangıç tedavisi, indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılacak ilaçlar değişkenlik gösterir. Kutanöz hastalık, SLE' de yaygındır; hastaların yaklaşık % 80'i hastalık seyrinin bir noktasında cilt hastalığı geliştirir. Bu olguda LAP ve yaygın döküntülerle başvuran SLE tanısı konulan hastadan bahsedilecektir.

Olgu sunumu

Bilinen hastalığı olmayan 24 yaşında erkek hasta; 39 derece ateş bilateral boyunda, kasıkta, koltuk altında şişlik, saçlı deriden alt ekstremiteye uzanan yaygın döküntülerle kliniğimize başvurdu. Son zamanlarda iştahsızlık ve halsizlik şikayetleri olduğu, 2.5 ay önce başlayan tek taraflı, sonrasında bilateral olan periorbital eritemli lezyonların olduğu, ilerleyen dönemde kaşıntının eşlik ettiği ve ağızda aftöz lezyonların olduğu ve bu şikayetlerle farklı bir merkezde Psöriazis tanısı ile tedavi başlanıldığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; vücutta yaygın eritemli, basmakla solmayan, ciltten kabarık, yer yer birleşme eğiliminde, skuamaların eşlik ettiği lezyonlar mevcuttu. Ağız içinde aftöz lezyonları, fotosensitivitenin de eşlik ettiği malar raşı vardı. Bilateral servikal, aksiller ve inguinal bölgelerinde en büyüğü 2x2 cm boyutlarında çok sayıda yumuşak kıvamlı hareketli ve ağrısız lenfadenopatiler saptandı. Sol ayak dorsalis pedisden nabız alınamadı. Eklemde hareket kısıtlılığı, şişlik, kızarıklık yoktu.

Tam kan sayımında pansitopeni mevcuttu. Periferik yayma nötropeni, trombositopeni ile uyumlu, blast yoktu. TORCH paneli, Hepatit B, Hepatit C, Anti-HIV, EBV IgM, IgG negatif olarak saptandı. Serum C3 ve C4 düzeyleri düşük C3 11,9 mg/dL (79-152 mg/dL), C4 4,93 mg/dL (16-38mg/dL) ANCA; pANCA 1/320 pozitif, ANCA Elisa Lactoferrin pozitif saptandı. Kollajen doku hastalıklarında tanısal değeri olan ANA 1/1000, Anti dsDNA >800 IU/mL (0-100 IU/mL), Anti-Sm 36,8 mL (<20Ru/ mL) pozitif bulundu. Anti kardiolipin antikor IgM negatif, Anti kardiolipin antikor IgG - 21,1 GPL/MI (<12 GPL/mL) pozitif, Beta-2 glikoprotein IgG (<20 RU/ mL) (negatif), Beta-2 glikoprotein IgM (<20 RU/ mL) (negatif) saptandı.

Lenfadenopatileri ve pansitopenisi olan hastanın malignite ekartasyonu için boyun -toraks -abdomen bilgisayarlı tomografilerinde multipl sayıda, çoğunun yuvarlaklık indeksleri artmış lenfadenopatileri mevcuttu. Doppler usg' de anterior tibyal arter distal kesiminden başlayıp dorsalis pedis boyunca devam eden tromboze arteriyel segment saptandı.

Deri biyopsi sonucu; bazal vakuoler dejenerasyon, epidermisin değişken seviyelerdeki diskeratozlar olarak raporlandı.24 saatlik idrar testinde 5.2 gr proteinürisi olması üzerine yapılan böbrek biyopsi sonucu:Fokal lupus nefriti, aktif lezyonlar (Class III ISN/RPS, 2018). Yaygın wire-loop lezyonlar ve intrakapiller hyalen psödotozom-büsler, minimal tübülointerstisyel ve vasküler değişiklikler olarak raporlandı.

Klinik labaratuvar biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde SLE tanısı konuldu. Tedavide 2x200mg hidroklorokin, 32 mg prednol,antikoagölan ajan başlandı. Alerji gelişmesi nedeniyle hidroklorokin ve prednol kesildi, 3 gün Pulse steroid uygulandı. Akabinde 2x500 mg Mikofenolat mofetil,48 mg prednol başlandı .Prednol doz azaltımı yapılarak kesilmesi hedeflendi.

Sonuç

Herhangi bir semptom veya bulgu ile başvuran hastanın ayırıcı tanısında sistemlerin gözden geçirilmesi, fizik muayene sonra istenecek tetkiklerle tanıya ulaşma süreci; yapbozun parçalarını birleştirmeye benzemektedir.

LAP, birçok hastalığın bir bulgusu olabilir. SLE’de bunlardan birisidir.

SLE, psöriazis benzeri döküntülerle karşımıza çıkabilir.



P36

MULTİPLE ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 1: BİR OLGU SUNUMU

Polat Ercan¹, Süleyman Nahit Şendur², Burçin Gönül İremli², Melike Mut³, Ulaş Kumbasar⁴,
Rıza Doğan⁴, Erhan Hamaloğlu⁵, Sevgen Önder⁶, Aytekin Akyol⁶, Figen Söylemezoğlu⁶,
Bilge Volkan Salancı⁷, Mustafa Özmen⁸, Tomris Erbaş²

1 Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı,

3 Nöroşirürji Anabilim Dalı

4 Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

5 Genel Cerrahi Anabilim Dalı

6 Patoloji Anabilim Dalı

7 Nükleer Tıp Anabilim Dalı

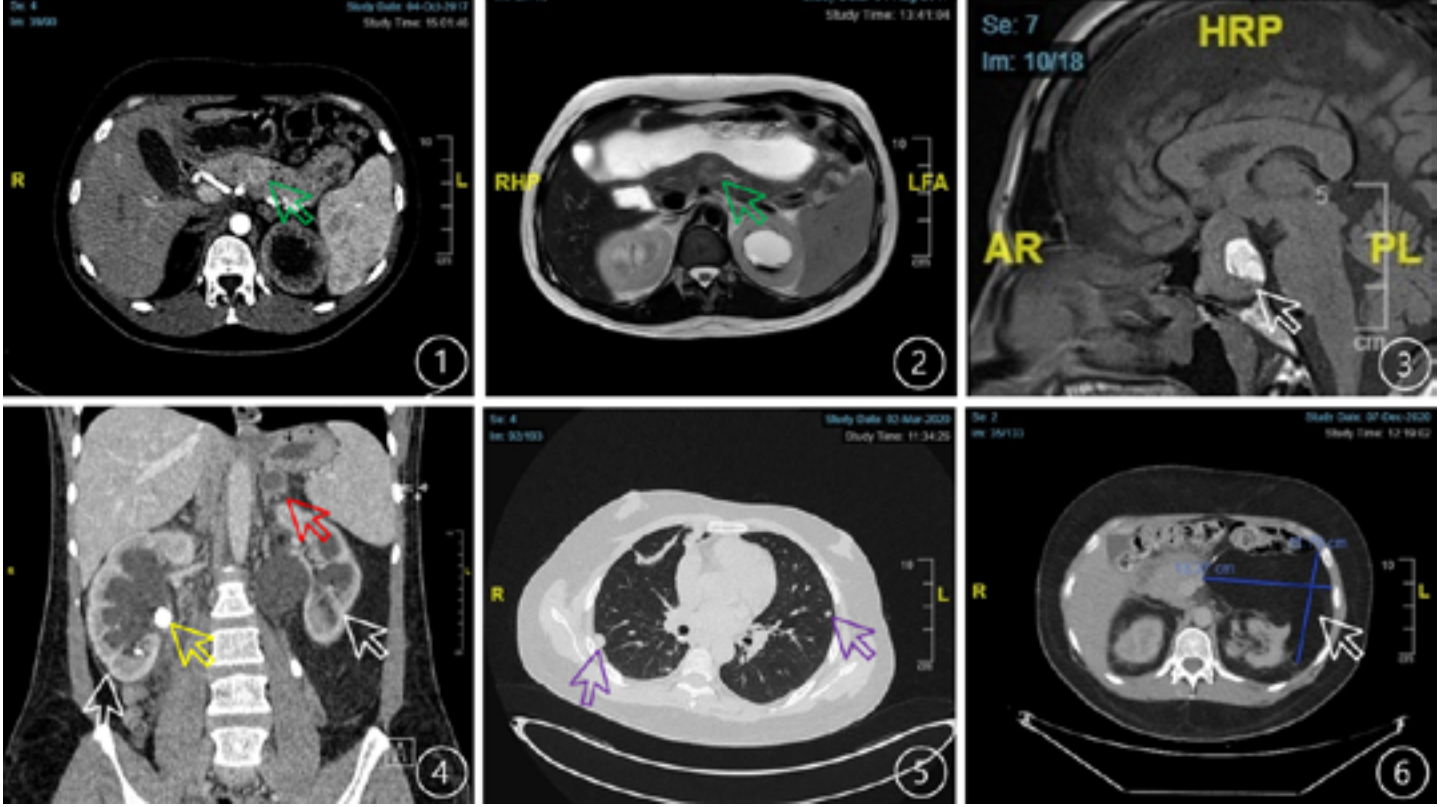
8 Radyoloji Anabilim Dalı⁸

Özet:

Multiple endokrin neoplazi Tip 1 sendromu (MEN1) nadir görülen, *MEN1* adlı genin mutasyonlarından kaynaklanan ve otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Hastalık pituiter, paratiroid ve duodenopankreatik nöroendokrin tümör (NET) triadı ile tanımlanır. Duodenopankreatik NET olarak en sık nonfonksiyonel neoplaziler görülür; bunu gastrinoma ve insulinoma takip eder. Tümörlere yönelik cerrahi eksizyon ağırlıklıdır ve cerrahiye uygun olmayan hastalar için medikal ve radyonüklit tedaviler önerilmektedir. Özgeçmişinde nefrolitiazisi bulunan otuz dokuz yaşındaki erkek hasta, üç yıl önce, halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı ve ciltte çok sayıda kabarıklık lezyonları şikayeti ile araştırılırken saptanan pankreas kitlesi sebebiyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurdu. Eşlik eden hiperparatiroidizm, akromegali ve hipopituitarizm bulguları olması üzerine hastada MEN1 düşünüldü. Görüntüleme yöntemleri ile paratiroid glandında, hipofiz glandında, pankreasta ve sol adrenal glandında lezyon, sol renal lojun anteriorunda liposarkom, bilateral nefrolitiazis ve hidronefroz tespit edildi. Hastaya aynı seansta distal subtotal pankreatektomi, splenektomi, sağ iki paratiroidektomi, tiroid sağ lobektomi ve servikal timektomi yapıldı. Patolojik değerlendirmede paratiroid glandları hiperplazik olarak, pankreastaki kitle ise grade 2 NET olarak saptandı, bu bulgular ışığında hastada MEN1 tanısı kesinleşti. Paratiroid cerrahisi sonrasında primer hiperparatiroidizm sebat etti, eksize edilmeyen diğer iki paratiroid glandın da hiperplazik olabileceği düşünüldü. Takipleri devam eden hastaya bir yıl sonra yapılan Ga-68 DOTATATE PET-BT görüntülemesinde, hipofiz, sağ akciğer ve sol adrenal glandda tutulum tespit edildi. Total timektomi ve sağ akciğer alt lobektomi uygulandı. Patolojik incelemeler sonucunda timusta orta dereceli NET, akciğerde düşük dereceli NET tespit edildi. Hipofiz glandında tanımlanan lezyona 2019 yılında transsfenoidal operasyon uygulandı, patolojik değerlendirme yüksek mitoz gösteren NET olarak yorumlandı; GH, PRL, FSH, TSH, LH, ACTH ile boyamaları negatif olarak bulundu. Pankreas cerrahisi sonrası IGF-1 düzeylerinde drastik düşüş olması, pituiter ve pankreatik NET'lerin GH negatif boyanması, pankreatik NET'in GHRH salgılayarak akromegalik bulgulara yol açtığını düşündürdü. Bir sene sonra, dispne yakınması ile başvuran hastaya toraks BT çekildiğinde her iki akciğerde ve plevrada metastaz ile uyumlu nodüller tespit edildi. Nodülden alınan biyopsi iyi diferansiyel NET olarak raporlandı. Metastatik NET ol-

duğu düşünölen hastaya ek bir cerrahi girişim uygulanmadı. NET açısından radyonöklit tedavi, sistemik konvansiyonel kemoterapi, sistemik hedef tedaviler ve somatostatin reseptör ligand tedavilerinin alternatif seçenekler olabileceği düşünöldü. Takip altındaki hastanın güncel Ga-68 DOTATATE PET-BT görüntöleme sonucuna göre tedavisinin planlanmasına karar verildi.

Şekil – Görüntöleme tetkikleri



- 1 – Pankreas protokollü BT’de arterial fazla kontrastlanan pankreatik lezyon (yeşil ok)
- 2 – Abdomen MRG’de görölen pankreatik lezyon (yeşil ok)
- 3 – İçinde kanama odakları bulunan pituiter lezyon (beyaz ok)
- 4 – Bilateral hidronefroz (beyaz ok), nefrolitiazis (sarı ok) ve sol adrenalde kistik nodöl (kırmızı ok)
- 5 – Metastatik akciğer ve plevra nodölleri (mor ok)
- 6 – Sol renal loj anteriorunda, retroperitoneal, lipid dansitesinde, liposarkomu andıran lezyon (beyaz ok)

P37

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTASINDA EVEROLIMUS VE/VEYA NIVOLUMAB İLİŞKİLİ CMV KOLİTİ

Rashad Ismayilov¹, Oktay Halit Aktepe², Könül Sardarova¹, Can Berk Leblebici³, Mustafa Erman²

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

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Giriş: Everolimus meme kanseri, bazı nöroendokrin tümörler ve renal hücreli karsinom tedavisinde oral olarak kullanılan mTOR inhibitörüdür. İlacın yaygın görülen yan etkileri arasında stomatit, döküntü, halsizlik, hiperlipidemi ve hiperglisemi yer almaktadır (1). Everolimus ilişkili CMV enfeksiyonları oldukça nadir görülmekte olup, literatürde sayılı vaka sunumları ile kısıtlıdır (2). Bu çalışmada biz, everolimus kullanımı sonrası CMV koliti gelişen RHK olgusu sunduk ve olası nedenleri tartıştık.

Olgu sunumu: Bilinen RHK (kromofob subtip, pT3aN1) tanılı, sağ nefrektomize, 6 aydır pazopanib tedavisi almakta olan hastaya progresif akciğer metastazları nedeniyle nivolumab (260 mg/2hft) başlandı. Altı doz nivolumab sonrası hastanın akciğer lezyonlarında anlamlı boyut artışı gözlemlendi. Devamında antineoplastik tedavi everolimus 10mg/gün'e değiştirildi. Ancak bu tedavinin 24. gününde hastada şiddetli karın ağrısı, ishal (16/gün) ve hematokezya gelişti. Gaita incelemesinde viral veya bakteriyel etyoloji saptanmadı. Üst GİS endoskopisi normal izlenen hastanın kolonoskopisinde rektumdan çekuma kadar tüm kolon mukozası hiperemik, konjestif ve eritemli izlendi. Kolonoskopik biyopsi sonucunda CMV koliti tanısı konuldu (şekil 1). Takiben everolimus durdurularak gansiklovir 5mg/kg BID başlanan hastada antibiyoterapinin 15. gününde ishal sayısında azalma (3/gün) gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Post-transplant hastalarda da yaygın şekilde kullanılan everolimusla CMV enfeksiyonu ilişkisi çokça araştırmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda ilacın CMV DNA replikasyonunu baskıladığı, virüsün yayılımını engellediği gösterilmiştir (3). Bunun aksine, literatürde everolimusla CMV enfeksiyonunu ilişkilendiren az sayıda vaka sunumları da bulunmaktadır (4).

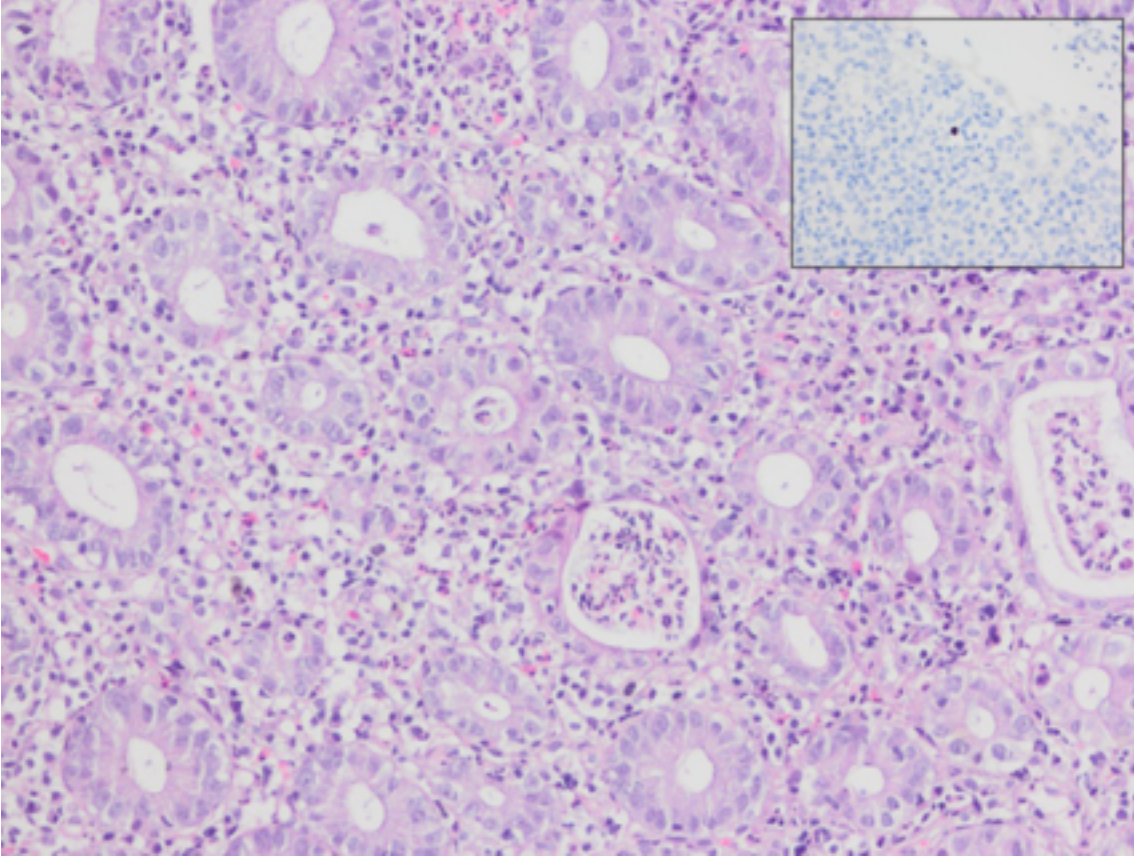
İmmün kolit nivolumab gibi checkpoint inhibitörlerinin bilinen yan etkisidir ve tedavi başlangıcından 1-32 hafta sonra ortaya çıkabilir (5). Bununla birlikte son zamanlarda literatürde artan sayıda nivolumaba bağlı CMV koliti vakaları sunulmaktadır (6). Ancak virüs reaktivasyonunun kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak, ilaçların yan etkilerinin iyi bilinmesi tedavideki gecikmeleri ve istenmeyen sonuçları önlemek adına oldukça önemlidir. Everolimus ve/veya nivolumab kullanan hastalarda ishal durumunda CMV koliti akla getirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirus, Kolit, Everolimus, Nivolumab, Renal hücreli karsinom.

Kaynaklar:

1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Lancet 2008; 372:449–56.
2. Tan L, Sato N, Shiraki A, et al. Antiviral Res 2019; 162:30–8.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol 2019; 30:706–20.
4. Havenith SHC, Yong S La, Van et al. Transplantation 2013; 95:184–91.
5. Yang JR, Shao YC. Breast Cancer 2019; 3–6.
6. Prioux-Klotz C, Dior M, Damotte D, et al. Target Oncol 2017; 12:301–8.

Şekiller



Şekil 1. Kolon mukozası. Nötrofilden zengin kronik aktif inflamasyon ve lamina propriada kript apseleri. Eklemede CMV inklüzyonlarının immunhistokimyasal boyanması görülmektedir.

P38

ATİPİK ANTI-GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN GLOMERÜLONEFRİTİ TANILI HASTADA PULMONER TROMBOEMBOLİYİ TAKLİT EDEN NOCARDİA ABCESSUS NEDENLİ PULMONER NOKARDİYOZİS

Rashad Ismayilov¹, Neslihan Koray¹, Neşe İnal², Gülçin Telli Dizman³,
Gülşen Hazırolan², Mine Durusu Tanrıöver¹, Murat Akova³

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

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

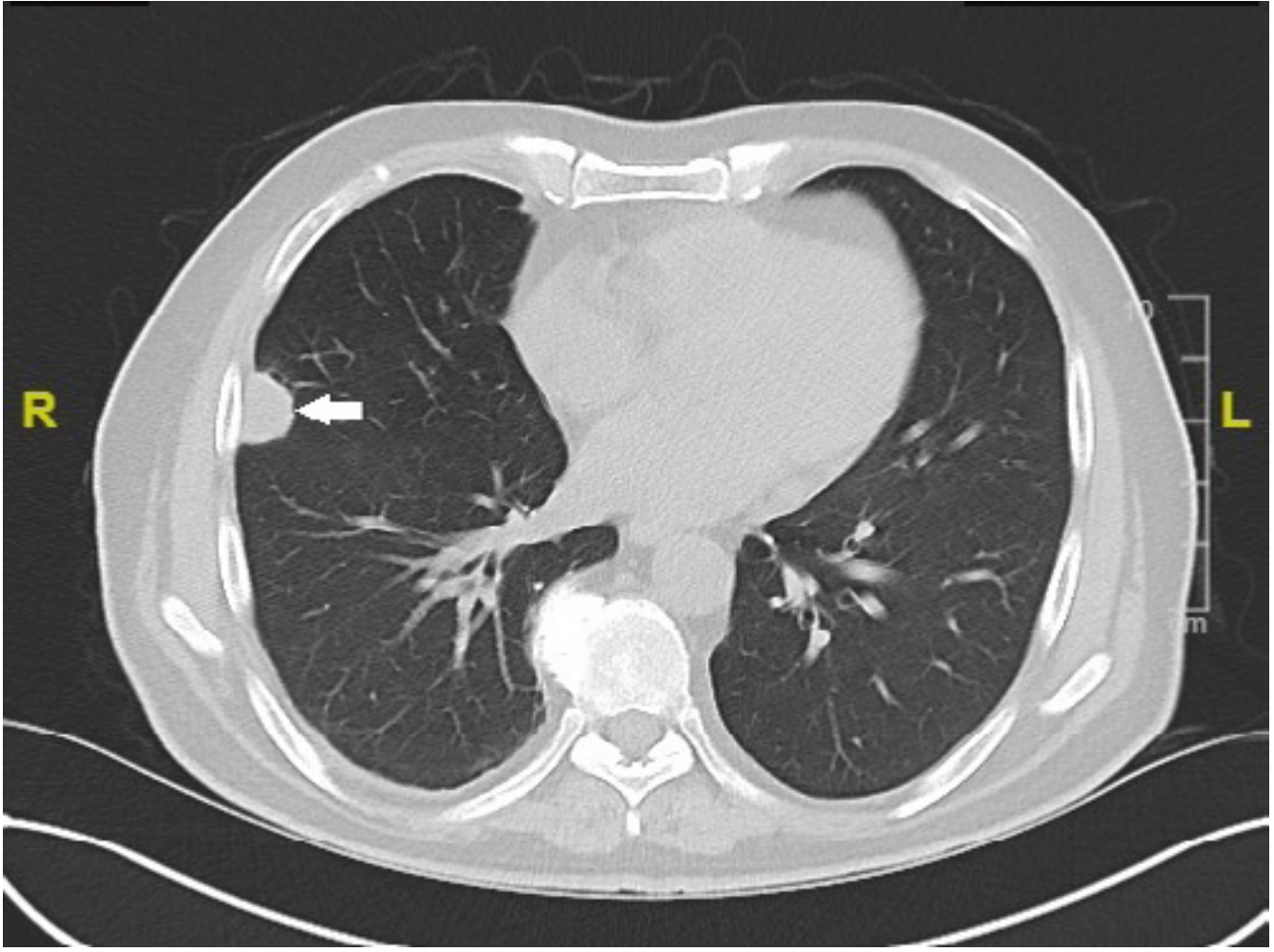
3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Giriş: Nocardia cinsi gram pozitif, aerobik bakteriler olup Actinomycetales ailesine dahildirler (1). Güncel olarak bu cinse ait 111 tür tanımlanmıştır (2). Bunlardan biri olan Nocardia abscessus ilk kez 2000 yılında Yassin ve ark. tarafından ortaya konulmuştur (3). Nocardia türleri sıklıkla inhalasyonla bulaşarak fırsatçı infeksiyonlara neden olurlar. En sık tutulum yeri akciğerler olmakla beraber, santral sinir sistemi yayılımı da yaparak oldukça mortal seyredebilmektedirler (4).

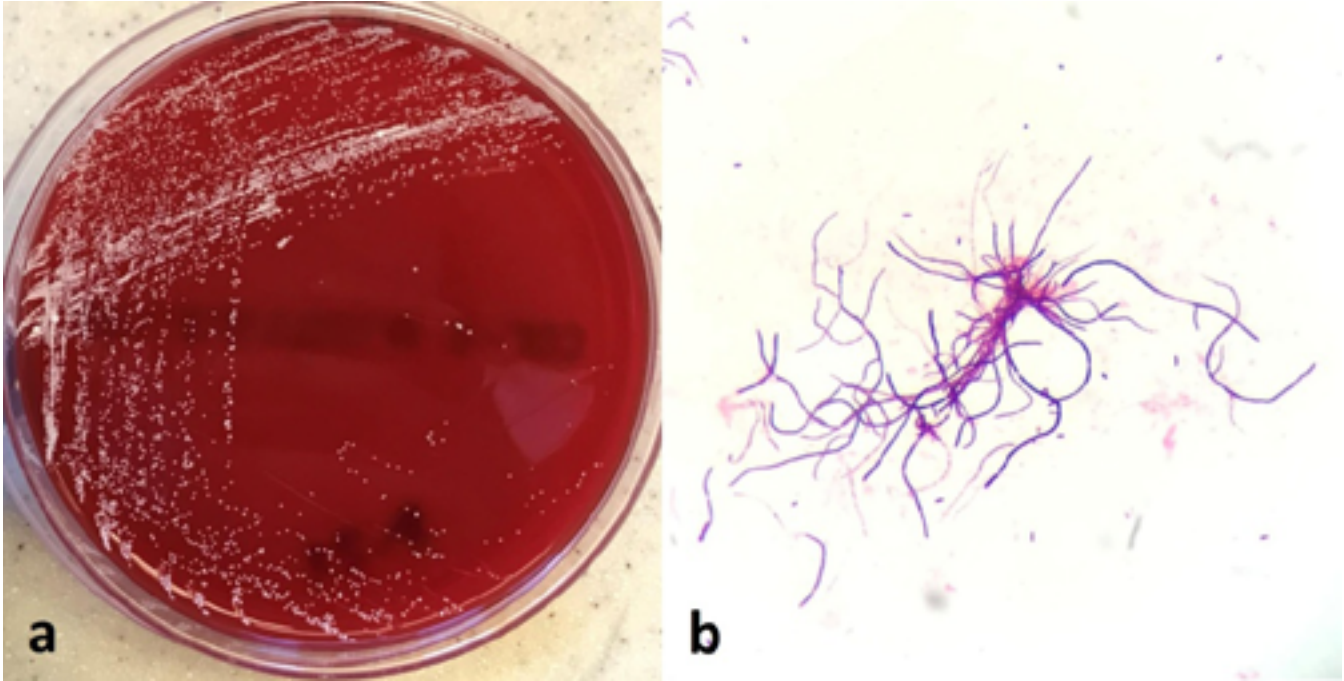
Olgu sunumu: Bilnen yeni tanı atipik anti-GBM hastalığı nedeniyle immunsupresif tedavi altında izlenmekte olan 54 yaşında erkek hasta akut plöritik sağ yan ağrısı ile başvurdu. Fizik muayenede sağ hemitoraks ekspanzyonunda azalma ve plevral frotman saptandı. Hastaya çekilen toraks BT`de sağ akciğer orta lob lateral segmentinde ön planda segmenter PTE düşündürülen 17x19 mm yumuşak doku lezyonu görüldü (şekil 1). Kreatinin yüksekliği (5.09) nedeniyle BT anjiyografi çekilemeyen hastanın yapılan V/P sintigrafisi ve Doppler USG`sinde DVT/PTE lehine bulgu saptanmadı. Kesin tanı için hastaya BT eşliğinde iğne biyopsisi yapılması kararı alındı ve alınan aspirasyon materyalinin aerob kültüründe Nocardia abscessus üremesi saptandı (şekil 2). Devamında 7,5 mg/kg/g TMP-SMX tedavisi başlanan hastada takipte klinik ve radyolojik iyileşme gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Pulmoner nokardiyozis sıklıkla nonspesifik semptomlarla prezente olup, oldukça değişken radyolojik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bu durum tanı ve tedavide esas gecikme sebebidir (3). Yapılan çalışmalarda semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortalama 30 ile 42 gün arasında olduğu gösterilmiştir (4). Sunduğumuz vakada bahsedilen süre 10 gün olup, olgunun klinik ve radyolojik olarak PTE`yi taklit etmesi en büyük tanısal problem oluşturmuştur. Böyle ki, klinisyenler özellikle immunsupresif hastalarda, infeksiyon kuşkulu akciğer tutulumlarında nokardiyozisi akılda bulundurmalarıdır. Uygun hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi ve invaziv tanısal metodların erken kullanımı faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Nocardia abscessus, pulmoner nokardiyozis, fırsatçı infeksiyon, anti-GBM.



Şekil 1. Toraks BT. Sağ akciğer orta lob lateral segmentinde ön planda segmenter PTE düşündürdüren 17x19 mm yumuşak doku lezyonu.



Şekil 2. a) Columbia %5 agarda *Nocardia abscessus* koloni morfolojisi. b) İzole edilen koloninin gram boyamalı preparatı (Gram boyama $\times 1,000$).

Kaynaklar:

1. Muñoz J, Mirels B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. *J Med Microbol.*2007;56(4):545–50.
2. Parte AC, Sardà Carbasse J, Meer-Kolthoff JP, Remer LC, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Int J Syst Evol Microbol.* 2020;0–5.
3. Yassin AF, Raney FA, Mendrock U, Brzezinka H, Schaal KP. *Nocardia abscessus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbol.* 2000;50:1487–93.
4. Wilson JW. Nocardiosis: Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:403–7.

P39

CDK 4/6 İNHİBİTÖRÜNE ÇOK İYİ YANIT VEREN CİLT METASTAZI OLGUSU

Rıdvan Fevzi Değirmenciler¹, Burak Yasin Aktaş², Sercan Aksoy²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Hormon reseptörü pozitif meme kanserinde siklin-D aşırı ekspresyonu yaygındır ve bu da G1-S kontrol noktasını ideal bir terapötik hedef haline getirir. CDK4/6 inhibitörleri, bu kontrol noktasından ilerlemeyi engelleyerek hücre döngüsünün arrestine neden olur. Şu an ribosiklib, palbosiklib ve abemasiklib olmak üzere klinik kullanımda üç CDK 4/6 inhibitörü bulunmaktadır.

Olgu Sunumu

61 yaşında kadın hasta, 2004 yılında sol memede elen kitle nedeniyle değerlendirilmiş ve meme kanseri tanısı almıştı. Hasta modifiye radikal mastektomi cerrahisinin ardından adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve beş yıl boyunca hormonoterapi kullanmıştı. Hasta 2013 yılında bu kez sağ meme kanseri tanısı almış ancak patoloji sonucu ile tekrar hastaneye başvurmamıştı.

Hasta 2017 yılında kolda ve göğüs ön duvarında ciltte akıntılı yara ve nefes darlığı ile Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne başvurdu. Hastanın başvuru anında Hb 3,8 g/dL, CA 125 düzeyi 491,5 U/mL (0-35), CA 15-3 düzeyi 178,8 U/mL (0-31,3), CEA 17,4 ng/mL (0-7) görülmüştü. Cilt biyopsisi, meme karsinomu metastazı olarak yorumlanmıştı ve HR pozitif, HER2 negatif, Ki67 indeksi %40 saptanmıştı. Aynı zamanda Toraks BT görüntülemesinde; sağ göğüs ön duvarında 5 cm kalınlığında kitle, sağda ön-arka kalınlığı 5 cm olan plevral effüzyon ve sağ parakardiyak alanda 3 cm çapında lobüle kitle ve yaygın kemik metastazları görülmüştü.

Hastaya bu bulguların ardından metastatik meme kanseri için paklitaksel ve zoledronik asit tedavileri başlandı. Nisan 2019'da hastaya tümör progresyonu nedeniyle kapesitabin tedavisi başlandı. Hasta Şubat-Haziran 2020 arasında ampiyem nedeniyle meme kanserine yönelik tedavisini alamadı.

Temmuz 2020'de HR+ meme kanseri nedeniyle ikinci basamak hormonoterapi olarak fulvestrant ve ribosiklib tedavileri başlandı. Ocak 2021 kontrolünde ağrıların ve cilt lezyonlarının belirgin olarak azaldığı, günlük yaşam aktivitelerinin arttığı görüldü (Şekil 1).

Sonuç

CDK4/6 inhibitörü ve endokrin tedavi kombinasyonunun sadece endokrin tedavi ile karşılaştırıldığı MONALESA, MONARCH ve PALOMA çalışmalarında hem ilk hem de ikinci basamakta kombinasyon tedavisi lehine genel sağ kalım verisi elde edilmiştir.²⁻⁴

Hastamızda, bir CDK 4/6 inhibitörü olan ribosiklib ve hormonoterapi kombinasyon tedavisinin ardından klinik

belirgin yanıt alındı. NCCN tarafından rekürren veya metastatik hastalık halinde ön planda tercih edilmesi önerilen, hormonoterapi ve CDK 4/6 inhibitörü kombinasyonuna, ülkemizde daha kolay erişim olması halinde benzer iyi yanıtların artabileceğini düşünüyoruz.



A

B

Şekil 1. Cilt metastazının ribosiklib tedavisine yanıtı, A) tedavi öncesi, B) tedavi sonrası.

Kaynaklar:

1. Slamon, D. J., ve ark. (2019). “Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer.” 382(6): 514-524, doi:10.1056/NEJMoa1911149 (2019).
2. Sledge, G. W., Jr, ve ark. (2020). “The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial.” JAMA Oncology 6(1): 116-124.
3. Finn, R. S., ve ark. (2016). “Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18.” Breast Cancer Res 18(1): 67.

P40

**NADİR VE YETİM HASTALIK; AKUT İNTERMİTANT
PORFİRİ****Selin Tekin Süner¹, Murat Özdede²**¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı

Giriş: Porfiriler hem biyosentez yolağında ortaya çıkan enzim defektleri sonucunda ara metabolitlerin birikmesi ile meydana gelen oldukça nadir bir hastalık grubudur. Olgumuzda nadir görülen ancak genellikle tanısı atlanan porfiri hastalık grubunun yine nadir görülmekle birlikte nörolojik ve gastroenterolojik olguları taklit edebilen ‘akut intermitant porfiri’ tablosundan bahsetmeyi ve bu tip hasta grubunda ayırıcı tanıda porfirilerin akılda tutulmasının önemini vurgulamayı amaçladık.

Olgu Sunumu: 29 yaşında kadın hasta bilinen hastalığı yokken 2 yıl önce gebelik terminasyonu (24. haftada intrauterin fetal kayıp) sonrası dönemde başlayan karın ağrısı ve kabızlık tablosuyla dış merkezde iki kez volvulus nedeniyle opere edilmiş. Postop dönemde uykusuzluk, huzursuzluk, yaygın vücut ağrısı, sağ kolunda güç kaybı şikayetleriyle dış merkezde nöroloji bölümünce değerlendirilmiş ve EMG çalışması akut aksonal polinöropati ile uyumlu bulunmuş ve hastaya Guillan Barre Sendromu (GBS) ön tanısıyla IVIG tedavisi başlanmıştır. IVIG tedavisi altında solunum disfonksiyonu gelişmesi üzerine entübe edilmiş, kuadruplejik olarak 70 gün yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve sonrasında IVIG tedavisi kesilmiştir. Sonrasındaki bir yıllık süreçte işlevsel kapasitesini büyük ölçüde geri kazanmış ve volvulus nedeniyle açılan geçici kolostomisi kapatılmış. Kolostomi kapatılma operasyonundan sonra letarji, insomnia, kabızlık ile birlikte jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi üzerine tekrar GBS düşünülerek 0.4mg/kg/gün dozundan IVIG tedavisi tekrar başlanmıştır. Hasta IVIG tedavisinden fayda görmemesi üzerine ileri bir merkeze sevk edilmiştir. Hastamız Hacettepe Üniversitesi Genel Dahiliye Polikliniğine idrarda artmış protoporfirin seviyesi sonucu ile başvurdu. Öyküsü detaylandırıldığında hastane yatışlarında kırmızı renkli idrar yapma hikayesi olduğu, fotosensitivite veya cilt lezyonu olmadığı anlaşıldı. Aile öyküsünde bir amcasının 30 yaşında benzer şikayetler ile araştırıldığını ancak karaciğer yetmezliği, ateş ve solunum yetmezliği gelişerek vefat ettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde ellerde nöropatiye ikincil kas atrofisi olduğu, nörolojik muayenesinde düşük ayak ve stopaj yürüyüş olduğu, kas gücünün ve duyu muayenesinin normal olduğu görüldü. Psödo-Guillan Barre Sendromu ve akut batın öyküsü olması ve idrarda protoporfirinlerin çok yüksek olması sebebiyle tam kan, plazma ve gayta örneklerinden porfiri tetkikleri dış merkez laboratuvarına gönderildi. Hastanın idrarı güneşte bekletildi ve karardığı görüldü. İdrar tetkiklerinde; porfobilinojen++, Delta Aminolevülinik Asit seviyesi 44,9, Total Porfirin 208 olarak kaydedildi. Gayta total porfirin düzeyi düşük, plazma total porfirin düzeyi ise ılımlı yüksek olarak görüldü. İdrar porfirin fraksiyon analizine göre koproporfirin-III fraksiyonları artis göstermekteydi. HMBS gen taraması gönderildi ve otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyona rastlandı ve hastaya akut intermitant porfiri tanısı konuldu. Hastaya ve ailesine genetik danışmanlık verildi aile bireylerine genetik tarama önerildi. Akut atakları tetikleyebilecek durumlar ve ilaçlar hakkında bilgi verildi, akut atakta yapılması gerekenler ve akut atak esnasında kullanılmak üzere hematin preparatı reçete edildi.

Sonuç: Akut intermitant porfiri en sık görülen akut porfiridir. Ataklar hipokalorik durumlar, ilaçlar, cerrahi, ge-

belik gibi durumlarla tetiklenebilir. Karın ağrısı, kabızlık, yaygın vücut ağrısı, kas gücü kaybı, konvülziyon, periferik nöropati tablosuyla prezente olabilir.

Polinöropati sıklıkla GBS ile karıştırılır. Olgumuzda tekrarlayan karın ağrısı atakları ve nörolojik bulguları olan hastalarda porfiri tanısının akılda tutulmasının ölümcül komplikasyonların önüne geçebilmek ve genetik danışmanlık verilerek aile bireylerinin taranmasını sağlamak açısından önemini vurgulamayı amaçladık.

P41

ANAMNEZDEN TANIYA: FAKTÖR 5 LEİDEN HOMOZİGOT MUTASYONLU PORTAL VEN TROMBOZU OLGUSU

Sümeyye Nur Satın¹, Burcu Çelik Eroğlu¹, Gülay Sain Güven²

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı

Özet:

Portal ven trombozu klinik pratikte karın ağrısı ile başvuran ve karaciğer sirozu olmayan olgularda nadiren tespit edilen bir patolojidir. Genel insidansı %0.05-0.5 arasında değişmektedir (1). Bu olgu sunumunda sağ yan ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvuran bir hastada saptanan portal ven trombozu ve anamnezi derinleştirmekle tespit edilen homozigot Faktör 5 Leiden mutasyonunu sunarak; portal ven trombozu etiyojisi, tanı ve tedavi yaklaşımı ile anamnezin derinleştirilmesinin tanı ve tedavide ne kadar etkin bir rolü olduğuna dikkatleri çekmeyi hedefledik.

Olgu:

49 yaşında erkek hasta; sağ yan ağrısı, bulantı ve yemeklerden sonra yediklerini içerir tarzda kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet saptanan hastaya çekilen Abdomen BT’de SMV ve dallarından portal vene buradan da intrahepatik portal dallara uzanan yaygın trombüs saptandı. Portal ven trombozu (PVT) tanısı konulan hasta, etiyojisi araştırılması ve tedavi planı için servise yatırıldı.

Hastanın romatolojik sorgulamasında pozitif bulgu saptanmadı. Antikoagülasyon kontrendikasyonu bulunmayan hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. İzleminde sağ üst kadranda hassasiyet tarifleyen fizik muayenesinde defans ve rebound saptanan hastaya akut patolojilerin ekartasyonu ve trombüsün uzanımını değerlendirmek için Abdominopelvik BTA çekildi. Sonucunda portal ven, splenik ven ve SMV’de lümeni tam tıkayan trombüs ile venöz mezenterik iskemiyle uyumlu bulgular saptandı. Hastanın kliniğinin düzelmesi nedeniyle akut invaziv girişim düşünülmedi.

Hastanın geçirilmiş MI öyküsü bulunması ve eski tetkiklerinde kronik DVT ile uyumlu görünüm saptanması nedeniyle anamnezi derinleştirildi. Anne ve babası arasında akrabalık olmayan hastanın 1. derece akrabalarında kronik DVT öyküleri saptandı. Kız kardeşi ve annesinde heterozigot Faktör 5 Leiden, heterozigot protrombin 20210 mutasyonu saptandığı, kız kardeşinin kronik DVT tedavisi için ilaç kullandığı öğrenildi.

Hastanın romatolojik ve koagülasyon markerlarından JAK-2 mutasyonu (-), ENA(-), ANA(-), Lupus Antikoagülanı(-), Anti-kardiyolipin(-), B2 mikroglobulin(-), HLAB51(-), Protein C, S ve Antitrombin III düzeyleri normal aralıktaydı. Malignite taraması için Boyun ve Toraks BT çekildi, Toraks BT’de bilateral hiler LAP saptanan hastadan Endobronşiyal USG ile biyopsi alındı, patolojik incelemesinde malignite bulgusu saptanmadı. Transözofageal Ekokardiyografisinde intrakardiyak trombüs saptanmadı. Endoskopi ve kolonoskopisinde Pangastrit dışında patoloji saptanmadı, alınan biyopsilerin patolojik incelemesinde malignite bulgusu saptanmadı. Trombofil panelinde Faktör 5 Leiden Homozigot, MTHFR C677T ve A298C Heterozigot mutasyonları bulunan hastanın

PVT kliniğinin kalıtsal trombofili sonucunda olduğuna karar verilerek uygun antikoagülasyon tedavisi planlandı.



Şekil 1.

Tartışma:

PVT, sirozlu olmayan hastalarda nadir bir patolojidir. Hastalar bazen asemptomatik olup, trombüs insidental olarak saptanabileceği gibi; ateş, karın ağrısı veya dispeptik yakınmalarla başvurabilmektedir (2). PVT'ye yaklaşım algoritmasında en önemli basamak sürecin akut veya kronik olduğunun belirlenmesidir. Kronik PVT kliniği genellikle kronik portal hipertansiyona sekonder durumların varlığıyla [splenomegali, venöz kollateraller, GİS kanama, portal biliyopati] akut PVT kliniğinden ayrılır. PVT'de klinik prezentasyon ve prognoz trombüsün yaygınlığı ve oluşum hızına bağlıdır. Tanıda Doppler USG, BT, BT Anjiyografi, MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır (2).

Görüntülemeyle tanının kesinleştirildiği durumlarda etiyolojinin aydınlatılması gerekir. Hastaların yaklaşık %30'unda lokal (siroz, malignite, inflamasyon, travma vs.), %70'inde sistemik bir risk faktörü (kalıtsal veya edinilmiş hiperkoagülopatiler) mevcuttur (3). Faktör 5 Leiden mutasyonu ise sistemik risk faktörleri mevcut olan vakaların %6-32'sinde tespit edilmiştir (3). Lokal risk faktörü bulunmayan hastalarda ayrıntılı öykü ve tanı testleriyle yaklaşım güçlendirilmelidir.

Akut PVT tedavisi altta yatan nedenin tedavisi ve antikoagülasyondur. Ancak altta yatan kalıcı trombotik risk faktörü bulunan kişilerde tedavi süresi uzatılır. Kronik PVT tedavisi ise portal hipertansiyonun ve komplikasyonlarının tedavisini, rekanalizasyon için gerekli görülen vakalarda invaziv yaklaşımları içerir.

Sonuç:

PVT nadir görülen bir patolojidir ancak erken tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Akut karın başvurularında ayırıcı tanıda yer almalıdır. Etiyolojisinde lokal risk faktörleri yoksa ayrıntılı öykü ve tanı testleriyle vakaya yaklaşım güçlendirilmelidir. Kalıtsal trombofililer PVT vakalarında önemsiz olmayan sıklıkta saptanmaktadır. Bu vakada hastanın öyküsü derinleştirildiğinde kuvvetli bir hiperkoagülopati aile öyküsünün tespit edilmesi, altta yatan nedenin kalıtsal trombofili olabileceğini düşündürmüştür. Bu açıdan değerlendirildiğinde ayrıntılı anamnezin klinik yaklaşımdaki etkin rolü ve yönlendirici gücü bir kez daha anlaşılmaktadır.

Kaynaklar:

1. Cotter TG. , Pillai AA. Consult for portal vein thrombosis, *Clinical Liver Disease*,2019; 14:2
2. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1582-1599.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.265
3. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-1764

P42

NADİR BİR BİRLİKTELİK; PULMONER BRUSELLOZ

Yağmur Tahılhoğlu¹, Abdul Rasheed Bahar², Oğuz Abdullah Uyaroğlu¹, Ahmet Çağkan İnkaya³

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş

Dünyada en yaygın zoonotik hastalıklardan biri olan bruselloz ülkemizde nedeni bilinmeyen ateşin önemli nedenlerindedir. Bu olgu sunumunda bruselloza bir vaka üzerinden genel bir bakış sağlanması ve brusellozda nadir görülen akciğer tutulumunun vurgulanması amaçlanmaktadır.

Olgu Sunumu

Bilinen hastalığı olmayan, hayvancılıkla uğraşan 45 yaşında erkek bir aydır olan halsizlik, iştahsızlık, üşüme, tireme, bel ağrısı ve ayakta döküntü şikayetleri ile başvurdu. 3 ayda 15-20 kilo kaybettiği ve ara ara ateşi ve gece terlemesi olduğu öğrenildi. Nefes darlığı, öksürük, geçirilmiş tüberküloz öyküsü yoktu. Romatolojik sorgulamasında özellik bulunmuyordu. Gastrointestinal/genitoüriner sistem malignitesini düşündürecek semptom tarifilemedi. Kendi hayvanlarının süt ürünlerini çiğ olarak tükettiği ve 20 yıl önce bruselloz geçirdiği öğrenildi. Normokrom normositer anemisi mevcuttu. AST, ALT, ALP, GGT, akut faz reaktanları yüksekti. Bir ay önce *Brucella* standart tüp agglütinasyon (STA) testi negatifti. Tekrarlanan *Brucella* STA 1/1280 pozitif bulundu. Kan ve kemik iliği kültürleri alındı. Toraks BT'sinde sağ akciğer alt lobda malign/benign ayrımı yapılamayan şüpheli nekrotik lezyon, sağ akciğer orta ve alt lobda, sol akciğer alt lobda parankimal, perifissürel yerleşimli multiple nodüller saptandı. Abdomen BT'de hepatosplenomegali, paraaortik 1 cm lenf nodları mevcuttu. Nörobruselloz değerlendirilmesi amacıyla beyin manyetik rezonans (MR) çekildi. Sağ frontal subkortikal beyaz cevherde birkaç milimetrik nonspesifik T2 hiperintens odak. Sağ 5. kraniyal sinir sisternal segmentinde sola göre hafif asimetric kontrast tutulumu saptandı. Tüm spinal MR tetkiki yapıldı. T10, L2-5 vertebra korpuslarının anterior köşelerindeki aktif inflamatuvar lezyonlar ("köşe inflamatuvar lezyonları") en belirgin L3'te, bu düzeyde L2-3 diskinin anulus fibrozusunun sağ anterolateralini de tutuyor; bunlar brusella spondiliti için karakteristik değil ve aksiyel spondiloartritle birlikte olabilir. İzleminde 15 günlük süreçte akciğer grafisinde; sağdaki lezyonun gerilediği, solda yeni infiltrasyon görüldü. Rifampisin ve doksisisiklin başlandı. Kan ve kemik iliği kültüründe *Brucella spp.* üredi.

Sonuç

Brucella spp. fakültatif hücre içi, gram negatif kokobasildir. Tanısı; serolojik yöntemlere, mikroorganizmanın izolasyonuna ve moleküler yöntemlere dayanır. Kan ve kemik iliğinde etkenin üretilmesi kesin tanı yöntemidir. Olgumuzda seropozitiflik gösterilmiş, kan ve kemik iliği kültürlerinde üreme saptanmıştır.

Brusellozun kliniği değişkendir, sistem tutulumlarına göre; hematolojik, kas iskelet, solunum, santral sinir sistemi, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistem, deri tutulumu ile karşımıza çıkabilir. Olgumuzda ateş,

gece terlemesi, bel ağrısı, halsizlik gibi nonspesifik semptomlar ve anemi, spondilit, döküntü, solunum sistemi tutulumları mevcuttu.

İnhalasyonla bulaşabilmesine rağmen, brusellozda akciğer tutulumu nadirdir. Bakteriyemi neticesinde bakterinin akciğerlere yerleşmesi solunum sistemi bulgularına yol açabilir. Solunum sistemi bulguları olguların %15-25'inde görülür. Akciğer tutulumu tomografi ile tespit edilebilmesine rağmen, semptoma neden olmayabilir. Olgumuzda solunum sistemi semptomu yoktu, radyolojik görüntülemesinde akciğerde nodüller, nekrotik lezyon ve minimal plevral efüzyon bulunmaktaydı. Brusellozda tedavi ikili/üçlü antibiyoterapi şeklindedir. Sıklıkla altı hafta doksisiklin ve rifampisin kullanılır. Sonuç olarak; Bruselloz açısından Türkiye endemik bölgedir. *Brucella spp.*'nin akciğer tutulumu yapabildiği bilinmeli, ateş, eklem ağrısı olan olgularda bruselloz ve *Brucella spp.*'ye bağlı akciğer tutulumu akılda tutulmalıdır.



Sağ akciğer alt lobda malign/benign ayrımı yapılamayan şüpheli nekrotik lezyon, sağ akciğer orta ve alt lobda, sol akciğer alt lobda parankimal, perifissürel yerleşimli multiple nodüller

P43

PNÖMONEKTOMİ İLE SONUÇLANAN GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS VAKASI

Yunus Kaygusuz¹, Gülsüm Umay Topçu¹, Gizem Ayan², Zehra Duman Özsoy², Umut Kalyoncu²

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

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Granülomatoz polianjitis (GPA / eski adı ile Wegener granülomatozu) sıklıkla üst ile alt solunum yollarını ve böbrekleri tutan antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili otoimmün sistemik nekrotizan granülomatoz küçük damar vaskülitidir.

Yıllık insidansı milyonda 2,4-11,3 arasındadır ve en sık 41-68 yaşları arasında görülür.

Tedavisinde hastalığın şiddetine göre glukokortikoidler, siklofosfamid, azatiyopürin, metotreksat ve etanercept ile abatacept gibi biyolojik ajanlar kullanılabilir.

Olgu Sunumu

Otuz yaşında bilinen GPA tanılı kadın hastanın immunsupresif tedavisi altında tekrarlayan nefes darlığı ataklarıyla acile başvurması üzerine yapılan tomografik görüntülemesinde ve bronkoskopi sırasında sol akciğere giden bronşu kollabe olarak görüldü. Hastaya birden çok bronkoskopik girişim ile sol bronşa dilatasyon ve stent takma işlemleri denendi ancak bu denemelerde başarı sağlanamaması sebebiyle hastaya sol pnömonektomi uygulanmak zorunda kalındı. Operasyon sonrası hastanın izleminde farklı dönemlerde kullanılan siklofosfamid, steroid, ritük-simab, azatiyopürin, mikofelonat mofetil gibi immünsupresif ilaçlarla hastanın şikayetlerinde gerileme ve akciğer tutulumu açısından remisyon sağlandı.

Sonuç

Endobronşiyal tutulum tüm GPA'ların %6'sında ve sıklıkla genç yaşta kadın hastalarda görülür. Bu tutulum nadir görülse de hayati tehlike yaratacak sonuçlara neden olabilir. Hastalara erken dönemde immunsupresif tedavi başlanmasıyla klinik bulgularda gerileme görülmekle beraber özellikle endoskopik tedaviye sıklıkla ihtiyaç duyulur.

Bizim hastamızda da immunsupresif tedaviye cevap vermeyen bronşiyal stenoza bağlı nefes darlığı atakları ile tekrarlayan acile başvurma ve oksijen ihtiyacı hikayesi mevcuttu. Hastanın mükerrer bronkoskopi ile dilatasyon ve stent takma girişimleri başarısız olduğundan sol pnömonektomi uygulandı.

Nadir de olsa GPA hastalarında pnömonektomiye kadar gidebilecek bronşiyal tutulum olabilir, klinik şüphe ile erken tanı ve erken müdahale, akciğer doku kaybının önüne geçmeyi sağlayacaktır.

P44

ANTI TNF KULLANAN ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTASINDA NON-HODGKİN LENFOMA GELİŞİMİ

Zeynep Özge Öztürk¹, Engin Çeşmeci¹, Umut Kalyoncu², Ali İhsan Ertenli²

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı

Giriş:

Ankilozan spondilit (AS) başlıca aksiyal iskelet tutulumu ile giden ve tedavisinde non steroidal anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçların ilk seçenek olarak kullanıldığı bir hastalıktır. Aksiyel hastalığı olup, en az 3 farklı NSAİ ile, en az 4 hafta tedaviye rağmen hastalık aktivitesi göstergesi olan BASDAI (BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) skorunun $\geq 5,2$ olduğu ya da NSAİ ilaçlara kontrendikasyonu bulunan hastalarda Anti-TNF(Tümör Nekrozis Faktör) tedavi veya diğer biyolojik ilaç tedavilerinden biri kullanılmaktadır. Anti TNF tedavi hem aksiyal iskelet tutulumuna hem de periferik eklem tutulumuna etkilidir.

Romatolojik hastalıklarda anti TNF tedavi ile, tartışmalı olmakla birlikte romatoid artrit hastalarında lenfoma ile ilişki kurulabilmekte, spondiloartrit seyrinde de nadiren lenfoma (özellikle Non Hodgkin Lenfoma (NHL)) gelişimi gözlenebilmektedir.

Biz 40 yıldır AS tanısı olan ve 8 yıldır Anti TNF tedavi kullanan bir hastada NHL ortaya çıkışını vaka olarak sunacağız.

Olgu Sunumu:

57 yaşında erkek hasta, 40 yıldır AS tanısı olup, romatoloji polikliniğimizde takip edilmekte idi. Hastanın AS'ye bağlı belirgin aksiyal iskelet tutulumu dışında, sekonder amiloidozu (5 yıl) mevcuttu. Hastanın tedavisi NSAİ ilaçlar ve sülfasalazin ile 2012'ye kadar devam etmiş iken 2012 yılında BASDAI $>4,5$ olması ile Anti TNF tedavi başlanmıştı. Tedavisi 2015'te Etanersept tedavisi altında üveit atakları geçirmesi nedeniyle 2015'ten itibaren Adalimumab olarak sürdürülmüştür.

Hastanın Temmuz 2020'de rutin poliklinik başvurusunda kilo kaybı (%10 kadar) ve halsizlik şikayetlerine eşlik eden fizik muayene bulgusu olarak inguinal bölge ve sternum üzerinde kitle saptanmış ve örneklenmesi sağlanmıştır. Hastanın akut faz reaktanları da bu dönemde hastalık aktif olmamasına rağmen yüksek (eritrosit sedimentasyon hızı: 40 mm/saat ve CRP: 4,2 mg/dl) bulunmuştur. Hastanın eksizyonel biyopsi örneklemesinin patoloji raporu Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (Foliküler Lenfoma'dan Transforme) olarak bildirilmiştir. Kemik iliğinde lenfoma tutulumu saptanan ve PET-BT (PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayarlı Tomografi) de yaygın kemik tutulumu gözlenen hasta evre 4 NHL olarak değerlendirilmiş olup hematoloji bölümünce kemoterapi (KT) başlanmış ve kemik iliği nakli planlanmıştır.

Tanı aldığı andan itibaren biyolojik ajan tedavisi kesilmiştir. Hasta AS açısından değerlendirildiğinde yeni gelişen progresyon ya da komplikasyon saptanmamıştır. Hastanın son BASDAI değeri: 1,8 olarak izlenmektedir.

Sonuç:

AS hastalarında anti TNF tedavi kullanımı ile hematolojik malinite riski arasında güçlü bir ilişki mevcut değildir. Kohort çalışmalarında ve biyolojik ilaç kayıt kütüklerinde kullanmayanlara benzer oranlar bildirilmektedir. Anti TNF kullanımı ile melanom dışı cilt kanserleri riskinde 2-3 kat artış bildirilmiştir ve bu nedenle hastalara senede bir dermatolojik muayene önerilmektedir.

Hematolojik maliniteler genellikle sinsi ilerleyici özellik göstermekte olup sıklıkla fırsatçı infeksiyonlarla kendilerini göstermektedirler. Birçok hastada bu klinik tablo anti-TNF tedavi yan etkisi ile karıştırılmakta ve bu da tanıda geç kalınmasına yol açmaktadır. Hastalar malinite yönünden uyarıcı olabilecek yeni ortaya çıkan semptomlar açısından her kontrolde dikkatle sorgulanmalı ve fizik muayenede yönlendirici bulgular gözden kaçırılmamaya özen gösterilmelidir.

Hastaların da alarm semptomları için eğitilmesi ve beklenen dışındaki klinik bulgularda doktoruyla iletişime geçmesi konusunda eğitilmesi belirtilen klinik tabloların erken yakalanması ve etkili tedavi edilmesi konusunda büyük etkinlik sağlayacaktır.

P45

COVID-19 PNÖMONİSİ SONRASI NADİR BİR KOMPLİKASYON: SPONTAN PNÖMOTORAKS

Zeynep Özge Öztürk¹, Murat Özdede², Oğuz Abdullah Uyaroğlu²

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı

Giriş:

Korona Virüs Hastalığı 2019 (COVID-19) seyrinde yaygın birtakım komplikasyonlar izlenebilmektedir. Başlıca komplikasyonlar arasında Solunum yetmezliği, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), pulmoner fibroz, aritmiler, şok, tromboembolik ve enflamatuar hastalıklar sayılabilir.

Bununla birlikte, altta yatan akciğer hastalığı veya mekanik ventilasyona bağlı barotravma yokluğunda COVID-19'un bir sonucu olarak spontan pnömotoraks, tansiyon pnömotoraks veya pnömomediastinum raporları nadir bildirilmiştir. Pnömotoraks klinikte karşımıza nefes darlığı ve ani göğüs ağrısı ile çıkar. Az görülen bir komplikasyon olması, vakaların gözden kaçmaması adına pnömotoraksın hızlı bir şekilde tanımlanması ve yönetimini zor ama zorunlu kılar.

Biz bu vaka ile Covid-19 Pnömonisi sonrasında izleminde "Spontan Pnömotoraks" gelişimini ve bu nadir komplikasyonun tıbbi önemi ile birlikte akılda her zaman tutulması gerekliliği ile sizlerle paylaşmak istedik.

Vaka:

66 yaşında erkek hasta bilinen Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) tanısı mevcut olup Kasım 2020'de Covid-19 pnömonisi geçirme öyküsü mevcuttu. Hasta KOAH için tedavi almıyordu. Oksijen konsantratörü yoktu. Hastamızın 60 paket/yıl sigara öyküsü vardı, Sars-COV-2 enfeksiyonu geçirdiği dönemde kullanmayı bırakmıştı. Kasım 2020'de halsizlik, ateş ve baş dönmesi şikayetleri ile acil servise başvuran hastada Sars-CoV-2 PCR pozitifliği saptanmıştı. Hastanın aynı zamanda ral ve ronküsleri de muayenede mevcut olup, toraks tomografisinde Subakut Sars COV-2 enfeksiyonu izlenmiştir. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında D-dimer normal aralıkta, lenfosit düzeyi $700 \times 10^3 \mu\text{g/L}$ ve serum ferritin düzeyi $346 \mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır. Hastanın tedavisi favipiravir yükleme dozu sonrası 600mg BID, moksifloksasin 400mg/gün ve deksametazon 6mg (5 gün boyunca) olarak düzenlenmiştir. Hastanın servis izleminde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamıştır.

Hasta taburculuktan 2 hafta sonra kontrol polikliniğinde artan nefes darlığı ve yeni gelişen D-dimer yüksekliği ($3,09 \text{ mg/L}$, normal aralık:0-0,55) ile önce akciğer grafisi sonrasında pnömotoraks lehine bulgu görülmesi ile kontrastlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Tomografisinde, direk radyografi ile uyumlu olmak suretiyle, hidropnömotoraksı telkin eden hava ve hava-sıvı seviyesi görülmüştür (Figür 1).

Hidropnömotoraks saptanan hasta toraks-kalp damar cerrahisi bölümüne yönlendirilmiştir, göğüs cerrahisi bölümünce değerlendirilen hastanın göğüs tüpü takılmadan izlemine karar kılınmış olup, takibinde nefes darlığı şikayeti gerilemiştir. Hasta konservatif olarak izlenerek haftalık radyograflerle pnömotoraksın gerilediği görülmüştür.

Tartışma:

Pnömotoraks göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile ortaya çıkabilen, fark edilmediğinde fatal olabilen bir durumdur. Covid-19 sonrasında mekanik ventilatör kullanımı sonrasında bildirilen çok sayıda vaka olup, bu tedavi rejimlerinin uygulanmadığı hastalarda nadir olarak gözlenmiştir.

Covid-19 enfeksiyonu sonrasında da nefes darlığı devam eden hastalarda bu olasılık akılda tutulmalıdır. Hem klinisyen olarak fizik muayene hem de akciğer grafisinin iyi değerlendirilmesi bu açıdan önemlidir.

P46

İMMÜNÖTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN YAŞLI KANSER HASTALARINDA POLİFARMASI VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN YÜKÜ

Deniz Can Güven¹, Gözde Kavgacı², Oktay Halit Aktepe¹, Hasan Çağrı Yıldırım¹, Taha Koray Şahin²,
Sercan Aksoy¹, Mustafa Erman¹, Saadettin Kılıçkap¹, Şuayib Yalçın¹

1 Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

Amaç

Polifarmasi, geriatric kanser hastalarında sık görülen bir sorundur. Polifarmasi ve potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımı hakkındaki veriler, immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen geriatric kanser hastalarında polifarmasi sıklığını ve ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmamıza toplamda 70 geriatric ileri evre kanser hastası dahil edildi. Polifarmasi, 5 veya daha fazla ilacın düzenli kullanımı olarak tanımlandı. START/STOPP kriterlerinin 2. versiyonu kullanılarak potansiyel reçeteleme ihmalleri (PPO, *potential prescribing omission*) ve potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımları (PIM, *potentially inappropriate medication*) değerlendirildi. Medscape İlaç Etkileşim Denetleme programı kullanılarak olası ilaç-ilaç etkileşimi varlığı ve kategorisi (A, B, C, D ve X) belirlendi.

Bulgular

Hastaların düzenli olarak kullandığı ilaç sayılarının ortanca değeri 6'ydı ve polifarmasi %77,1 oranında izlendi. Polifarmasi riski 75 yaş üstü hastalarda ($p = 0,028$) ve opioid kullanan hastalarda ($p = 0,048$) anlamlı olarak artmaktaydı. Hastaların % 50'sinde kategori D veya X ilaç-ilaç etkileşimleri mevcuttu. Charlson Komorbidite İndeksi daha yüksek olan hastalarda ilaç etkileşimi riski artmaktaydı ($CKI > 10$ ile ≤ 10 , $p = 0,017$). Hastaların % 44,3'ünde potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımları ve % 68,6'sında potansiyel reçeteleme ihmalleri olduğu izlendi (Tablo 1). Polifarmasiyle genel sağkalım ve immün ilişkili advers olay ilişkisi benzer iken 7 veya daha fazla ilaç kullanan hastalarda akut böbrek hasarı riskinin arttığı görüldü (HR: 4,667, $p = 0,038$).

Sonuç

Çalışmamızda immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen geriatric kanser hastalarında yüksek oranda polifarmasi ve yüksek riskli ilaç-ilaç etkileşimleri olduğunu gözlemledik. Potansiyel reçeteleme ihmalleri ve potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımlarının yüksek oranları da; doğru ve uygun ilaçlar ile daha etkili bir tedavi sağlanması ve geriatric kanser hastalarında genel tıbbi bakım hizmetinin kalitesinin artırılmasına dikkat çekmesi açısından literatüre katkıda bulunmaktadır.

Tablo 1. İlaç- ilaç etkileşimleri

		Hasta sayısı (n)	Oran (%)
A Kategori İlaç Etkileşimi	Yok	63	90,0
	Var	7	10,0
B Kategori İlaç Etkileşimi	Yok	49	70,0
	Var	21	30,0
C Kategori İlaç Etkileşimi	Yok	10	14,3
	Var	60	85,7
D Kategori İlaç Etkileşimi	Yok	37	52,9
	Var	33	47,1
X Kategori İlaç Etkileşimi	Yok	67	95,7
	Var	3	4,3
Potansiyel Olarak Uygunsuz İlaç Kullanımları (PIM)	Yok	39	55,7
	Var	31	44,3
Potansiyel Reçeteleme İhmalleri (PPO)	Yok	22	31,4
	Var	48	68,6
Polifarmasi	Yok	16	22,9
	Var	54	77,1

P47

DOPAMİN AGONİSTİ TEDAVİSİYLE İZLENEN DEV PROLAKTİNOMA VAKASINDA OPTİK KİAZMA HERNİASYONU: OLGU SUNUMU

Adile Begüm Bahçecioğlu Mutlu, Sevim Güllü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilimdalı, Ankara

Giriş:

Görme alan defektine yol açan kistik olmayan makroprolaktinomaların dopamin agonistleri ile medikal tedavisi tümör kitlesini azaltarak, görme kusurlarını iyileştirmekte ve hormonal disfonksiyonu düzeltmekte oldukça etkilidir. Medikal tedavi ile düzelmekte olan görme alanında, izlemde kötüleşme görülürse hipofiz apopleksi veya optik kiazma herniasyonu düşünülmelidir. Dev prolaktinomaların medikal tedavi altında izlemleri sırasında ortaya çıkan nadir bir durum olan optik kiazma herniasyonu gelişen bir vaka tartışılacaktır.

Olgu:

38 yaşında erkek hasta baş ağrısı, baş dönmesi, görmede bulanıklık şikayetleri ile Mayıs 2019'da nöroloji bölümüne başvurusunda yapılan kranial görüntülemelerde hipofizer kitle saptanması üzerine tarafımıza başvurdu. Başvuru sırasında muayenesinde sağ gözünde tama yakın, sol gözünde temporalde belirgin görme alan kaybı fark edildi. Sistem sorgusunda da libido kaybı, erektil disfonksiyonu mevcuttu. Kranial MRG'de sellar-suprasellar yerleşimli lateralde kavernöz sinüslere, inferiorunda klivus ve sfenoid sinüse uzanım gösteren, bilateral kavernöz sinüs invazyonu gösteren **40x33x30 mm** boyutlarında hipofiz adenomu görüldü. LH: 2,01 mIU/mL, FSH:2,48 mIU/mL, T Testosteron: 138 ng/dl, PRL:11790 ng/ml olarak görülen hastaya dev prolaktinoma tanısı konularak, hasta apopleksi açısından bilgilendirilip 0,25 mg/hafta kabergolin tedavisi başlandı ve 2 hafta sonra bilgisayarlı görme alanı ile kontrol edildi. Görme alanında belirgin iyileşme görüldü. 1. ayda bakılan prolaktin düzeyi 72 ng/ml olarak gözlendi, 1. ayda görüntülemelerde de lezyonda belirgin küçülme gözlendi, medikal tedaviye radyolojik ve biyokimyasal yanıtı dev prolaktinoma olarak medikal izlemine devam edildi. Yakın takip ile 3 ayda yavaş doz arttırılarak 1,5 mg/ hafta dozuna çıkıldı, prolaktin düzeyi 9 ng/ml'ye düştü. Tedavinin 8. Ayına kadar görme alanında iyileşme izlenmeye devam ederken, 9. ayında yapılan bilgisayarlı görme alanında sağ gözde özellikle nasal kadrantlarda belirgin yeni gelişimli görme alan defektleri tespit edildi. Yapılan görüntülemesinde optik kiazma herniasyonu gözlendi. Nöroşirurji ile kiazmopeksi açısından görüşülerek, ön planda medikal tedavi kesilerek izleme alınmasına karar verildi. Medikal tedavisiz izlemdeyken 6. ayda görme alanında düzelme gözlendi ve yakın takipte tutulan hastanın görme alanında tekrar kötüleşme görülmedi. 0,25 mg/hafta medikal tedavi tekrar başlanarak izlemine devam edildi.

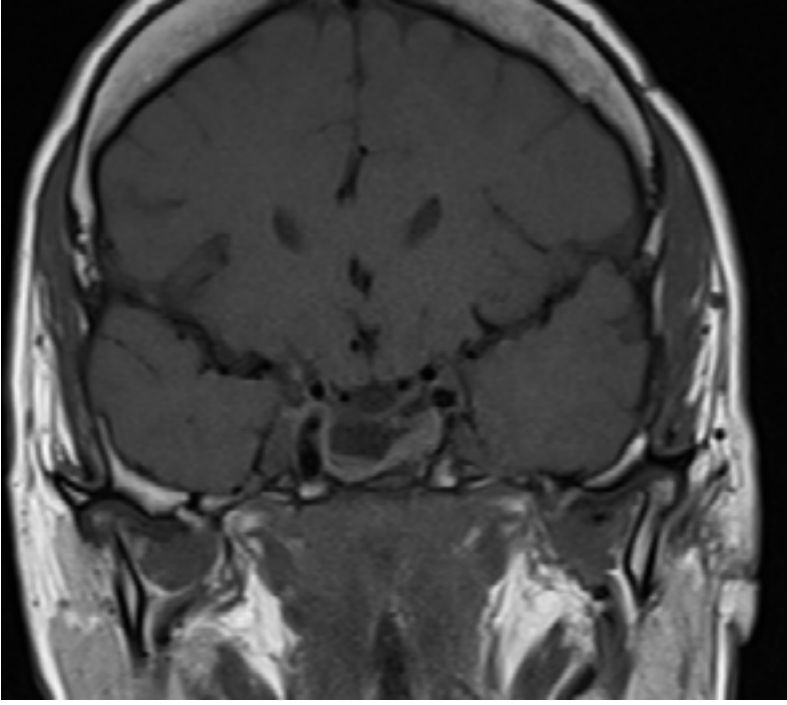
Sonuç:

Makroprolaktinomalarda medikal tedaviyi takiben optik kiazmal herniasyon nadir görülen bir komplikasyondur.

Literatürde dopamin agonisti tedavisi altında izlenirken kiazmal herniasyon nedeniyle görme alanında kötüleşme gözlenen vaka raporları tanımlanmıştır. Bu komplikasyonu saptamak için yakın takiple görme alanı değerlendirilmesinin yapılması ve medikal tedavinin bu takiplere göre düzenlenmesi önerilmektedir. Optik kiazma herniasyonu tespit edildiğinde ise ilaç doz azaltımı, buna yanıtız durumlarda da kiazmopeksi önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Dhanwal DK et al. Brain and optic chiasmal herniations into sella after cabergoline therapy of giant prolactinoma. *Pituitary*. 2011 Dec;14(4):384-7.
2. Jones SE et al. Optic chiasmal herniation--an under recognized complication of dopamine agonist therapy for macroprolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4):529-34.
3. Marcos L et al. Tumour shrinkage and chiasmal herniation after successful cabergoline treatment for a macroprolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Jan;54(1):126-7.
4. Wu ZB et al. Five years follow-up of invasive prolactinomas with special reference to the control of cavernous sinus invasion. *Pituitary*. 2008;11(1):63-70.



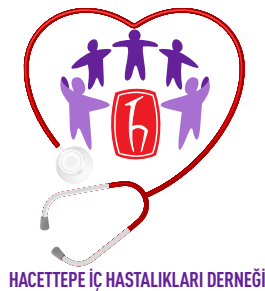
Resim.1. Optik kiazma herniasyonu-MRG-T1 koronal kesit

A		E		Kav, Taylan	96, 101
Akdoğan, Ali	112	Efil, Safa Can	106	Kaya, Barış	36
Akın, Serkan	83, 168	Erbaş, Tomris	181	Kaygusuz, Yunus	197
Akova, Murat	185	Ercan, Polat	181	Kertmen, Neyran	105
Aksoy, Sercan	105, 112, 119, 149, 151, 188, 202	Erdermir, Ahmet Gürkan	105	Keskin, Onur	96, 101, 124, 128
Aksun, Melek Seren	149, 151	Erdevir, Mehmet	160, 171	Kılıçkap, Saadettin	104, 106, 117, 149, 151, 162, 202
Aksu, Salih	105	Ergen, Fatma Bilge	98	Kiraz, Sedat	88, 142, 144
Aktaş, Burak Yasin	117, 119, 188	Erman, Mustafa	149, 151, 183, 202	Koray, Neslihan	185
Aktepe, Oktay Halit	104, 149, 177, 183, 202	Ertenli, İhsan	25, 101, 198	Köksal, Deniz	116
Akyol, Aytekin	104, 106, 181	Ertürk, Banu	169	Kösemehmetoğlu, Kemal	98
Aladağ, Nazire	175	Erul, Enes	157	Köylü, Bahadır	96, 117, 119, 121
Apaydın, Ashihan Ezgi	112	Eyüpoğlu, Damla	114, 139	Kumbasar, Ulaş	181
Aral Özbek, Deniz	144, 151	F		Kutlay, Dilan Yağmur	153
Ardalı Düzgün, Selin	142	Farisoğulları, Bayram	101	L	
Arıcı, Mustafa	151	Fedai, Ahmet Burak	158	Leblebici, Can Berk	183
Arık, Zafer	177	G		M	
Ayan, Gizem	142, 197	Gülbahçe İncesu, Fatıma Gül	160	Mut, Melike	181
B		Güllü, İbrahim	119, 157	O	
Babaoğlu, Hakan	164	Güllü, Sevim	204	Okur, Çisem	142
Bahar, Abdul Rasheed	195	Güner, Güneş	106	Onur, Mehmet Ruhi	105, 144
Bahçecioglu Mutlu, Adile Begüm	204	Güner, Gürkan	105, 117	Oral, Hakan	165
Balaban, Yasemin	121	Gürbüz, Süleyman Çağın	130	Ortaç Ersoy, Ebru	30
Barışta, İbrahim	105	Gürlek, Alper	24, 114	Ö	
Baş, Onur	105	Güven, Deniz Can	104, 105, 106, 149, 151, 157, 160, 162, 168, 171, 202	Önder, Sevgen	181
Baykal, Seda H. Oğuz	64	Güven, Göksel	135	Özberk, Uğur	116
Benli, Burhan Sami	117	Güven, Gülay Sain	192	Özcebe, Osman İlhami	130
Bilgin, Emre	59, 144, 165, 179	H		Özdede, Murat	78, 132, 153, 190, 200
C		Halaçlı, Burçin	51	Özer, Necla	105
Cankurtaran, Mustafa	70	Halil, Meltem Gülhan	27	Özmen, Mustafa	181
Cebraïlov, Cebraïl	135, 151	Hamaloğlu, Erhan	104, 181	Öztürk, Beyza Olcay	137
Ceylan, Furkan	104	Hazırolan, Gülşen	185	Öztürk, Zeynep Özge	198, 200
Ç		I		P	
Çalık Başaran, Nursel	22	Ismayilov, Rashad	183, 185	Parlak, Erkan	96, 101, 124
Çelebiyev, Elvin	106	Işık, Aynur	104	S	
Çelik Eroğlu, Burcu	192	İ		Sağlam, Canan Esin	130
Çelikten, Burcu	106	İdikut, Aytekin	116	Salancı, Bilge Volkan	181
Çeşmeci, Engin	158, 198	İnal, Neşe	185	Sandalcı Yıldırım, Beste Ekin	98
Çetinkaya, Arda	124	İnkaya, Ahmet Çağkan	195	Sandal Uzun, Güllü	142
Çetinkaya, Aylin	114	İremli, Burçin Gönül	181	Sardarova, Könül	183
D		K		Satin, Sümeyye Nur	192
Dağdelen, Selçuk	98, 135	Kalyoncu, Umud	101, 197, 198	Sayınalp, Başak	126
Değirmenciler, Rıdvan Fevzi	188	Karaca, Ünal	98, 130	Sayınalp, Nilgün	130
Demirkazık, Ahmet	12	Kara, Çiğdem	139	Selimoğlu, Cemile	137
Dikmeer, Ayşe	70	Karadağ, Ömer	5, 59, 101, 142, 144, 165, 179	Sivri, Bülent	96, 101
Dizdar, Ömer	104, 105, 106, 151, 160, 171	Karadeniz, Mine	130	Solak, Melahat Yalçın	130
Doğan, Rıza	181	Karakoç, Derya	104	Sökmensüer, Cenk	121
Duman Özsoy, Zehra	142, 197	Karakulak, Uğur Nadir	36	Sönmezoğlu, İrem	114, 169
Duran, Emine	88	Karcıoğlu, Oğuz	54	Söylemezoğlu, Figen	181
Durusu Tanrıöver, Mine	185	Kavgacı, Gözde	151, 202	Süner, Selin Tekin	190

Ş				Y			
Şahan, Özlem	177, 179	Tokgözoğlu, Mazhar	26	Yalçın, Şuayib	104, 106, 151, 202		
Şahin, Koray	157	Topçu, Gülsüm Umay	153, 197	Yardımcı, Gözde Kübra	112		
Şahin, Taha Koray	149, 151, 202	Topeli İskit, Arzu	4, 130	Yazdalı Köylü, Nur	96, 121		
Şahin, Tevhide	96	Türker, Alev	104, 105, 167	Yazıcı, Gözde	119		
Şaşmazer, Başak	124	U					
Şeker, Cansu Ayhan	135	Usta, Burcu	101, 128, 130, 132	Yeşil, Furkan	168		
Şendur, Süleyman Nahit	181	Uyaroğlu, Oğuz Abdullah	46, 126, 132, 158, 195, 200	Yıldırım, Hasan Çağrı	168, 202		
Şener, Yusuf Ziya	105	Ü				Yıldırım, Tolga	75, 151, 158
Şen, Nesrin	173, 175	Üçgül, Enes	135	Yıldız, Adalet Elçin	165		
T		Ünlütürk, Uğur	139	Yıldız, Okan Bülent	169		
Taban, Hakan	104, 106, 112, 119, 167	Y				Yılmaz, Feride	162
Tahılhoğlu, Yağmur	195	Y				Yılmaz, Şeref Rahmi	135
Telli Dizman, Gülçin	41, 185	Y					
Tezcan, Mehmet Engin	173, 175	Y					

Bu kitap, bundan önceki Hacettepe İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu kitapları gibi; ‘Hacettepe Dahiliye Ailesi’ olarak titizlikle ve işbirliğiyle hazırlanmıştır.

Ülkemizdeki İç Hastalıkları asistan ve uzmanlarıyla bu konularla ilgili tüm meslektaşlarımıza faydalı olması temennisiyle!



İLETİŞİM



HACETTEPE İÇ HASTALIKLARI EĞİTİM VE
SOSYAL DAYANIŞMA DERNEĞİ

**Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığı**
tfichast@hacettepe.edu.tr

Hacettepe İç Hastalıkları Derneği
www.hacettepemsek.org
info@hicder.org.tr

ORGANİZASYON SEKRETERYASI



DMR Kongre Organizasyon Hizmetleri
Hollanda Cad. 696. Sok. No: 22/ 9-10
06550 Yıldız - Çankaya / ANKARA
Tel : 0532 111 9 DMR • Faks : 0312 442 04 10
www.dmrTurizm.com.tr • tuna.eren@dmrturizm.com.tr