

ABANT TIP DERGİSİ

Abant Medical Journal



EDİTÖR

Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

Doç. Dr. Furkan E. KARABEKMEZ

Doğuştan kitlelerin tespiti için prenatal ultrasonografinin faydası

Doğan Köse, Ekrem Ünal, Ali Acar, Rahmi Örs, Yavuz Köksal

Çinkodan Zengin Diyetin, Sigara Dumanı Maruziyetindeki Siçan Mesane Dokusu Sitokin Profiline Etkisi

Elçin Hakan Terzi, Aysel Kükner, Hatip Aydın, Mehmet Emin Özyalvaçlı, Tülin Fırat, Uğur Üyetürk

Komplikasyonlu gebeliklerden doğan bebeklerde kord kanı ferritin düzeyleri demir eksikliğinin erken bir göstergesi olabilir mi?

Nilüfer Tunç Guzoglu, Serap Karaman, İlke Özahi İpek, Abdülkadir Bozaykut

Enfeksiyon Tanılı Yoğun Bakım Hastalarında Kısa ve Uzun Dönem Mortaliteye Etkili Faktörler

Ali Kutlucan, Murat Erdoğan, Leyla Kutlucan, Handan Ankaralı, Fatih Ermiş, Mücahit Gür, Elif Şenocak, Hilmi Demirin, Yusuf Aydın

Bir Üniversite Hastanesinde Bakteriyel ve Viral Menenjit Etkenlerinin Farklı PCR Yöntemleri ile Araştırılması

Bilge Gültepe, Yasemin Bayram, Hüseyin Güdücüoğlu, Aytekin Çıkman, Mustafa Berктаş

Myokard perfüzyon sintigrafisi için klinisyenlerin endikasyonları

Billur Çalışkan, Ayşe Nurdan Korkmaz

Henoch-Schönlein Purpurası Nedeniyle İzlenen 91 Çocuk Hastanın Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Mesut Koçak, Bahar Büyükkaragöz, Yasemin Kuraş Can, Aslı Çelebi Tayfur, Aysun Çaltık Yılmaz, Sacit Günbey

Selektif Boyun Diseksiyonunun Avantajları ve 3 Yıllık Takip Çalışması

Şahin Ulu, Ela Cömert, Necmi Arslan, Engin Dursun

Çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların başvuru bulguları

İdil Akay Hacı, Pınar Kuyum, Sevim Çakar, İshak Işık, Nur Arslan

Plasental Kalsifikasyonun Perinatal Sonuçlara Etkisi

Rahime Bedir Fındık, Yeksin Helvacioğlu, Yasemin Taşçı, Ebru Ersoy, Özlem Gün Eryılmaz, Jale Karakaya

Obstrüktif uyku apne sendromu ve anestezi

Çağla Bali, Şule Akın

Tüberkülin Deri Testi

Mehmet Halil Çeliksoy

www.abantmedj.com

Volume **Cilt 4**

Issue **Sayı 2**

Year **Yıl 2015**

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YAYIN ORGANI

SAHİBİ

Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU

EDİTÖR

Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK

EDİTÖR YARDIMCILARI

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

Doç. Dr. Furkan Erol KARABEKMEZ

ULUSLARARASI YAYIN KURULU

Muhammad ABDUL-GHANI, ABD

Kazuo MATSUMOTO, Japonya

William T. MCBRIDE, İngiltere

Enver OZER, ABD

Veysel TAHAN, ABD

ULUSAL YAYIN KURULU

Prof. Dr. Kenan GÜMÜŞTEKİN

Prof. Dr. Safiye GÜREL

Prof. Dr. Erol KISMET

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

Doç. Dr. Mesut ERDURMUŞ

Doç. Dr. Alim ERDEM

Doç. Dr. Esra KOÇOĞLU

Doç. Dr. Ümit Yaşar TEKELİOĞLU

DİL EDİTÖRÜ

Doç. Dr. Mehmet TOSUN

Yrd. Doç. Dr. Tülay ÖZLÜ

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Doç. Dr. Ali Evren TUFAN

KAPAK DİZAYNI

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

PDF DİZGİ VE MONTAJ

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

SEKRETERYA

Murat ERASLAN



BİLİMSEL KURUL

Hayrettin AKDENİZ, Bolu

Oğuz KARABAY, Sakarya

Fuat AKPINAR, Bolu

Mehtap KARAMEŞE, Konya

Hüseyin ARINÇ, Kayseri

Erkan KARATAŞ, Malatya

Yusuf AYDIN, Düzce

Ahmet KAYA, Ordu

Mehmet Akif BÜYÜKBEŞE, K.Maraş

Gökhan KIRBAŞ, Diyarbakır

Mehmet CESUR, Gaziantep

Uğur KORKMAZ, Bolu

Serdal ÇELEBİ, Bolu

Aysel KÜKNER, Bolu

Fatih DEMİRCİOĞLU, Bolu

Hülya ÖZTÜRK, Bolu

Ahmet DİLEK, Samsun

Fahrettin TALAY, Bolu

Ali İhsan DOKUCU, İstanbul

Ali TAMER, Sakarya

Arif DURAN, Bolu

Ramazan TOPSAKAL, Kayseri

Ahmet DUYSMAZ, Antalya

Fatma TÖRE, Bolu

Melih Engin ERKAN, Düzce

İbrahim UYGUN, Diyarbakır

Akçahan GEPEĐREMEN, Bolu

Yusuf YAĞMUR, Diyarbakır

Hüseyin GÜNDÜZ, Sakarya

Mehmet YAZICI, Bolu

Nimet KABAKUŞ, Bolu

Cuma YILDIRIM, Gaziantep

Kazım KARAARSLAN, İstanbul

Fahrettin YILMAZ, İstanbul

ORJİNAL MAKALE

Doğuştan kitlelerin tespiti için prenatal ultrasonografinin faydası

Doğan Köse, Ekrem Ünal, Ali Acar, Rahmi Örs, Yavuz Köksal

Çinkodan Zengin Diyetin, Sigara Dumanı Maruziyetindeki Sıçan Mesane Dokusu Sitokin Profiline Etkisi

Elçin Hakan Terzi, Aysel Kükner, Hatip Aydın, Mehmet Emin Özyalvaçlı, Tülin Fırat, Uğur Üyetürk

Komplikasyonlu gebeliklerden doğan bebeklerde kord kanı ferritin düzeyleri demir eksikliğinin erken bir göstergesi olabilir mi?

Nilüfer Tunç Guzoglu, Serap Karaman, İlke Özahi İpek, Abdülkadir Bozaykut

Enfeksiyon Tanılı Yoğun Bakım Hastalarında Kısa ve Uzun Dönem Mortaliteye Etkili Faktörler

Ali Kutlucan, Murat Erdoğan, Leyla Kutlucan, Handan Ankaralı, Fatih Ermiş, Mücahit Gür, Elif Şenocak, Hilmi Demirin, Yusuf Aydın

Bir Üniversite Hastanesinde Bakteriyel ve Viral Menenjit Etkenlerinin Farklı PCR Yöntemleri ile Araştırılması

Bilge Gültepe, Yasemin Bayram, Hüseyin Güdücüoğlu, Aytekin Çıkman, Mustafa Berkaş

Myokard perfüzyon sintigrafisi için klinisyenlerin endikasyonları

Billur Çalışkan, Ayşe Nurdan Korkmaz

Henoch-Schönlein Purpurası Nedeniyle İzlenen 91 Çocuk Hastanın Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Mesut Koçak, Bahar Büyükkaragöz, Yasemin Kuraş Can, Aslı Çelebi Tayfur, Aysun Çaltık Yılmaz, Sacit Günbey

Selektif Boyun Diseksiyonunun Avantajları ve 3 Yıllık Takip Çalışması

Şahin Ulu, Ela Cömert, Necmi Arslan, Engin Dursun

Çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların başvuru bulguları

İdil Akay Hacı, Pınar Kuyum, Sevim Çakar, İshak Işık, Nur Arslan

Plasental Kalsifikasyonun Perinatal Sonuçlara Etkisi

Rahime Bedir Fındık, Yeksin Helvacioğlu, Yasemin Taşçı, Ebru Ersoy, Özlem Gün Eryılmaz, Jale Karakaya

OLGU SUNUMU

Cornelia de Lange sendromuna eşlik eden nadir bir konjenital anomali: Yarık dudak-damak

Ramazan Özdemir, Ferhat Çatal, Kazım Kutlutürk, Erdem Topal, Yeşim Kutlutürk, Ahmet Karadağ

Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Sonrası Nadir Bir Komplikasyon: Sol homonim Hemianopsi

İhsan Alur, Veli Çıtışlı, Gökhan Pekel, Tefik Güneş, Gökhan Yiğit Tanrısever, Gökhan Önem

Tirotoksik Hipokalemik Periyodik Paralizi: Olgu sunumu

Hacer Şen, Halil Murat Şen, Emine Binnetoğlu, Gökhan Erbağ, Fahri Güneş, Mehmet Aşık

Yeni tanımlanmış lepramatöz lepra olgusu ve mikrobiyolojik görüntüleri

Hatice Uce Özkol, Gülay Bulut, Hüseyin Güdücüoğlu

Stapler ile yapılan kolorektal anastomoz hattındaki kanamanın coil embolizasyonu ile tedavisi: Olgu sunumu

Şükrü Taş, Faruk Özkul, Gürhan Adam, Muhammed Kasım Arık, Öztekin Çıkman

Prurigo Pigmentosa: Bir Olgu Sunumu

Ali İhsan Güleç, Elife Başkan, Esmâ Uslu, Gizem Yavuzcan, Feyza Başar

İlk prezentasyonu otalji olan beta talasemi: olgu sunumu

Talih Özdaş, Kürşat Murat Özcan, Fatih Özdoğan, Gökhan Celbek

EDİTÖRE MEKTUP.....

Reversible Alcoholic Cardiomyopathy: Letter to Editör

Dursun Çayan Akkoyun, Aydın Akyüz, Şeref Alpsoy, Kubilay Erselcan, Hasan Değirmenci, Niyazi Güler

Fenitoin Kullanımına Sonrası Gelişen Toksik Epidermal Nekrolizis

Hakan Oğuztürk, Muhammet Gökhan Turtay, Mustafa Safa Pepele, Taner Güven, Kasım Turgut

İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatörde Farklı Uygunsuz Şok Nedeni

Kerem Can Yılmaz, Begüm Yetiş, İlyas Atar, Bülent Özin

Genital bölgede anogenital siğili taklit eden dev seboreik keratoz

Sevil Alan, Cumhuri İbrahim Başsorgun

Feokromositoma olgusunda anestezi deneyimimiz

Abdullah Özdemir, Hızır Kazdal, Serap Baydur Şahin, Başar Erdivanlı, Ahmet Şen, Ahmet Fikret Yücel

ÖZGÜN GÖRÜNTÜ.....

Akut koroner sendrom geçiren genç hastada dev koroner arter ve yavaş akım fenomeni

Sabri Onur Çağlar, Fatma Erdem, Selim Suzi Ayhan, Mehmet Yazıcı

DERLEME.....

Obstrüktif uyku apne sendromu ve anestezi

Çağla Bali, Şule Akın

Tüberkülin Deri Testi

Mehmet Halil Çeliksoy

The utility of prenatal ultrasonography for the detection of congenital masses

Doğuştan kitlelerin tespiti için prenatal ultrasonografinin faydası

Doğan Köse¹, Ekrem Ünal², Ali Acar³, Rahmi Örs⁴, Yavuz Köksal¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Konya

⁴ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

Özet

Amaç: Konjenital kitleler artmış perinatal komplikasyon ve ölüm riski ile ilişkilidir. Bu nedenle doğum öncesi görüntüleme çalışmaları, optimum doğum sonrası müdahaleleri belirlemek için esastır. Biz bu yazıda; konjenital kitlelerin belirlenmesinde prenatal ultrasonografinin yararlılığını değerlendirdik.

Yöntem: Kitlesi olan 19 yenidoğan bebek bu retrospektif çalışmaya alındı. Ultrasonografik tanı, tanı anındaki gebelik yaşı, hayatta kalma ve hastalığın histolojik doğrulama verileri incelendi.

Bulgular: Kitlesi olan bu 19 yenidoğan bebeğin (8 erkek ve 11 kız), 13'ünde (%68) tanı prenatal dönemde konuldu. Kitleler abdominal (n: 12), göğüs (n: 6) ve kranial (n: 1) yerleşimli idi. Abdominal ve torakal kitlelerin prenatal tanı oranları sırasıyla, 10/12 (%83), 3/6 (%50) idi. Intrakranial kitle ise prenatal dönemde tespit edilemedi. Prenatal saptanan kitlelerin kesin tanıları, 4 hastada; teratom, 2 hastada; over kistadenomu, 2 hastada; Wilms tümörü, 1 hastada; nöroblastom ve 1 hastada da; rabdomyom idi. Kalan 3 hastada ise çeşitli (mezenter kisti, gastroenterik kist, lenfanjioma) kitleler vardı.

Sonuç: Bizim veriler abdominal ve kistik kitlelerin prenatal dönemde ultrasonografik inceleme ile daha kolay tespit edildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital kitle, prenatal ultrasonografi, yenidoğan.

Abstract

Objective: Congenital masses are associated with an increased risk for perinatal complications and death; therefore prenatal imaging studies are fundamental to determine the optimal postnatal interventions. Herein we evaluate the usefulness of the prenatal ultrasonography in determination of congenital masses.

Method: Nineteen newborn babies with mass were enrolled in this retrospective study. Data of the ultrasonographic diagnosis, gestational age at diagnosis, survival, and histological confirmation of the disease were reviewed.

Results: Of the 19 newborn babies (8 male and 11 female) with mass, 13 patients were diagnosed prenatally (68%). The location of the masses were abdominal (n: 12), thoracic (n: 6) and cranial (n: 1). The ratio of prenatal diagnosis of abdominal, and thoracic mass was established as 10/12 (83%), 3/6 (50%), respectively. The intracranial mass could not be detected in the prenatal period. Definitive diagnosis of the prenatally detected masses were teratoma in 4 patients, ovary cystadenoma in 2 patients, Wilms tumor in 2 patients, neuroblastoma in 1 patient, and rhabdomyoma in 1 patient. The remaining 3 patients had variety of masses (mesenteric cyst, gastroenteric cyst, lymphangioma).

Conclusion: Our data shows that abdominal and cystic masses are more easily detected during prenatal periods by ultrasonographic examination.

Keywords: Congenital mass, neonate, prenatal ultrasonography.

Introduction

Solid tumors are very rare in the neonatal period and only a few reports about these tumors were described. Malignant tumors such as teratoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, Wilms' tumor, retinoblastoma, and the other soft tissue sarcomas; and also benign tumors such as rhabdomyoma, mesenteric cyst, gastroenteric cyst, and lymphangioma had been reported in the perinatal period (1-15). Improvements of the sophistic techniques in radiological means represent a revolutionary advance in the diagnosis of the fetal masses in the prenatal

period (4). Early diagnosis and determination of tumor may aware the clinicians to alter the mode of delivery and facilitate possible postnatal supportive care, and therefore affect the overall prognosis (4, 5). The aim of this study is to evaluate the usefulness of the prenatal ultrasonography in determination of neonatal masses.

Material and Methods

In this study, 19 newborns that had been referred to our center with tumor in neonatal period from January 2006 to June 2008 were

evaluated retrospectively. The charts of these patients were reviewed retrospectively, and the following data were evaluated: location of the tumors, sex distribution, associated anomalies, gestational age at diagnosis and delivery, mode of delivery, and histopathological type, and overall prognosis as well as obstetric records and stored fetal imaging modalities, obstetric and postnatal therapeutic management were described. This study was performed after approval from the institutional review board at our institution.

Results

During thirty months, 19 newborns diagnosed with mass were enrolled in this study (Table 1). There were 11 girls and 8 boys, and the median age at the first admission to our clinic was 8 days (range 1 day to 29 days). All patients were delivered by cesarean section and the median gestation age was 38 weeks (range, 34-39 weeks). The median birth weight was 3.1 kg (range, 1.8-4.1 kg).

In 13 (8 girls and 5 boys) of these patients (68%), the mass was diagnosed prenatally. The median gestational age of the patients at the first detection time was 28 weeks (range 14 to 34 weeks). The majority of the subjects four patients (31%) two patients (15.5%) and three patients (23%) were diagnosed in the 28th, 32nd, and 34th gestational week, respectively; whereas the initial diagnosis time in the others were 14th, 22nd, 24th and 30th gestational weeks.

The locations of the masses were abdomen (n: 12), thorax (n: 6) and cranium (n: 1). The nature of the mass with prenatal diagnosis were cystic (n: 6), solid (n: 3) and solid-cystic (n: 4). Of the patients involved in this study, all newborns with cystic mass (100%) were detected by prenatal ultrasound, however four of the five newborns with solid-cystic mass (80%), three of the eight newborns with solid mass (38%) were able to be detected by prenatal sonography. The predictive value of prenatal sonography seems to be excellent when the nature of mass is cystic, poor when the nature of the mass is solid.

Table 1: Clinical features of the patients

No	Sex	Day at Radiological diagnosis	Prenatal diagnosis	Gestational age at pre-natal diagnosis (wk)	Localization	The nature of the mass	Histological diagnosis	Outcome
1	F	21	+	28	Abdomen	Cystic	Mesenteric cyst	Alive
2	M	28	-	ND	Cranial	Solid	Medulloblastoma	Exitus
3	F	16	-	ND	Thorax	Solid	Neuroblastoma	Exitus
4	M	28	+	34	Abdomen	Solid	Neuroblastoma	Exitus
5	M	1	+	34	Abdomen	Cystic-solid	Teratoma	Alive
6	F	1	+	22	Abdomen	Cystic-solid	Teratoma	Exitus
7	F	1	+	14	Abdomen	Cystic-solid	Teratoma	Alive
8	F	1	+	32	Thorax	Cystic	Gastroenteric cyst	Alive
9	F	1	-	ND	Abdomen	Solid	Teratoma	Alive
10	F	1	+	28	Abdomen	Cystic-solid	Teratoma	Alive
11	M	29	-	ND	Abdomen	Cystic-solid	hemangioendothelioma	Alive
12	F	22	+	32	Abdomen	Cystic	Over cystadenoma	Alive
13	M	1	+	30	Thorax	Solid	Rabdomyoma	Alive
14	F	1	+	28	Abdomen	Cystic	Over cystadenoma	Alive
15	M	28	-	ND	Thorax	Solid	Rabdomyoma	Alive
16	M	1	+	28	Abdomen	Solid	Wilms' tumor	Exitus
17	F	24	+	24	Thorax	Cystic	Lymphangioma	Alive
18	M	15	+	34	Abdomen	Cystic	Wilms' tumor	Alive
19	F	15	-	ND	Thorax	Solid	Teratoma of pericardium	Alive

F: female, M: male, ND: not diagnosed.



Abdominal tumors

The most frequent diagnosis in this study was abdominal tumor (n: 12). Ten newborns with the abdominal mass (83%) were detected prenatally. Five patients had teratoma and the others were Wilms' tumor (n: 2), cystadenoma of the ovary (n: 2), neuroblastoma (n: 1), mesenteric cyst (n: 1), hepatic hemangioendothelioma (n: 1). The masses were detected at 14th (n: 1), 22nd (n: 1), 28th (n: 4), 32nd (n: 1) and 34th (n: 3), weeks of gestation. Three patients with abdominal mass whose diagnosis were neuroblastoma, teratoma and Wilms' tumor died from respiratory distress (Wilms' tumor and teratoma), and treatment related complications (neuroblastoma).

Thoracic tumors

Of the distribution of the diagnosis of the six thoracic tumors, two had cardiac tumors and both of them were rhabdomyomas, the others were neuroblastoma (n: 1), gastroenteric cyst (n: 1) and lymphangioma (n: 1), and teratoma of the pericardium (n: 1). From the six newborns whom have thoracic mass lesions, three of them (50%) were detected prenatally. The masses were detected at 24th, 30th and 32nd weeks of gestation. One of the newborns with thoracic tumors diagnosed neuroblastoma with Pepper Syndrome died from respiratory distress in the neonatal period, whereas the rest of the subjects with thoracic tumor are at complete remission without any sequel or complication.

Cranial tumors

Medulloblastoma was diagnosed in one newborn. However, this patient was not detected during prenatal period. This patient died because of progressive disease.

Discussion

Neonatal tumors are extremely rare tumors in childhood, and comprise approximately 2% of childhood malignancies (1, 2). There are only a few reports including retrospective case series and reviews, whereas case reports concerning this topic can be encountered in medical literature.

The prenatal diagnosis of the neonatal masses was established in 13 patients (68%) of total 19 patients. Albert et al had reported that thirteen patients (48%) of total 27 patients were prenatally diagnosed (6). López Almaraz and colleagues had introduced that five neonates (31.2%) of 16 patients had a prenatal diagnosis, 60% of which were made in the last 7 years of the study period (3). We believe that the high percentage of prenatal diagnosis in our study is a result of the increased prenatal screening programs in obstetric follow.

The median age at diagnosis was 8 days in the current series. When compared to another study from our country (1), the delay in some of the reported cases in the previously mentioned study had been diminished in our study and; we speculate that the timing of the diagnosis of the neonatal tumor can be closely connected with prenatal screening studies such as ultrasonographic and obstetric examination. At the distribution of the prenatal detected masses; the majority of them were germ cell tumors such as teratoma (n: 6/19, 31%), which originates from all three germinal layers, and may occur in a variety of locations. In the current study, all of the diagnosed teratomas were located in the abdomen, especially in the sacrococcygeal region; expect one which originated from pericardium. Neuroblastoma, rhabdomyoma, Wilms' tumor and ovary cystadenoma are following teratoma by 2 patients for each of the diseases. The distributions of neonatal tumors in other studies were similar to the current study (1). Perek and co-workers (7) reported that the most common diagnosis in neonatal tumors were germ cell tumours which constituted 60% of all tumors, amongst them 52% were mature teratomas. The second most common was neuroblastoma. Lee et al (4) found that teratoma was also the most common congenital neoplasm in their series followed by face and neck located lymphangioma in 5 patients (15%). In some case series, the neuroblastoma had gone in front of teratoma (3).

We did not find any associated syndromes or congenital anomalies in our patients but two of our patients were twin sisters.



Gray scale ultrasonography, an operator-dependent examination is a feasible and cheap imaging modality that does not have any contradictions or side effect make for pregnant and children. On the other hand recent advance in the imaging area had also affect the sonography, and high resolution machines with the features of color Doppler has been widely used. Color Doppler twinkling artifact may allow functional evaluation (16). Magnetic resonance imaging has an excellent value on determinate the prenatal pathologies including benign and malignant masses. But magnetic resonance studies require much time, equipment's and educated technician and naturally an expert radiologist. The comparison of different radiological modalities is out of the current study. The usefulness of ultrasonography was determined with comparison to the histological diagnosis as a gold standard.

As a limitation of the current study it must be emphasized that ultrasonography is an operator depended study. The experience of the ultrasound performer can affect the radiological diagnosis. The six patients who don't have prenatal diagnosis may have been examined by un-experienced ultrasound performers.

In conclusion, we would like to vigorously emphasize that the knowledge of the presence of a neoplasm in the fetus may alter the prenatal management of a pregnancy and the mode of delivery, and facilitates immediate postnatal supportive treatment. The early detection of a fetal neoplasm is therefore very important. Obstetric ultrasonography has a significant importance in this area. Our current study underlines that the predictive value of fetal neoplasm by ultrasonographic examination is higher when the tumor is cystic and located in the abdomen.

References

1. Buyukpamukcu M, Varan A, Tanyel C, Senocak ME, Gogus S, Akyuz C, Kutluk T, Buyukpamukcu N. Solid tumors in the neonatal period. *Clin Pediatr* 2003; 42: 29-34.
2. de Bouyn-Icher C, Minard-Colin V, Isapof A, Khuong Quang DA, Redon I, Hartmann O. Malignant solid tumors in neonates: a study of 71 cases. *Arch Pediatr* 2006; 13: 1486-1494.
3. López Almaraz R, Villafruela Alvarez C, Rodríguez Luis J, Doménech Martínez E. Neonatal neoplasms: a single-centre experience. *An Pediatr* 2006; 65: 529-535.
4. Lee SH, Cho JY, Song MJ, Min JY, Han BH, Lee YH, Cho BJ, Kim SH. Prenatal ultrasound findings of fetal neoplasms. *Korean J Radiol* 2002; 3: 64-73.
5. Sbragia L, Paek BW, Feldstein VA, Farrell JA, Harrison MR, Albanese CT, Farmer DL. Outcome of prenatally diagnosed solid fetal tumors. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1244-1247.
6. Albert A, Cruz O, Montaner A, Vela A, Badosa J, Castañón M, Morales L. Congenital solid tumors. A thirteen-year review. *Cir Pediatr* 2004; 17: 133-136.
7. Perek D, Brozyna A, Dembowska-Baginska B, Stypinska M, Sojka M, Bacewicz L, Polnik D, Kalicinski P. Tumours in newborns and infants up to three months of life. One institution experience. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10: 711-723.
8. Oguzkurt P, Ince E, Temiz A, Demir S, Akabolat F, Hicsonmez A. Prenatal diagnosis of a mass in the adrenal region that proved to be a teratoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 350-351.
9. Koken G, Yilmazer M, Sahin FK, Cosar E, Aslan A, Sahin O, Haktanir A. Prenatal diagnosis of a fetal intracranial immature teratoma. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24: 368-371.
10. Karasahin KE, Gezginc K, Ulubay M, Ergün A. Fetal ovarian cysts diagnosed during prenatal ultrasound screening. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47: 215-217.
11. Saygili-Yilmaz ES, Incki KK, Turgut M, Kelekci S. Prenatal diagnosis of type I sacrococcygeal teratoma and its management. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 153-155.
12. Koksall Y, Varan A, Akalan N, Bostanci A, Cila A, Soylemezoglu F, Buyukpamukcu M. Congenital cerebellar primitive neuroectodermal tumor in a newborn. *Am J Perinatol* 2006; 23: 173-176.
13. Koksall Y, Varan A, Kale G, Tanyel FC, Buyukpamukcu M. Bilateral adrenal cystic neuroblastoma with hepatic and splenic involvement in a newborn. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 670-671.
14. Koklu E, Akcakus M, Okur H, Basbug M, Patiroglu T, Yikilmaz A, Tasdemir A. Gastroenteric duplication cysts in a newborn: unusual clinical and



radiologic presentations. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11: 66-67.

15. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M, Caglayan O, Dundar M, Murat N. Sacrococcygeal teratoma in a fetus with prenatally diagnosed partial trisomy 10q (10q24.3-->qter) and partial monosomy 17p (p13.3-->pter). *Prenat Diagn* 2007; 27: 365-368.

16. Davran R. The usefulness of color Doppler twinkling artifact in the diagnosis of urinary calculi. *Eur J Radiol* 2009; 53: 131-135.



Çinkodan Zengin Diyetin, Sigara Dumanı Maruziyetindeki Sıçan Mesane

Dokusu Sitokin Profiline Etkisi

The Effect of Zinc Rich Diet to the Cytokine Profile in the Rat Bladder on Cigarette Smoke Exposure

Elçin Hakan Terzi¹, Aysel Kükner¹, Hatip Aydın², Mehmet Emin Özyalvaçlı³, Tülin Fırat¹, Uğur Üyetürk³

¹İzmit Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Bolu

²Zeynep Kamil Kadın Doğum Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü İstanbul

³İzmit Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı Bolu

Özet

Amaç: Sigara içimi akciğer, larinks, özefagus, mide, mesane ve böbrek kanserleri ile kronik hastalıkların sebebidir. Sitokinler, inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde önemlidirler. Sigara, çinko eksikliği sebebidir. Çinko, antioksidan olup serbest radikallerin zararlarından hücreleri korur. Çalışmamızda sigara dumanına maruz bırakılarak çinkodan zengin diyet ile beslenen sıçanların mesane dokusundaki TLR 2, TLR 4, Nükleer faktör kappa B, İnterlökin 1β ve İnterlökin 10 ekspresyonuna etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 24 adet erişkin erkek Wistar-Albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Birinci grup normal, 2. grup ise çinkodan zengin diyetle beslendi. Üçüncü ve 4. gruplar sigara inhalasyonu yapılan gruplar olup sırasıyla normal ve çinkodan zengin diyetle beslenen gruplardı. Deney sonunda alınan mesane dokuları histolojik olarak değerlendirildi. Kalan doku örnekleri ise Real time polymerase chain reaction yöntemi ile sitokin ekspresyonları gösterilerek değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmadaki hiçbir grup mesane epitelinde değişiklik izlenmemiştir. Sigara verilen grupta sadece düz kas yapılarında tabakalar arasında ödem ve bazı alanlarda yoğun inflamatuvar hücreler ile bu alanlarda hemoraji ve konjesyona rastlanılmıştır. Çinkodan zengin diyetle beslenen denekler de ise inflamatuvar hücrelere, konjesyona ve ödeme daha az rastlandı. Tüm sıçan gruplarının mesane dokularında sitokin ekspresyonları ikili olarak karşılaştırılarak sigaraya maruz kalmış sıçanlarda çinko almayan ve çinko alan sıçanlar için NF-κB2 geni için anlamlı farklılık bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak sigara maruz kalan sıçanlarda çinko kullanımının anlamı bir şekilde NF-κB2 ekspresyonunu artışına neden olması, çinkonun sigaraya bağlı gelişen mesane kanserlerinde kanserli hücre apoptozunu arttırarak tedaviye katkı yapabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara Dumanı Maruziyeti, RT-PCR, Çinko, NF-κB2.

Abstract

Objective: Cigarette smoking causes lung, larynx, esophagus, stomach, bladder and kidney cancers and chronic diseases. Cytokines are important in initiating and maintaining inflammation. Smoking is the cause of zinc deficiency. Zinc is an antioxidant and protects cells from free radical damage. In our study, it was aimed to investigate the effect of cigarette smoke exposure on expression of Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, nuclear factor kappa B, interleukin 1β and interleukin 10 in the bladder tissue of rats fed with zinc rich diet.

Method: In this study 24 adult male Wistar-Albino rats were used. The rats were divided into 4 groups. First group was fed with normal diet, the 2nd group was fed with zinc rich diet. Third and 4th groups were exposed to cigarette inhalation and fed with normal and zinc rich diet respectively. The bladder tissues were taken at the end of the experiment and evaluated histologically. The remaining tissue samples were evaluated by the method of Real time polymerase chain reaction to show cytokine expression.

Results: No changes in urinary bladder epithelium was observed in all study groups. Edema and inflammatory cells in the smooth muscle layers with intense hemorrhage and congestion were observed in cigarette smoke given group. Less inflammatory cells, congestion and edema have been found in the rats fed with zinc rich diet. Cytokine expression in bladder tissue of all groups of rats compared in pairs and significant difference was found for the NF-κB2 gene in zinc rich supplemented and normally supplemented rats exposed to cigarette smoke.

Conclusion: As a result, a significant increase in expression of NF-κB2 caused by the use of zinc in rats exposed to cigarette smoke suggests that zinc can contribute the treatment of bladder cancer due to smoking by increasing cancer cell.

Keywords: Cigarette smoke exposure, RT-PCR, Zinc, NF-κB2.

Giriş

Sigara, dünya genelinde yaygın olarak kullanılan tütünün bir formudur. Buna bağlı olarak sigara kullanımı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en ciddi mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olarak dikkatleri çekmektedir (1,2). Ülkemizde de yılda ortalama olarak 100.000 kişi sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle

ölmektedir. Önlem alınmazsa 2025 yılında ölümlerin sayısı 250.000 e çıkacaktır (3). Sigara dumanı 7000 den fazla kimyasal içerir ve bunların en az 69 adedi arsenik, kadmiyum, benzen ve benzopirene içerir temel hastalıklar la olan ilişkisi bilinen kanserojenler ile çok sayıda toksik maddeleri barındırır (4-6). Sigara içi-



minin akciğer, ağız, larinks, özefagus, mide, mesane ve böbrek kanserleri ile koroner kalp hastalıkları, solunum yolu infeksiyonları gibi ciddi sağlık sorunlarının nedeni olduğu tespit edilmiştir (7,8). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda sigara içiminin mesane kanseri gelişimi riskini 2-4 kat arttırdığı gösterilmiştir (9). Sigara dumanındaki mesane kanserlerine neden olan en önemli etken aromatik aminlerin N-Nitroso bileşikleri (NOCs) olduğu bilinmesine rağmen kanserojen mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (10,11). Bölgeler arasında farklılıklar olmakla beraber erkeklerde tüm kanser türlerinin %4,5'ünü ve kadınlarda %1,5'ünü oluşturan mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden biridir (12).

Sigara inflamasyon etkenlerinin artmasına ve aktifleşmesine neden olmaktadır, karsinogenezis dışında mesane ve testis dokularında da değişik toksik etkileri bilinmektedir. Sitokinler, inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde önemli rol oynarlar. Sitokin ve sitokin aktivite-lerinin belirlenmesi hastalık evresi, rezolüsyon süreci ve hastalık evresine spesifik tedavi konusunda değerli bilgiler sağlamaktadır (13,14).

Sigara içenlerde ve kronik hastalığı olanlarda çinko eksikliğinin olduğu bilinmektedir. Çinko, bağışıklık sistemini güçlendirir ayrıca çinkonun antioksidan özelliği olup serbest radikallerin sebep olduğu zararlardan hücreleri korumaya yardım eder (15). Ancak sigaranın etkilerine karşı çinkodan zengin diyet ile yapılmış çalışmalar az sayıda olup bu konuda sınırlı bilgiler bulunmaktadır.

Bu çalışmada sigara dumanına maruz bırakılan ve çinkodan zengin diyet ile beslenen sıçanların mesane dokusundaki inflamasyona neden olan sitokinlerden Toll-like reseptör 2 ve 4 (TLR 2, TLR 4), Nükleer faktör kappa B (NF-κB), İnterlökin (IL) 1β ve IL-10 ifadesinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma için yerel deney hayvanları etik kurulunun onayı alınmıştır. Çalışmada toplam 24 adet 250-300 gr ağırlığında erişkin erkek Wistar-Albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar normal laboratuvar koşullarında ad libitum beslendi. Her

grupta altı sıçan olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

Grup 1; Herhangi bir işlem uygulanmayan, normal koşullarda beslenen kontrol grubu,
Grup 2; Herhangi bir işlem uygulanmayan, normal koşullarda çinkodan zengin diyet ile beslenen grup,
Grup 3; 12 hafta süreyle günde 3 kez 2 adet sigara (Uzun Samsun marka) dumanına maruz bırakılıp normal diyet ile beslenen grup,
Grup 4; 12 hafta süreyle günde 3 kez 2 adet sigara (Uzun Samsun marka) dumanına maruz bırakılıp çinkodan zengin diyet ile beslenen grup olarak düzenlendi.

Çinkodan Zengin yemin hazırlanması

Çinko içeriği normal diyetinde 22 mg/kg, çinkodan zengin gruplarda 150 mg/kg olacak şekilde hazırlandı.

Sigara dumanına inhalasyon düzeneği

Sıçanlara sigara dumanına maruz bırakmak için ebatları 50x35x36 cm, kalınlığı 0.5 mm ve iç hacmi yaklaşık 0.060 m³ olan cam kabin hazırlanarak silikon ile izole edildi. Kabin içine bir ucu dışarıda akvaryum motoruna bağlı olan plastik boru yerleştirildi. Sigara dumanını soluyacak olan sıçanlar cam kabin içine alındı ve plastik borunun kabin içindeki ucuna her uygulamada iki adet yanan sigara takılıp motor ile püflandı. Bir sigaranın yanma süresi yaklaşık 7 dakika olup iki sigara arasında 5 dakikalık normal hava soluma süresi bırakıldı. Bu işlemler 12 hafta boyunca tekrarlandı. Bu süre sonunda sıçanlara 50 mg/kg ketamin hidroklorid ve 20 mg/kg ksilazin verilerek anestezi altında ötanazi uygulanarak mesane doku örnekleri alındı.

Histolojik değerlendirme ve Real-Time PCR yöntemi

Doku örneğinin bir kısmı % 10'luk formaldehid ile tespit edildi ve takip işlemlerinden sonra parafin bloklar elde edilerek Hematoksilin-Eozin boyaması ile genel doku inflamasyon, ödem, konjesyon, kanama açısından değerlendirildi. Mesane dokularının kalan kısmı -80 derecede, Real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile TLR2, TLR4, NF-κB, İnter-

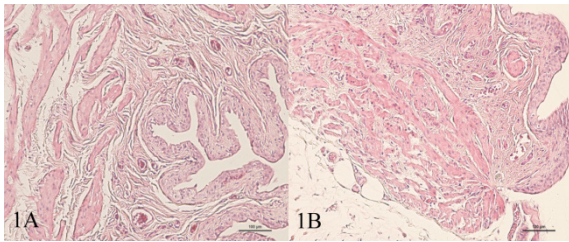


lökün (IL) 1 β ve IL-10 ekspresyonları gösterilmek üzere saklandı.

Mesane dokularından RNA izolasyon kiti (Pure-Link mRNA Mini Kit, Ambion, USA) ve High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix (Applied Biosystem, Amerika) kullanılarak cDNA'ları elde edildi. Çalışmaya alınan sıçanlarda TLR2, TLR4, TNF, IL1, IL10, NF- κ B 1 NF- κ B 2 genleri için tasarlanan özgül primer çiftleriyle genlerin ifade düzeyleri ölçüldü. Gen ifadelerinin karşılaştırılması amacıyla sıçanlarda sabit düzeyde ifade olduğunu bildiğimiz genlerden ACTB geni kontrol olarak seçilerek ekspresyon düzeyi bakıldı. Gen ekspresyonlarını değerlendirmek için Taqman Gene assay kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada, Real Time PCR (7500 Real Time PCR Sistemi, Applied Biosystem, USA) Taqman Gene Expression Master Mix protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi. Elde edilen gen ekspresyon düzeyleri Livak ve ark. belirttiği şekilde C_t Mean, ΔC_t Mean, $\Delta\Delta C_t$, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ değerleri tek tek hesaplanarak değerlendirildi (16). İfade düzeylerinin istatistiksel analizleri SPSS 16 programı ile Mann-Whitney U yöntemi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak $p \leq 0,05$ anlamlı kabul edildi.

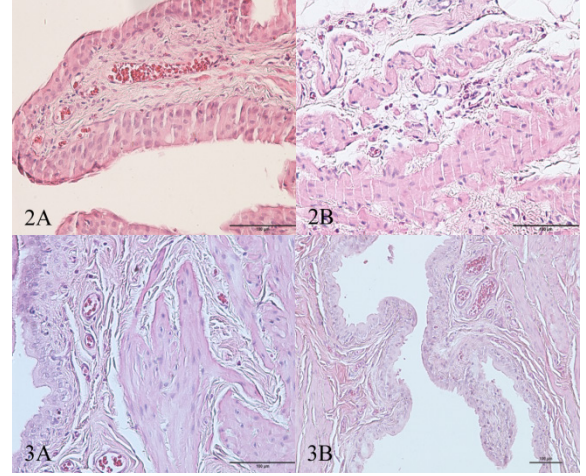
Bulgular

Doku kesitleri histolojik olarak değerlendirildiğinde; normal ve çinkodan zengin diyetle beslenen sıçan mesane dokularında herhangi bir değişiklik izlenmeyip normal histolojik yapı görüldü (Şekil 1).



Sigara verilen grupta ise mesane epitelinde metaplazik değişiklikler izlenmedi normal yapı tespit edildi. Düz kas grupları arasında ödem ve bazı alanlarda yoğun inflamatuvar hücreler izlenmiş olup bu alanlarda hemoraji ve konjesyona görüldü (Şekil 2). Çinkodan zengin diyetle beslenen denekler de ise inflamatuvar hücrelere ve konjesyona daha az rastlandı. Ayrıca kas

lifleri daha düzenli olup kas tabakaları arasındaki ödem daha az görüldü (Şekil 3).

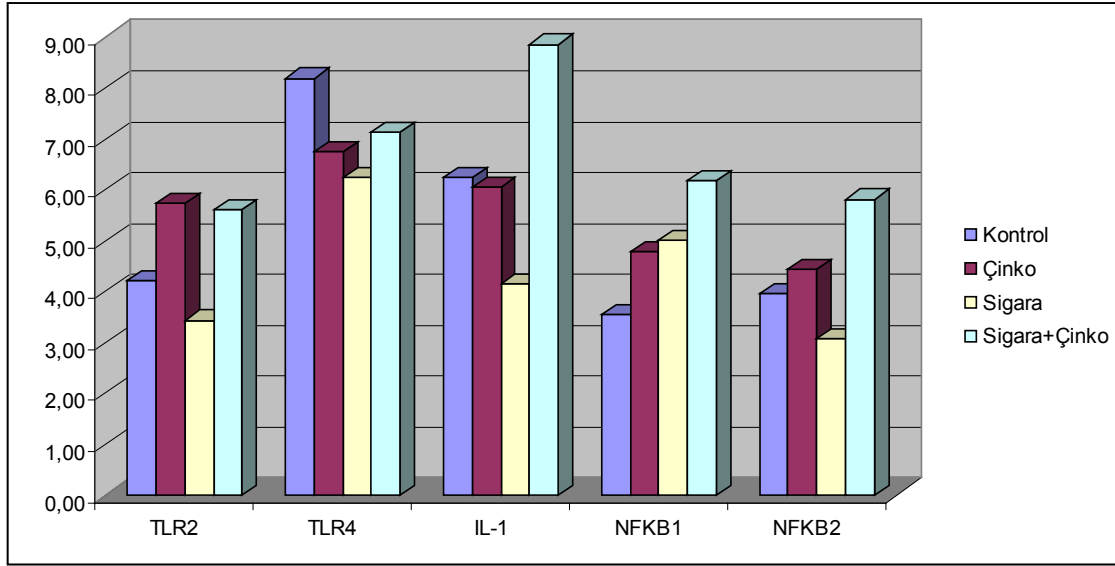


Tüm sıçan gruplarının mesane dokularında TLR2, TLR4, IL-1, NF- κ B1 ve NF- κ B2 ekspresyonları değerlendirildi. IL-10 için yeterli sayıda sıçanda ekspresyon elde edilemedi. Her gen için gruplar tek tek karşılaştırıldığında, değerlendirilen genlerin tüm gruplar arasında anlamlı olmadığı saptandı (sırasıyla, $p = 0.280, 0.426, 0.320, 0.627, 0.134$). Ancak, sigaraya maruz kalmış çinko alan ve çinko almayan sıçanlar karşılaştırıldığında, NF- κ B2 geni için anlamlı farklılık bulunurken ($p=0.024$), IL-1 için istatistiksel anlamlılığa yakın olduğu ($p=0,067$) saptandı. Çalışmadaki gen ekspresyonlarının ortalaması Grafik 1'de ve ortalama $2^{-\Delta\Delta C_t}$ değerleri Grafik 2'de gösterilmektedir.

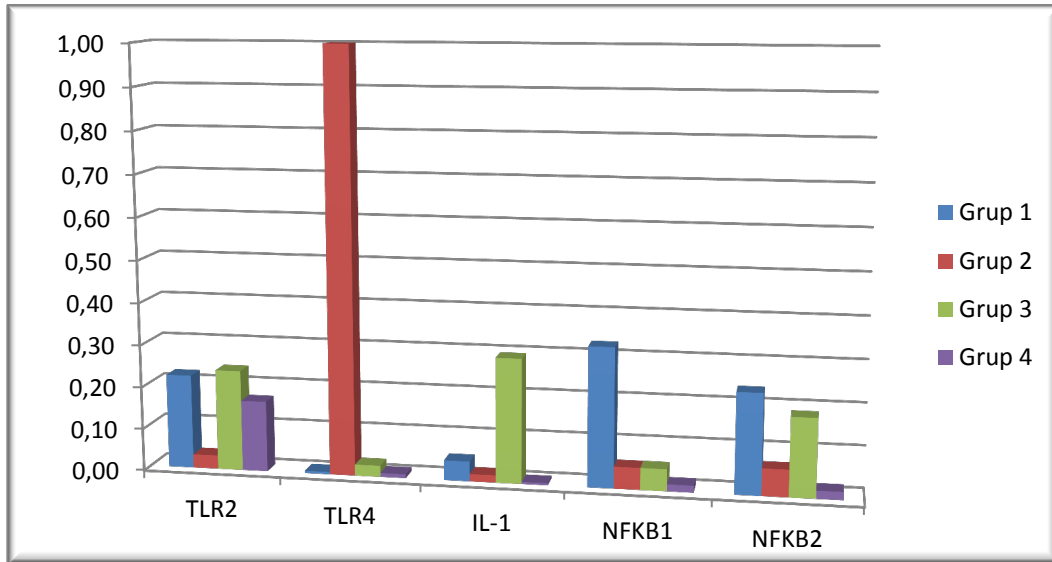
Tartışma

Sigara, erken ölümler ve önlenilebilir hastalıkların en önemli sebebidir (17). Sigara kullanmayan kişilerin sigara içilen ortamdaki havayı solması pasif içiciliktir. Buna en çok eş, çocuklar ve arkadaşlar maruz kalmaktadır. İçen çekilen dumanın dışarıya üflenmesi ve sigara ucundan çıkan yan duman ortamdaki sigara dumanı kaynaklarıdır. Yan duman eksik yanmadan dolayı ana dumandan daha kirli ve toksiktir. Ülkemizdeki sigaraya bağlı ölümlerin en az %15 i pasif sigara içimine bağlıdır (3, 18).

Sigara kullanımına bağlı olarak artan oksidatif stres, normal dokuların fonksiyonlarını bozarak hasara sebep olmaktadır (19).



Grafik 1. Deneydeki farelerin gruplara göre TLR2, TLR4, IL-1, NFKB1 ve NFKB2 gen ifadelerinin birbirlerine göre değişim farklarının gösterimi



Grafik 2. Deneydeki farelerin gruplara göre TLR2, TLR4, IL-1, NFKB1 ve NFKB2 gen ifadelerinin $2^{-\Delta\Delta C_T}$ değerlerinin hesaplanması ile elde edilen ortalamaların birbirlerine göre değişim farklarının gösterimi

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki oksidatif strese bağlı hasarlanmalar kanserin gelişimindeki faktörlerden biri olabilir ve oksidasyonu azaltmak mesane kanserinin oluşumunu engelleyebilir (20). Bu durum antioksidant sistemi oluşturan enzimlerin yapısında bulunan elementlerin oksidatif hasarın azaltılmasına katkı sağlayabileceğini ve kansere karşı koruyucu bir etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (21, 22). Çinko oksidan-antioksidan özellikleri olan bir elementtir. Yapılan bazı çalışmalarda çinkonun, akut ve kronik olarak allerjenlere maruz

kalan farelerde eozinofil ve lenfosit sayısını azalttığı saptanmıştır. Havayolu epitelinde çinko eksikliği oksidatif stresi ve sitokin uyarımlı hücre ölümünü tetikler ve respiratuvar silya titreşimini azaltır. Sigaranın ortaya çıkardığı etkilere karşı çeşitli antioksidan maddeler kullanılmıştır (15). Bizde yaptığımız çalışmada sigara ile beraber çinkodan zengin diyetin dokudaki inflamatuvar hücre sayısını azalttığını tespit ettik.

Nükleer faktör kappa B sigara dumanının etkilerini düzenleyen transkripsiyon faktörü olarak

bilinir. Daha önceki çalışmalar sigara içicilerinin bronşiyal biyopsilerinde Nükleer faktör kappa B artışı göstermiştir (23). Mesane kanserinde de apoptozisin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (24).

Çalışmamızda gruplar arasında NF-kB1 ifadesi açısından herhangi bir farklılık bulunmazken, sigara maruziyeti olan sıçanlarda çinko tedavisine bağlı olarak NF-kB2 ifade düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmaktaydı. Sigaraya maruz kalmayan sıçanlarda çinko takviyesi NF-kB2 herhangi bir etkiye neden olmazken, sigara maruz kalan sıçanlarda çinko kullanımı anlamlı bir şekilde NF-kB2 ifade düzeyinin artışına neden olmaktadır. Bu veri bizlere sigaranın mesane üzerindeki zararlı etkilerini azaltmak için çinko kullanımının koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca sigara kullanıcılarında çinko kullanımıyla NF-kB2 ifade düzeyinin artışı, bize mesane tümörlerinde çinko kullanımının apoptoz artışını desteklemesi nedeniyle tedavide bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

İnterlökin 1 (IL-1) , kuvvetli inflamatuvar aktivitesi olan çok fonksiyonlu bir sitokindir. IL 1β çok çeşitli biyolojik aktivitesi olan proinflamatuvar bir sitokindir (25). Yapılan bazı çalışmalarda sigaranın IL-1'i baskılaması nedeniyle inflamasyonu azalttığı bildirilmektedir (26). Çalışmamızda özellikle sigara içen grupta sigara kullanan ve çinko verilen gruba göre IL-1 seviyesinin azaldığını görmekteyiz. Bu çinkonun ile beraber sigaraya maruz bırakılan grupta ise IL-1 seviyesinin belirgin bir şekilde artmasının bize çinkonun koruyucu etkisini düşündürmektedir. Ancak histolojik olarak 3. grup mesane dokularında artan inflamatuvar hücrelerin tedavi grubunda görülmemesi inflamasyonun IL-1 kaynaklı olmadığını desteklemektedir.

Toll-like reseptörleri, katalitik olmayan reseptörler grubunun bir üyesidir (27). TLR-2 monositler/makrofajlar, myeloid dendritik hücreler, mast hücrelerin yüzeyinde yer alırken TLR-4 bu hücrelerin yanısıra, bağırsak epitel hücrelerinde de yer alır. İnvaziv patojenlerin belirlenmesinde ve inflamatuvar hastalıklarda kritik öneme sahiptirler. TLR aktivasyonu sitokin, kemokin ve interferon ya da proteaz, defensin, kollektin, lizozim, laktoferrin gibi doğal bağışıklık mole-

küllerinin harekete geçmesini sağlar (28). Sigara maruziyeti ve/veya çinko kullanımının TLR gen ifadeleri açısından istatistiksel bir anlamlı değişime neden olmadığını belirledik.

Çalışmamızda gruplar arasında TLR-2, TLR-4 ve NF-kB1 ekspresyonlarında herhangi bir anlamlı değişiklik saptamadık. Fazla sayıda denek kullanılarak, sigara dumanına maruziyet dozu ve süresi uzun tutularak yapılacak olan çalışmalar ile sigaranın epitel doku ve sitokin profili üzerine oluşturduğu değişiklikler konusunda daha fazla bilgi elde edilmesi sağlanacaktır.

Sonuç olarak sigaraya maruz kalan sıçanlarda, çinkodan zengin beslenmenin apoptozisin artmasına etki eden NF-kB2 ekspresyonu tespit edilmiştir. Sigaraya bağlı gelişebilecek mesane kanserlerinde hücre apoptozunu arttırarak tedaviye katkı için çinkonun kullanılabilirliği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Tobacco: Deadly in Any Form or Disguise. Geneva: World Health Organization; 2006. [accessed: July 13, 2007]. <http://www.who.int/tobacco/communications/events/wntd/2006/Tfi_Rapport.pdf>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 2000–2004. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2008;57(45):1226–8
3. Uluslararası Katılımlı Üçüncü Sigara veya Sağlık Ulusal Kongresi Sonuç bildirgesi 1 Aralık 2006 ANKARA <http://www.tutunsuzyasam.org/dosya/SonucBildirgesi.doc>
4. International Agency for Research on Cancer [IARC] 2004
5. Rodgman A, Perfetti TA. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Boca Raton (FL): CRC Press Taylor & Francis Group; 2009
6. US Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta (GA). 2010.
7. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of



- the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
8. Kato M, Wei M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Wanibuchi H. Evaluation of the modifying effect of inhalation of mainstream cigarette smoke on mouse bladder carcinogenesis. *J Toxicol Pathol.* 2013 Dec;26(4):447-51. doi: 10.1293/tox.2013-0039.
9. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, and Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 306: 737–745. 2011.
10. Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, and Streicher RP. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst.* 88: 1046–1052. 1996
11. Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking: the medical and economic issues. *Am J Med.* 1992 Jul 15;93(1A):38S-42S.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917. PubMed PMID: 21351269. Epub 2011/02/26.
13. Hebda PA, Piltcher OB, Swarts JD, Alper CM, Zeevi A, Doyle WJ. Cytokine profiles in a rat model of otitis media with effusion caused by eustachian tube obstruction with and without *Streptococcus pneumoniae* infection. *Laryngoscope.* 2002 Sep;112(9):1657-62.
14. Mortaz E, Lazar Z, Koenderman L. Cigarette smoke attenuates the production of cytokines by human plasmacytoid dendritic cells and enhances the release of IL-8 in response to TLR-9 stimulation *Respiratory Research* 2009 *Respir Res.* 2009 Jun 10;10:47.
15. Lang C, Hansen M, Roscioli E. Dietary zinc mediates inflammation and protects against wasting and metabolic derangement caused by sustained cigarette smoke exposure in mice. *Biometals.* 2011 Feb;24(1):23-39
16. Livak KJ, Schmittgen TD., Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-8.
17. Fielding JE. Smoking: health effects and control (1). *N Engl J Med.* 1985 Aug 22;313(8):491-8
18. Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking: the medical and economic issues. *Am J Med.* 1992 Jul 15;93(1A):38S-42S.
19. Salganik RI, Solovyova NA, Dikalov SI, Grishaeva ON, Semenova LA, Popovsky AV. Inherited enhancement of hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in the S strain rats results in DNA rearrangements, degenerative diseases, and premature aging. *Biochemical and biophysical research communications.* 1994 Mar 15;199(2):726-33.
20. Akcay T, Saygili I, Andican G, Yalcin V. Increased formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in peripheral blood leukocytes in bladder cancer. *Urologia internationalis.* 2003;71(3):271-4.
21. Mao S, Huang S. Zinc and copper levels in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biological trace element research.* 2013 Jun;153(1-3):5-10.
22. Mazdak H, Yazdekhasti F, Movahedian A, Mirheshti N, Shafieian M. The comparative study of serum iron, copper, and zinc levels between bladder cancer patients and a control group. *International urology and nephrology.* 2010 Mar;42(1):89-93.
23. Preciado D, Lin J, Wuertz B. Cigarette Smoke Activates NFκB and Induces Muc5b Expression in Mouse Middle Ear Cells Laryngoscope. 2008 March; 118(3): 464–471.
24. Zhang GJ, Zhang Z. Effect of Bcl-2 on apoptosis and transcription factor NF-κB activation induced by adriamycin in bladder carcinoma BIU87 cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(4):2387-91
25. Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, Saito T, Ito LS, Ando M, Inoue M, Takezaki T, Tajima K. Smoking habit and interleukin 1B C-31T polymorphism. *J Epidemiol.* 2001 May;11(3):120-5.
26. Ouyang Y, Virasch N, Hao P, et al. Suppression of human IL-1β, IL-2, IFN-γ, and TNF-α production by cigarette smoke extractions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 280-287.
27. Hansson GK, Edfeldt K (2005). "Toll to be paid at the gateway to the vessel wall". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25 (6): 1085–7.
28. Unless else specified in boxes then ref is: Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology. Paperback: 384 pages. Publisher: Lippincott Williams & Wilkins; (July 1, 2007). Language: English. ISBN 0781795435. ISBN 978-0781795432. Page 17.



Komplikasyonlu gebeliklerden doğan bebeklerde kord kanı ferritin düzeyleri demir eksikliğinin erken bir göstergesi olabilir mi?

Is it possible cord blood ferritin levels an early indicator of iron deficiency in newborns who have delivered complicated pregnancies?

Nilüfer Tunç Guzoglu, Serap Karaman, İlke Özahi İpek, Abdülkadir Bozaykut

Zeynep Kamil Kadın Doğum Ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada amaç kronik fetal hipoksi ya da bozulmuş uteroplasental kan akımı riski olan yenidoğanlarda kordon kanında, hemoglobin, serum demir ve ferritin düzeylerinin incelenmesidir.

Yöntem: Çalışmaya hastanemizde doğum yapan 72 gebe kadın ve onların yenidoğan bebekleri alındı. Bu olgular iki gruba ayrılarak incelendi. Grup 1 komplikasyonlu gebelik geçiren 24 gebe ve onların bebeklerinden oluştu. Preeklampsi, gestasyonel diyabet, intrauterin büyüme geriliği varlığı komplikasyonlu gebelik olarak kabul edildi. Grup 2 ise gebeliği boyunca komplikasyon görülmeyen, sağlıklı 48 gebe ve onların bebeklerinden oluştu. Her iki gruptan doğumdan hemen sonra kordon kanından hemoglobin, serum demir ve ferritin tayini için kan örneği alındı.

Bulgular: Gruplar kord kanında ki hemoglobin, demir ve ferritin açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'deki hemoglobin değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken demir ve ferritin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (sırası ile $p=0,007$, $p=0,01$, $p=0,01$).

Sonuç: Komplikasyonlu gebeliklerden doğan bebeklerde serum ferritin değerlerinin düşük saptanması, bu bebeklerde erken dönemde demir eksikliği anemisi olasılığını arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kord kanı, ferritin, komplike gebelikler.

Abstract

Objective: The main objective of the study was to determine of cord blood hemoglobin, ferrous and ferritin levels in newborns who have risk of fetal hypoxia or uteroplasental insufficiency.

Method: 72 pregnant women who delivered in our hospital and their newborns were included the study. All cases were divided into two groups. Group 1 was included 24 complicated pregnancies (preeclampsia, gestational diabetes and intrauterine growth retardation) and their newborns. Group 2 was included 48 healthy pregnant women and their newborns. Hemoglobin, serum ferrous level and serum ferritin level in cord blood were tested for two groups after delivery.

Results: In Group 1, cord blood hemoglobin level was significantly higher while ferrous and ferritin levels were significantly lower than Group 2 (respectively $p=0.007$, $p=0.01$, $p=0.01$).

Conclusion: Ferritin level is determined lower in newborns who have delivered complicated pregnancies. It is also increase of possibility of iron deficiency anemia in these newborns early term.

Keywords: Cord blood, ferritin, complicated pregnancies.

Giriş

Demir eksikliği ve buna bağlı anemi en sık süt çocukluğu döneminde görülür. Demir eksikliği anemisinin (DEA) en önemli nedeni diyetdeki eksiklik ve hızlı büyümeye bağlı artan ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Öte yandan DEA doku hipoksisi ve enzimlerin yapısındaki demirin yetersizliği nedeniyle sinir sistemi fonksiyonlarının azalmasına sebep olduğu bilinmektedir. Sinir sisteminin gelişimi için önemli olan postnatal ilk iki yılda, DEA'li çocukların uyarılmış potansiyel incelemelerinde merkezi ileti zamanının uzamış olduğu gösterilmiştir (1). Serum ferritin düzeyi vücut demir depolarını yansıtır. Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan ateş, enflamatuar

hastalık, enfeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi yükselmektedir. Bununla beraber demir eksikliği durumunda ferritin düzeyleri strese cevaben 50-100 ng/ml'den üzerine çıkamaz, bu nedenle ferritin düzeylerinin 100 ng/ml üzerinde olması demir eksikliği tanısını dışlar (2,3).

Intrauterin dönemde demir transportunun bozulması ya da demir kullanımının atması fetal demir depolarının azalmasına neden olabilir. Preeklampsi de uteroplasental perfüzyon bozukluğu, diyabette mikrovasküler komplikasyon riski nedeni ile uteroplasental demir transportunda bozukluğa yol açabilir.



Ayrıca kronik fetal hipoksi sonucu eritropoezdeki artıştan dolayı da demir kullanımı artmış olabilir.

Bu çalışmada doğum kilosuna bakılmaksızın, kronik fetal hipoksi ya da bozulmuş uteroplasental kan akımı riski olan yenidoğanlarda demir depolarını yansıtan serum ferritin seviyesinin azalmış olduğunu görmeyi amaçladık.

Tablo 1. Grupların demografik verileri

	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=48)	p
Anne yaşı (yıl) (Ort±SD)	27,5±5	24,8±5	0,04
Erkek cinsiyet n (%)	12 (% 50,0)	22(% 45,8)	0,7
Sezaryen ile doğum n (%)	12 (% 50)	3 (% 6,3)	<0,001
Gestasyon haftası (Ort±SD)	37±3	39±1	<0,001
Doğum kilosu (Ort±SD)	2339±734	3339±452	<0,001

Materyal ve Metod

Çalışmaya hastanemizde doğum yapan 72 gebe kadın ve onların yenidoğan bebekleri alındı. Bu olgular iki gruba ayrılarak incelendi.

Grup 1 komplikasyonlu gebelik geçiren 24 gebe ve onların bebeklerinden oluştu. Preeklampsi, gestasyonel diyabet, intrauterin büyüme geriliği (IUBG) varlığı komplikasyonlu gebelik olarak kabul edildi.

Grup 2 ise önceki gebeliklerinde ve son gebeliği boyunca komplikasyon görülmeyen, sistemik hastalığı olmayan, hemoglobin değerleri 11 g/dl'nin üzerinde olan ve 100 mg/gün elementer demir tedavisi dışında tedavi gereksinimi olmayan 48 gebe ve onların bebeklerinden oluştu.

Erken membran rüptürü, idrar yolu infeksiyon hikayesi olan gebeler ve konjenital infeksiyon düşünülen yenidoğanlar çalışmaya alınmadı.

Gebelerin ön kol venlerinden doğumdan önceki bir saat içinde rutin laboratuvar tekniğine uygun olarak tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere 2 mL venöz kan; serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin için demirden arındırılmış tüplere 6-8 mL kan, örnekleri alındı. Aynı olgularda doğum sonrası kordon klemplenmesinden hemen sonra kordon kanı alındı.

Tam kan sayımı Beckman Coulter LH 780 cihazında otomatik olarak yapıldı. Serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi kalorimetrik yöntemle (COBAZ İntegra 800), ferritin ölçümleri immünokemüliminisans yöntem (İmmulite 2000) ile çalışıldı.

Gebelerin yaşı, doğum şekli, yenidoğanların cinsiyeti, doğum ağırlığı ve gestasyonel haftası kaydedildi. Hemoglobin (hb), hematokrit (htc), ortalama eritrosit hacmi (OEH), serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi (DBK), serum ferritin değerleri gebeler ve yenidoğanlar için ayrı ayrı kaydedildi.

Tablo 2. Gebelerin doğumdan hemen önceki hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Gebe	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=48)	p
Hemoglobin (Ort±SD)	11,6±1,5	12,1±1	0,09
Hematokrit (Ort±SD)	35±4,2	36±3,2	0,25
OEH (Ort±SD)	84±6	87±6	0,06
Demir (Ort±SD)	93±62	73±45	0,15
DBK (Ort±SD)	461±143	592±124	0,001
Ferritin (me- dian)	30,04	20,05	0,09

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.



Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 3. Kord kanındaki hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.

Bebek	Grup		p
	1 (n=24)	2 (n=48)	
Hemoglobin (Ort±SD)	16,7±1,7	15,5±1,1	0,007
Hematokrit (Ort±SD)	49,7±5,2	46±3,4	0,004
OEH (Ort±SD)	109±6	105±14	0,17
Demir (Ort±SD)	105±51	141±50	0,01
DBK (Ort±SD)	326±92	288±119	0,19
Ferritin (me-dian)	106	164	0,01

Bulgular

Grup 1'de yer alan bebeklerin 17'si pre-ekleptik anne bebeği, 5'i IUBG, 4'ü gestastonel diyabetik anne bebeği idi.

Grup 1'de ki yenidoğanların doğum ağırlığı ve gestasyonel haftası Grup 2'de ki yenidoğanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Her iki grupta yer alan gebeler hb, OEH, demir ve ferritin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Yenidoğanlar hemoglobin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında Grup 1'de yer alan yenidoğanların kord kanında hb düzeyi Grup 2'de yer alan yenidoğanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,007$). Her iki gruptaki yenidoğanlar OEH ve DBK düzeyleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı ($p > 0,05$). Yenidoğanların serum demir ve ferritin düzeyleri için yapılan karşılaştırmada ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi. Grup 1'de ki yenidoğanların hem serum demir düzeyi hem de serum ferritin değerleri Grup 2'de ki yenidoğanlara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p = 0,01$) (Tablo 3).

Tartışma

Demir eksikliği dünya çapında en yaygın nütrisyonel eksikliklerdir. Demir eksikliği anemi dışında çok sayıda fonksiyonu etkileyerek sistemik bir bozukluğa yol açabilir. İnfant, çocuk ve adolesanlarda motor gelişim, mental gelişim ve iş gücünü negatif yönde etkiler (4-6). Hayatın erken dönemindeki DEA ve buna bağlı gelişen mental gerilik arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yenidoğan döneminde DEA ender olarak görülmesine rağmen, demir depolarını yansıtan serum ferritin değerleri doğumda oldukça geniş bir aralıkta yer alır (7).

Maternal diyabetin fetal demir durumuna etkisini saptamak için yapılan çalışmalarda, kontrol grubuna oranla diyabetli anne bebeklerinde kordon kanında serum ferritin düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır (8-10). Ayrıca maternal diyabetin kronik intrauterin hipoksi ve plasental vasküler yetmezliğe yol açarak eritropoizde artışa ve demir depolarının azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (9).

Maternal hipertansiyon, pre-eklempsi, eklempsi, maternal malnutrisyon IUBG'ne neden olmaktadır. İntra uterin büyüme geriliği olan yenidoğanlar da bozulmuş demir transportu ve kronik intrauterin hipoksiye maruziyetten dolayı demir eksikliği açısından risklidirler (11). Bir çalışmada gestasyon yaşına göre küçük bebekler, preeleptik anne bebekleri ve diyabetik anne bebeklerinden oluşan çalışma grubu, kontrol grubu ile karşılaştırılmış, komplikasyonlu gebelerin yenidoğanlarının kordon kanında transferrin düzeyi yüksek, serum ferritin düzeyi ise düşük saptanmıştır (12). Farklı bir çalışmada IUBG olan yenidoğanların kordon kanı ferritin/maternal ferritin oranı normal gebelikler ile karşılaştırılmış ve IUBG olanlarda bu oranın belirgin olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda da daha önceki çalışmalara benzer şekilde preeleptik anne bebeği, diyabetik anne bebeği ve IUBG olan yenidoğanların kordon kanındaki hb, htc düzeyi sorunsuz gebeliklerden doğan yenidoğanlara göre yüksekken, serum demir ve ferritin düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptandı.



Ayrıca her iki grupta yer alan gebelerin hb ve ferritin düzeylerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında fark olmaması da maternal aneminin etkisi olasılığından uzaklaştırmıştır.

Çalışmamızda komplikasyonlu gebelerden doğan yenidoğanların gebelik haftası normal gebelerden doğan yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde kısa idi. Bu grupta yer alan olgular riskli gebeliklerden oluştuğu için gebelik haftasının daha kısa olması beklenilmekte idi. Ancak plasental demir transportu özellikle son trimesterde olduğundan, bebeğin demir depoları bu dönemde dolmaktadır. Bu da son trimester plasental demir transportunu etkilemiş olabilir.

Georgieff ve ark. 'nın (14) yaptıkları bir çalışmada doğum sırasında kordon kanında ferritin düzeyi düşük olan yenidoğanlar ile ferritin düzeyi normal olan yenidoğanlar karşılaştırılmıştır. Bu bebeklerin doğum sonrası 9. ayda ferritin düzeyleri incelendiğinde ferritin düzeyi daha düşük olan grubun daha sonraki dönemde de bu bulgularının devam ettiği saptanmıştır. Beş yaşında ki çocukların dahil olduğu bir çalışmada kord kanında serum ferritin düzeyini düşük olması, düşük dil yeteneği, motor becerilerde gerilik ve davranış problemleri ile ilişkili bulunmuştur (15). Farklı bir araştırmada da bebeklik dönminde ki demir eksikliği anemisinin 5 yaşında mental ve motor fonksiyon skorlarında düşüklüğe neden olduğu gösterilmiştir (16,17). Komplikasyonlu gebelerden doğan bebeklerde plasental demir transportu gerek hastalık gerekse de gebelik haftasının kısa olmasından dolayı yeterli olamamakta ve demir depoları dolamaktadır. Bu nedenle demirin beyin gelişimi üzerine olan etkileri de düşünüldüğünde koruyucu tedavi klasik süresinden daha erken başlanabilir.

Sonuç olarak komplikasyonlu gebeliklerden doğan bebeklerde serum ferritin değerlerinin düşük saptanması, bu bebeklerde erken dönemde demir eksikliği anemisi olasılığını arttırmaktadır. Çalışmamız, bu bebeklere erken dönemde profilaktik demir tedavisi verildiğinde, bilişsel fonksiyon bozukluklarının önüne geçilebileceği görüşünü desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Ağaoğlu L, Torun O, Sefil Y, Demir D, Ünüvar E. Demir Eksikliği Anemisi ve Zeka Üzerine Etkileri. The Journal of the Child 2004 ; 4: 241-247.
2. Foirbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA Mc Grow Hill. 1995;46:490-506.
3. Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, Öztürk G, Eren S. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum doğum tehdidinde kullanımı. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2003;1: 13-18.
4. Grantham-McGregor S, Ani C. A Review of Studies on the Effect of Iron Deficiency on Cognitive Development in Children. J Nutr 2001; 131: 649-668.
5. Haas JD, Brownlie T. IV. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. J Nutr 2001;131:676-690.
6. Rasmussen KM. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? J Nutr 2001;131: 590-603.
7. Fleming RE. Cord serum ferritin levels, fetal iron status, and neurodevelopmental outcomes: Correlations and confounding variables. J Pediatr 2002;140:145-8.
8. Ye Y, Wang M, Chen K, Xie AL. Investigation of iron deficiency status in the newborns of gestational diabetes mellitus women. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013;48:25-28.
9. Verner AM, Manderson J, Lappin TR, McCance DR, Halliday HL, Sweet DG. Influence of maternal diabetes mellitus on fetal iron status. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 ;92:399-401.
10. Murata K. Cord transferrin and ferritin values for erythropoiesis in newborn infants of diabetic mothers. Endocrinol Jpn 1989; 36: 827-832
11. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. Neonatology. 2007;92:73-82.
12. Chockalingam UM, Edrie Murphy, Ophoven JC, Weisdorf SA, Georgieff MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. J Pediatr 1987;111: 283-286.
13. Abbas A, Nicolaidis K. Fetal serum ferritin and cobalamin in red blood cell isoimmunisation. Fetal Diagn Ther. 1995;10: 297-300.
14. Georgieff MK, Wewerks SW, Nelson CA, Repnier RA. Iron Status at 9 months of infants with low iron stores at birth. J Pediatr 2002;141: 405-409.
15. Tamura T, Goldenberg RL. Cord serum ferritin concentrations and mental and pschomotor



development of children at five years of age. J Pediatr 2001;140: 165-170.

16. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. N Engl J Med 1991; 325: 687–694.

17. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S. Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarımış potansiyellere etkisi. Uluslararası Hematoloj Onkoloji Dergisi 2000; 10: 194-198.



Enfeksiyon tanılı yoğun bakım hastalarında kısa ve uzun dönem mortaliteye etkili faktörler

Factors affecting the short and long term mortality of infected patients in intensive care unit

Ali Kutlucan¹, Murat Erdoğan², Leyla Kutlucan³, Handan Ankaralı⁴, Fatih Ermiş², Mücahit Gür², Elif Şenocak², Hilmi Demirin⁵, Yusuf Aydın²

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Düzce

³ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya

⁴ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı, Düzce

⁵ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Düzce

Özet

Amaç: Yoğun Bakım Ünitesindeki (YBÜ) enfeksiyöz hastalarda mortalite üzerinde etkili olabilecek risk faktörleri olan yaş, eşlik eden hastalıklar, prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), 25-OH vitamin D düzeyi ve APACHE II skoru ile; bu parametrelerin yoğun bakımda ve hastane sonrası otuz ile doksan günlük mortalite arasındaki ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları YBÜ'ye 1 Eylül 2011–30 Ağustos 2012 tarihleri arasında enfeksiyon tanısı ile kabul edilen 52 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sepsis, YBÜ'de mortaliteyi belirgin artırmıştır. Eşlik eden hastalıklardan; hipertansiyon dışındakilerin taburculuk durumuna, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmayla ilişkisi saptanmadı. Yatış laboratuvar değerlerinde; CRP ve PCT yüksek, 25-OH vitamin D ise düşük saptanmıştır. YBÜ'den taburculukta; yaş, 25-OH vitamin D, PCT, APACHE II'nin etkili olmadıkları, CRP artışının ölüm riski ile ilişkili olduğu görüldü. APACHE II skoru, otuz günlük yaşamla; yaş ise, otuz ve doksan günlük yaşamla ilişkili bulunmuştur. YBÜ sonrası devredilen serviste yatış süresi uzun olanlarda, hastane sonrası yaşam süresinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Sepsis, YBÜ mortalitesini, sepsisle beraber ileri yaşta taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük mortaliteyi artırabilir. APACHE II skoru, taburculuk sonrası uzun dönem sağkalım tahmininde kullanılabilir. PCT, CRP ve 25-OH vitamin D'nin, YBÜ hastalarının takibi ve prognozunu belirlemede tek başlarına ideal yöntemler olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, enfeksiyon, mortalite tahmini.

Abstract

Objective: We aimed to investigate the possible risk factors which could effect the mortality of infected patients in Intensive Care Unit (ICU) like age, concomitant diseases, Procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), vitamin D levels and APACHE II score. These parameters were also investigated for mortality during hospitalization period and thirty and ninety-day mortality after discharge from hospital.

Method: Fifty-two infected patients who were admitted to ICU of Duzce University School of Medicine, Department of Internal Medicine between 01 September 2011 to 30 August 2012 were evaluated prospectively.

Results: Sepsis increased mortality rate in ICU significantly. Concomitant diseases except hypertension were not associated with discharge status, 30 and 90 daily life expectancy. In the first hospitalization day CRP and PCT were found to be high while 25-OH vitamin D was found to be low. 25-OH vitamin D and PCT levels and APACHE II score were not associated with discharge status from ICU. CRP has been associated with increased risk of death, while APACHE II score was associated with thirty and ninety days life expectancy. It was found that life expectancy is higher with longer duration of hospitalization after ICU.

Conclusion: Sepsis may increase ICU mortality as well as advanced age with septicemia may increase 30th and 90th days mortality after discharge. APACHE II score can be used to predict long-term survival after discharge. PCT, CRP and 25-OH vitamin D were not considered as an ideal method alone for follow up and prognosis of ICU patients.

Keywords: Intensive care unit, infection, mortality prediction.

Giriş

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) günümüzde modern sağlık sisteminin bir parçası olup, son yıllarda hastanelerde oranı hızla artmaktadır. Enfeksiyon, steril dokuların organizmalar tarafından invazyonudur. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS), otoimmün hastalıklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanıklar veya cerrahi gibi enfeksiyon dışı durumlara karşı oluşan bozulmuş inflamatuvar yanıt olup,

sepsis ise enfeksiyon sonucu oluşan SIRS'dir (1). YBÜ'de takip edilen enfeksiyonlu hastalarda, özellikle de sepsis alt grubunda mortalite oranı belirgin yüksek olup, tahmini oranı % 20-50'dir (2-4). Bu hastaların taburculuk sonrası da artmış mortalite riski devam etmektedir. Enfeksiyondan ölümlerin çoğu ilk 6 ayda olsa da, sepsis sonrası hayatta kalan hastalarda mortalite ilk bir yılda yine



yüksek görülmüştür (5,6). Kritik enfektif hastalarda mortalite ve morbiditenin önceden tahmin edilmesi; hem tedaviyi yönlendirmede, hem de kaynak kullanımını belirlemede faydalı olabilecektir. YBÜ'de takip edilen hastalarda mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeni ile, risk faktörlerini de kapsayan prognoz belirleyici ideal bir yöntem/belirteç geliştirilmeye çalışılmaktadır. Skorklama sistemleri; hastalığın gidişatını tahmin etmek, ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek ve YBÜ'nün performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (7). APACHE skorklama sisteminin ön gördürücü olarak diğer skorklama sistemlerinden biraz daha üstün olduğu izlenmiştir (8,9). Skorklama sistemlerinin yanında, kullanımı daha pratik ve ucuz olabilecek biyomarkerlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Prokalsitonin (PCT) ile ilgili YBÜ çalışmalarının büyük çoğunluğu, kritik hastalardaki enfeksiyon ve sepsis tanısında PCT değeri üstüne odaklanmıştır. Son zamanlarda, yatıştaki D vitamini eksikliği de artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (10-12).

Biz bu çalışmada esas olarak YBÜ'deki enfeksiyöz hastalarda mortalite üzerinde etkili olabilecek risk faktörleri olan yaş, eşlik eden hastalıklar, PCT, C reaktif protein (CRP), 25-OH vitamin D düzeyi, APACHE II skoru ile; bu parametrelerin yoğun bakımda ve hastane sonrası otuz ile doksan günlük mortalite arasındaki ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları YBÜ'ye, 1 Eylül 2011–30 Ağustos 2012 tarihleri arasında enfeksiyon tanısı ile kabul edilen 52 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bu çalışmaya gebeler ve 18 yaşın altındaki hastalar alınmamıştır.

Tablo 1: Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar Parametresi	Ortalama Değer (Bulunan Aralık)
Hemoglobin (g/dl)	12.18 (7.3-16.7)
Beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	15.49 (3.91-76.4)
Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	244.36 (35.4-748)
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	52.7 (2-140)
Serum CRP değeri (mg/dl)	12.4 (0.6-34.7)
Serum 25-OH-vitamin D düzeyi (ng/ml)	14.27 (1.5-53.7)
Serum prokalsitonin değeri (pg/ml)	608.9 (43.9–7156)
Serum Kalsiyum değeri (mg/dl)	8.33 (6.1-10.3)
Serum Fosfor değeri (mg/dl)	4.6 (1.7-10.2)

Tüm hastalardan YBÜ'ye yatışı sırasında genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, ön tanı, ek hastalıklar) ile birlikte, ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve tam kan sayımı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, kan biyokimyası, değerleri için venöz kan alındı. Alınan kanlar aynı gün içinde hastane merkez laboratuvarında çalışıldı. Tam kan sayımı Pentra DX 120 cihazı ile aynı marka ticari ölçüm kitleri kullanılarak; kan biyokimyası ölçümleri Cobas C501 model biyokimya otoanalizör cihazı ile aynı marka ticari ölçüm kitleri kullanılarak; sedimentasyon ölçümü Vacuette marka cihaz ile yapıldı. 25-OH vitamin D ve PCT ölçümü için venöz yol ile alınan kanlar 4000 devir/dakikada 4 dakika süre ile santrifüj edildi, serum örnekleri -80 C de saklandı. 25-OH vitamin D ölçümü gama counter ile RIA (radioaktif immuno assay) yöntemi kullanılarak, PCT ölçümü ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile Epoch marka plate reader kullanılarak yapıldı ve <500 pg/ml normal değer kabul edildi (<0.5 ng/ml). Hastaların APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

Hastalardan antibiyotik tedavisi öncesi kan, idrar, derin trakeal aspirat (entübe hastalardan) ve balgam kültürleri (entübe olmayan hastalardan) alındı. Hastaların takibinde kültür sonuçlarına göre antibiyotik



tedavisi yeniden düzenlendi. Hastaların YBÜ’de kaldığı süre, YBÜ’den devir edildiği ilgili servislerde kaldığı süre, gün olarak kaydedilmiştir. Hastaneden taburcu olan hastaların T.C. Düzce Valiliği İl Nüfus ve Vatandaşlık Müdürlüğünden alınan verilerle 30 ve 90 günlük yaşam süreleri tespit edilmiştir.

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve Standard sapma; normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve düşük-yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student’s t-test veya non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım analizi cox analizi, sürekli değişkenler arası ilişki ise çoklu regresyon analizi ile araştırıldı. Tüm P değerleri çift-yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan YBÜ’ye enfeksiyon tanısı ile yatırılan 52 hastanın; 20’si kadın (%38.5), 32’si erkekti (%61.5) ve ortalama yaşları 69.56 ± 14.02 idi. Hastaların yoğun bakımda yatış süreleri 1-100 gün arasında değişmekte olup; ortalama kalış süresi 17 gün saptandı. Toplam 25 hasta hayatını kaybederken (% 48.1) [15 erkek (% 46.9), 10 bayan (%50)], 27 hasta YBÜ’den taburcu edilmiştir (% 51.9) [17 (%53.1) erkek ve 10 (%50) bayan].

YBÜ’ye kabuldeki ortanca laboratuvar değerleri Tablo 1’de verilmiştir. Beklenildiği gibi beyaz küre sayısı, sedimantasyon, CRP, PCT yüksek saptanmış olup, 25-OH vitamin D değeri ise genel olarak düşük düzeyde bulundu.

Tablo 2. Yaş, YBÜ yatış süresi, laboratuvar değerlerinin; mortalite ve sağkalımla ilişkisi.

	Hayatını kaybeden (n=25)	Sağ kalan (n=27)	P
Yaş	73.20 ($\pm 2,29$)	66.19 ($\pm 2,98$)	0.071
Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi	18.32 (± 4.161)	15,82 (± 4.44)	0.697
Serum prokalsitonin değeri	522.17 (± 292.38)	689.21 (± 281.34)	0.682
Serum Kalsiyum Değeri (mg/dl)	8.39	8.29	0.720
Serum Fosfor Değeri (mg/dl)	5.01	4.37	0.252
Serum 25-OH-vitamin D	15.93(± 2.4)	12.98 (± 2.39)	0.395

Hastaların yatış enfeksiyon hastalığı tanılarında; 49’una (% 94.2) sepsis, 16’sına (% 30.8) solunum yolu enfeksiyonu ve 7’sinde (% 13.5) idrar yolu enfeksiyonu tanısı kondu. Bu hastaların 12’sinde (% 23) sepsis ile solunum yolu enfeksiyonu birlikte, 5’inde (% 9.6) sepsis ile idrar yolu enfeksiyonu birlikte, ikisinde (% 3.8) ise sepsis, solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu üçü birlikte saptanmıştır.

Mikrobiyolojik kültür değerlendirmesinde; 34 hastanın kan örneklerinde (18 MSSA, 5 E. coli, 2 P. aeruginosa, 2 A. baumannii, 2 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok, 1 MRSA, 1 Staf. epidermidis, 1 K. pneumoniae, 1 enterokokus spp ve 1 Enterobacteriaceae), 13 hastanın solunum yolu örneklerinde (4 P. aeruginosa, 3 MSSA, 3 E. coli, 2 A. baumannii, 1 C. albicans) ve 10 hastanın idrar örneklerinde (4 K. pneumoniae, 2 E. coli, 2 enterokokus spp, 1 A. baumannii, 1 non-albicans candida) üreme saptanmıştır. On iki hastada ise hiçbir örnekte üreme tespit edilememiştir.

Sepsis tanısı ile takip edilen hastalardaki yoğun bakımda ölüm oranı, sepsis dışı nedenler ile takip edilen hastalardan anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.043$). Buna karşın solunum yolu enfeksiyonlu ve idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda mortalite oranı bakımından anlamlı fark bulunamamıştır.



Aynı şekilde sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşma oranı, sepsis dışı nedenler ile takip edilen hastalardan anlamlı oranda düşük iken ($p=0.020$, $p=0.017$), solunum yolu enfeksiyonlu ve idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda anlamlı fark bulunamamıştır.

Hastaların yatışında eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde, en sık saptanan hastalıklar sıklık sırasına göre; solunum yetmezliği (% 21.2), konjestif kalp yetmezliği (% 19.2), hipertansiyon (HT) (% 17.3) (Arteriye kan basıncı $> 140/90$ mm/Hg), serebrovasküler hastalık (% 17.3), koroner arter hastalığı (% 9.6), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (% 9.6), kronik böbrek yetmezliği (% 9.6), diabetes mellitus (% 7.7), karaciğer yetmezliği (% 7.7), gastrointestinal sistem kanaması (% 3.8), akciğer embolisi (% 1.9), dissemine intravasküler koagülasyon (% 1.9), idiyopatik pulmoner fibrozis (% 1.9) olarak saptandı. Multiple logistic regression analizinde HT tanısı olan hastalarda yoğun bakım ölüm riskinin azalmakta olduğu görülmüştür ($p=0.035$). HT dışında eşlik eden hastalıkların hiçbirinin, taburculuk durumuna, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmayla anlamlı ilişkisi saptanamamıştır.

Hastaların ortanca APACHE II skoru 19.4 (1-43) hesaplanmış olup; YBÜ'de kaybedilen hastalar ile YBÜ'den taburcu edilen hastaların APACHE II skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.187$). Hastaneden taburculuk sonrası otuz günlük yaşam süresine ulaşamayanlarda APACHE II skoru anlamlı oranda yüksek ($p=0.046$) iken, doksan günlük yaşam süresine ulaşmada APACHE II skoru anlamlı değil ancak anlamlılığa yakın oranda yüksek saptandı ($p=0.07$).

Enfeksiyon tanısı ile izlenen hastalar arasında kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında; yaş, yatış süresi, kalsiyum, fosfor, 25-OH vitamin D, PCT açısından anlamlı fark saptanmamış, ancak yaşın anlamlılığa yakın oranda olduğu görülmüştür (Tablo 2). Şifa ile taburculuğu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde ise, yaş, 25-OH vitamin D, PCT, APACHE II'nin şifa ile taburculuk üzerine etkili olmadıkları, CRP seviyesinin ise artıka ölüm riskinin 1.105 kat

artmakta olduğu görülmüştür ($p=0.043$) (Tablo 3). Taburcu edilen 27 hastadan, 22'si (% 42.3) 30 günlük yaşam süresine, 21'de (% 40.4) 90 günlük yaşam sürelerine ulaşmıştır. Taburculuktan sonra otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşıp ulaşmama açısından; cinsiyet, yaş, yatış süresi, kalsiyum, fosfor, 25-OH vitamin D, PCT değerleri incelenmiş, yaş dışındaki değerlerde anlamlı fark saptanmazken, yaşın otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşmada önemli bir faktör olduğu görülmüştür ($p=0.041$, $p=0.023$).

YBÜ sonrası serviste yatış süresi uzun olan hastalarda, hastane sonrası otuz ve doksan günlük yaşam süresine ulaşma oranının yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.003$, $p<0.001$).

Tablo 3. 25-OH-vitamin D, CRP, PCT, APACHE II değerlerinin; mortalite ve sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

YBÜ'den şifa ile taburculuğu etkileyen faktörler	P
Yaş	0.248
Serum 25-OH-vitamin D	0.114
Serum CRP	0.043
Serum PCT	0.403
APACHE II	0.437

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

Tartışma

Çalışmamızda yoğun bakımdan taburcu olup, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşan hastalarda cinsiyet ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte yaşın, yoğun bakım mortalitesi için risk faktörü olmayıp, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşmada anlamlı risk faktörü olduğu görüldü. Morten'in yaptığı yaşlı (çalışmada 75 yaş ve üstü yaşlı olarak kabul edilmiş) hastalar ile yaşlı olmayan hastaların yoğun bakım ve sonrası mortalite çalışmasında; yoğun bakımda yaşlı hastalarda mortalitenin yaşlı olmayan grup ile aynı fakat bir yıllık yaşam süresine ulaşmada yaşlı hasta grubunda mortalitenin yüksek olduğu bulunmuş (13). Wolfgang'ın YBÜ'de yatan cerrahi hastaların, yoğun bakım sonrası yaşam süresini belirlemek

amacıyla yaptığı gözlemsel çalışmada, yaşın hem kısa dönem (150 günden az) hem uzun dönem (150 gün ve daha fazla) yaşam süresi için güçlü bağımsız belirleyici olduğu bulunmuş (14). Venker'in yaptığı çalışmada ise yoğun bakım sonrası hastaların 60 günlük yaşam süresine ulaşmada yaşın önemli bir faktör olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada yaş artıkça 60 günlük yaşam süresine ulaşma oranı azalmıştır (15). Bizde enfeksiyon tanılı yoğun bakım hastalarında uzun süreli takipte yaşın önemli bir risk faktörü olabileceğini, kısa dönemde ise anlamlılığa yakın risk faktörü olduğunu saptadık.

Çalışmamızda hastaların yatış öncesi tanıları ile; YBÜ'deki mortalite, hastane sonrası 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşma açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak multiple logistic regression analizinde HT tanısı olan hastalarda ölüm riskinin anlamlı oranda azaldığı görüldü. Hipertansiyonu olan hastalarda, normalde tansiyon yüksekken, enfeksiyon ve sepsis tablosunda oluşan hipotansif durumda tansiyon daha az düşecektir. Ayrıca organ perfüzyonu için gerekli olan, ortalama arteriyel basıncın 60 mm/Hg üzerinde tutulması, hipertansif hastada, normotansif hastaya göre daha kolay olacaktır. Hipertansif hastalardaki bu durumun organ perfüzyonunu devam ettirmede olumlu etki gösterdiğini düşündük. Fakat çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı nedeni ile bunu genellemek şimdilik doğru olmaz. Ayrıca literatürde geniş çalışmalar ile bunu destekleyecek ek bilgi bulunamadı. Bu bilginin genellenebilmesi için fazla hasta sayısı ile çok merkezli çalışmaların yapılması ve alt grup analizlerinin dikkatlice incelenmesi gerekmektedir.

PCT, enfeksiyon tanılı yoğun bakım hastalarında son zamanlarda üzerinde durulan bir parametre olup, mortaliteyi tahminde, tedaviyi değerlendirmede, uzun süreli prognozda belirteç olarak kullanmak amacıyla son zamanlarda fazla sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Literatürdeki PCT'nin önemi için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Suberviola'nın yaptığı çalışmada serum PCT, CRP ve beyaz küre ölçümlerinin hiçbirinin tek başına mortaliteyi öngördürücü olmadığı, ancak PCT'nin seri ölçümleri ile

mortalitenin tahmin edilebileceği görülmüş (16). Azevedo'nun ağır sepsisli ve septik şoku 28 hasta ile yaptığı gözlemsel çalışmada da benzer ilişki bulunmuştur (17). Neuenschwander'in yaptığı prospektif çalışmada febril nötropenik hastalarda serum PCT seviyesi ile 28 günlük mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (18). Sudhir'in yoğun bakım ünitesine alınan 100 akut sepsisli hastalar yaptığı prospektif çalışmada da serum PCT seviyesi ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (19). Kenzeka'nın 206 hastada yaptığı prospektif ve gözlemsel çalışmada sepsisli hastalarda PCT ile erken dönem mortalite arasında ilişki saptanmış ve PCT değeri yüksek olan grupta 28 günlük yaşam süresinin daha kısa olduğu bulunmuş (20). Pettila'nın sepsis şüpheli 61 yoğun bakım hastasında yaptığı prospektif kohort çalışmasında birinci ve ikinci gün ölçülen yüksek PCT değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (21). Seligman'ın ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda mortalite için 1. günde bakılan PCT'nin güçlü negatif prediktör olduğu, 4. günde bakılan PCT'nin güçlü pozitif prediktör olduğu bulunmuş (22). Literatürde ki bu çelişki ırksal faktörlerden, çalışma planındaki farklılıklardan, hasta sayılarından ve enfeksiyon odağının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Biz çalışmamızda yoğun bakımdan taburcu olan, 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşan hastalarda serum PCT seviyesi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bizim çalışmamızın bu konudaki eksiği ise seri PCT ölçümü yapamamamızdır. Literatürde CRP ile yapılan mortalite öngördürücü çalışmalarda farklı sonuçlar alınmış. Çalışmada CRP'nin mortalite için bir belirteç olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmakla beraber (23,24) çalışmalar daha çok CRP'nin mortaliteyi öngördürücü değeri olmadığı yönündedir (25,26). YBÜ'de ağır sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada 3. gün CRP değerinin ilk CRP değerinden ve CRP artış miktarından daha değerli olduğu bulunmuş (27). YBÜ'den taburculuk sırasında bakılan CRP'nin yüksek seviyede olması ile, YBÜ sonrası hastane mortalitesi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (28,29). Bizim çalışmamızda ise CRP multiple logistic regression analizi ile değerlendirildiğinde YBÜ'de mortalite riskini



1.105 kat artırdığı bulunmuştur. Fakat CRP seviyesi ile hastane sonrası 30 ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmalar arasında bu farklılıkların ortaya çıkmasında en büyük etken çalışmaya alınan hastalardaki farklılıktır. Bizim çalışmamızda CRP mortalite ile anlamlı çıkmasına rağmen hasta sayımız azdır. CRP'nin mortalite ile ilişkisini incelemek için, daha çok hasta sayısı içeren, genel hasta grubunu enfeksiyonlu hasta grubuyla karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yeni yapılacak çalışmalarda, YBÜ'de seri ölçüm ve taburculuk günü CRP ölçümü yapılması uygun olacaktır. Bu sayede hem YBÜ'de hem de YBÜ'den taburculuk sonrası mortalite ile ilişkisi incelenebilir.

Literatürde 25-OH vitamin D ile yoğun bakım hastalarında mortalite ilişkili çalışmalarda, 25-OH vitamin D eksikliği ile mortalite arasında ilişki bulunmuş, ancak yine de enfeksiyonlu veya sepsisli YBÜ hastalarında 25-OH vitamin D eksikliğinin prognostik değeri için kesin bir kaniye varmak güçtür. Arnsoy'un 130 yoğun bakım hastasını takip ettiği çalışmada, 20 ng/ml den fazla vitamin D düzeyleri olan hasta grubunda, 20 ng/ml den az hasta grubuna göre YBÜ'de mortalite oranı anlamlı olarak düşük bulunmuş (30). Amrein'in 480 genel hasta popülasyonuna sahip kritik hastalarda yaptığı klinik çalışmada; 20 ng/ml'den az 25-OH-vitamin D düzeyine sahip hastalara tedavi verilmiş ve bu hasta grubunda YBÜ'nde kalma, hastane mortalitesi ve mekanik ventilatöre bağlı kalma süresinde azalma saptanmış (31). Cecchi'nin YBÜ'deki septik hastalar ile travma hastalarında yaptığı çalışmada vit-D seviyesi ile YBÜ'deki mortalite arasında ilişkinin net olmadığı vurgulanmıştır (32). Bizim çalışmamız YBÜ'deki enfeksiyonlu hastalarda yapıldığı için bu açıdan ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamızda YBÜ'deki mortalite ile, hastaneden taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük yaşam sürelerinin, YBÜ'ye yatış sırasında bakılan 25-OH-vitamin D seviyesi ile ilişkili olmadığı bulundu.

APACHE II skorlama sistemi yaygın kullanılan bir skorlama sistemidir. Literatür incelendiğinde YBÜ'de mortalite ile APACHE II arasında anlamlı ilişki bulunan bir çok çalışma olduğu görülmektedir (33-36). Çalışmamızda

hastane sonrası 30 günlük yaşam ile, APACHE II arasında varyasyon (univariate) analizinde anlamlı derecede ters oran bulunurken, YBÜ mortalitesi ve hastane sonrası 90 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu sonucun nedeni, çalışmamıza alınan hasta sayısının literatürdeki çalışmalardan daha az olması olabilir. Ayrıca APACHE II skorlama sistemi, herhangi bir hastalık alt grubu için (örneğin KC yetmezliği, sepsis vs.) tam bir öngöründe bulunamadığı ve ayrıca başka bir yataklı servisten gelen hastalarda öngördüğü mortalite değeri, gözlenen mortalite değerinden daha düşük olduğu için altın standart bir yöntem değildir (37,38). Çalışmamızdaki hasta grubunun enfeksiyonlu hastalardan oluşması ve hastane içindeki diğer servislerden alınan hastalarında olması, APACHE II ile ilgili sonuçların anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda YBÜ'den taburculuk sonrası hastane takibi uzun olanlarda, hastane sonrası 30 ve 90 günlük yaşam süresine ulaşma oranı anlamlı oranda fazla bulundu ($p < 0.001$). Bu sonuç ilk bakışta çelişkili düşünülebilir. Ancak intravenöz antibiyotik tedavisinin erken dönemde oral tedaviye döndürülmesi, taburcu edilen hastaların tekrar hastaneye ulaşmadaki güçlükleri ve kontrollere zamanında gelmemesi, kontrole gelen hastaların ise poliklinik şartlarında hasta yoğunluğu nedeni ile tam olarak değerlendirilememesi, hasta ve yakınlarının eve önerilen tedaviyi tam yapamaması, yine hasta yakınlarının evde bakım için tam eğitilmemiş olması bu sonucu doğurmuş olabilir. Kritik hastaların hastaneden taburculuk öncesi, tedavi ve bakım hizmetlerinin tam olarak bitirilmesi, hasta ve yakınlarının evde bakım yapabilecek düzeyde tam olarak eğitilmesi ve daha sonraki hastane kontrolleri için detaylı olarak yazılmış epikriz belgesi ile taburcu edilmesi, uzun dönem prognoz açısından faydalı olabilir.

Sonuç olarak, beklenildiği gibi sepsisin YBÜ mortalitesini artırdığı, ayrıca taburculuk sonrası 30 ve 90 günlük mortalite üzerine ise sepsisle beraber yaşın da etkili olduğu sonucuna varıldı. APACHE II skoru, taburculuk sonrası 30 günlük mortalite değeri ile ilişkili bulunmasına rağmen, bu skorlamanın YBÜ yatışı sırasında veya



YBÜ'den taburculuk sonrası prognozunu belirleyecek ideal bir yöntem olup olmadığı halen tartışmalıdır. YBÜ'de hastalık alt gruplarını, ırksal faktörleri, enfeksiyon durumunu ve mekanik ventilatör kullanımını, kapsayan yeni skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır. Ek hastalıkların mortalite üzerine etkilerini ve özellikle hipertansiyonun etkisini gösteren geniş çaplı araştırmalar planlanabilir. PCT, CRP ve 25-OH vitamin D'nin, YBÜ hastalarının takibi ve prognozunu belirlemede tek başlarına ideal yöntemler olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmektedir. Bu ve başka markerler için geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Kritik hastaların taburculuk öncesi, tedavi ve bakım hizmetlerinin tam olarak bitirilmesi, hasta ve yakınlarının ev bakımı için eğitim verilmesi ve daha sonraki hastane kontrollerinin daha düzgün yapılabilmesi için detaylı olarak epikriz yazılması faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Akalın H. Sepsis: Tanımlar, Tanı, Etiyoloji ve Epidemiyolojide Yeni Gelişmeler. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Cilt:5, Özel Sayı 2007.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-54.
3. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005; 33(11): 2555-62.
4. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38(5): 1276-83.
5. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274(4): 338-45.
6. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW.. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040-47.
7. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. *Continuing Education in Anesthesia and Critical Care* 2008; 8: 181-5
8. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12: R161.
9. Kuzniewicz MW, Vasilevskis EE, Lane R, Dean ML, Trivedi NG, Rennie DJ, et al. Variation in ICU risk-adjusted mortality: impact of methods of assessment and potential confounders. *Chest* 2008; 133: 1319-27.
10. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology*, Jameson JL, De Groot LJ (Eds), Saunders; 2001. p.1010-28.
11. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-73.
12. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN: Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 208-11.
13. Schröder MA, Poulsen JB, Perner A. Acceptable long-term outcome in elderly intensive care unit patients. *Dan Med Bul* 2011; 58(7): A4297.
14. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW.. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2007; 11(3): R55.
15. Venker J, Miedema M, Strack van Schijndel RJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Long-term outcome after 60 days of intensive care. *Anaesthesia*, 2005, 60, pages 541-46.
16. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva*. 2012; 36(3): 177-84.
17. Azevedo JR, Torres OJ, Czecko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Dec; 39(6): 456-61.
18. Neuenschwander LC, Bittencourt H, Ribeiro AF, Teixeira AL, Teixeira MM, Teixeira JC, et al. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *Clinics* 2011; 66(10): 1699-705.
19. Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2011 Jan-Mar; 15(1): 1-5.
20. Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, Fukui M, Yahata S, Hayashi H. et al. Use of a semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis. *Int J Gen Med*. 2012; 5: 483-88.
21. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin-6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1220-25.



22. Seligman R, Seligman BG, Teixeira PJ. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(4): 495-503.
23. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Med Intensiva*. 2008; 32: 424-30.
24. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003 Jun;123(6): 2043-49.
25. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2002; 30(2): 271-75.
26. Sellaer-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás-Ballesteros JA. Serum C-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med Clin (Barc)*. 2005 Dec 3; 125(20): 761-65.
27. Devran Ö, Karakurt Z, Adigüzel N, Güngör G, Yazıcıoğlu Moçin Ö, Kalamanoğlu Balcı M, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012; 7(1): 47.
28. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2008; 34(3): 481-87.
29. Litton E, Ho KM, Chamberlain J, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a nested case-control study. *Crit Care Resusc*. 2007; 9(1): 19-25
30. Arnson Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM*. 2012; 105(7): 633-39.
31. Amrein K, Schnedl C, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients - VITdAL@ICU study protocol of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Endocr Disord*. 2012; 12(1): 27.
32. Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, Degl'Innocenti S, Linden M, Zagli G, Peris A. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Dec; 77(12): 1184-89
33. Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, Gunella G. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care*. 1995 Oct; 40(10): 1042-47.
34. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Jan; 21(1): 4-8.
35. Oh TE, Hutchinson R, Short S, Buckley T, Lin E, Leung D. Verification of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system in a Hong Kong intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993 May; 21(5): 698-705.
36. Fadaizadeh L, Tamadon R, Saeedfar K, Jamaati HR. Performance assessment of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in a referral respiratory intensive care unit in Iran. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012 Jun;50(2): 59-62.
37. Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA*. 1990; 264(18): 2389-94.
38. Capuzzo M, Valpondi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, Candini G, Gritti G, Alvisi R. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med*. 2000; 26(12): 1779-85.



Bir üniversite hastanesinde bakteriyel ve viral menenjit etkenlerinin farklı PCR yöntemleri ile araştırılması

Investigation of bacterial and viral meningitis agents with different PCR methods at a university hospital

Bilge Gültepe¹, Yasemin Bayram², Hüseyin Güdücüoğlu², Aytekin Çıkman³, Mustafa Berktaş⁴

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³ Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Erzincan.

⁴ Lokman Hekim Hastanesi, Van

Özet

Amaç: Menenjit, tanısının hızla konarak erken tedavi yapılması gereken komplikasyonları yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Menenjitlerin çoğunda etiyoloji bilinmeden ampirik tedaviye başlanması gerekmektedir. Bu ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi, coğrafi bölgedeki yaygın olan patojenlere, hastanın yaşına ve o bölgedeki patojenlerin antibiyotik duyarlılıklarına göre yapılmaktadır. Çalışmada, menenjit ön tanısı ile takip edilen hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde moleküler testler kullanılarak bakteriyel ve viral etkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, menenjit ön tanısı ile çeşitli kliniklerden gönderilen farklı hastalara ait 100 BOS örneği incelenmiştir. Bakteriyel menenjit etkenlerinden *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*; NHS Meningitis Real-TM (Sacace, Italy) ve Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test (Vircell, Spain) yöntemleri ile, aseptik menenjit etkenlerinden HSV ise; HSV I/II Typing Real-TM (Sacace, Italy) ve Attomol HSV 1,2 differentiation-DNA-LINA (Vircell, Spain) yöntemleri ile araştırılmıştır.

Bulgular: NHS Meningitis Real-TM yöntemi ile BOS örneklerinde 10 *S. pneumoniae*, 2 *N. meningitidis* ve bir *H. influenzae* tespit edilmiştir. Speed-Oligo Bacterial Meningitis yöntemi kullanılarak; 4 örnekte *S. pneumoniae* ve 1 örnekte ise *N. meningitidis* saptanmıştır. Bu yöntem ile *H. influenzae*'ya rastlanmamıştır. HSV I/II Typing Real-TM ile 5 BOS örneğinde HSV pozitifliği belirlenmiştir. Tespit edilen HSV'ün 3'ü HSV tip 2 bulunmuş, 2'si ise HSV tip 1 olarak saptanmıştır. Attomol HSV 1-2 yöntemi kullanılarak da HSV pozitifliği 3 örnekte belirlenmiştir. Bu yöntem ile belirlenen tüm HSV'ler, HSV tip 1 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Menenjit hastalarında uygun ve yeterli antimikrobiyal tedavi için öncelikle etkenin belirlenmesi gerekmektedir. PCR gibi moleküler yöntemlerle etkenlerin erken saptanması mümkün olmaktadır. Ortamda bulunan inhibitörler, kontaminant maddeler ve DNA izolasyonundan kaynaklanan hatalar ile yöntemin standardize olmaması gibi nedenlerden kaynaklanan yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara rağmen moleküler yöntemlerin önemini koruduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Serebrospinal Sıvı.

Abstract

Objective: Meningitis is an infectious disease with high risk of complications that must be diagnosed and treated immediately. In most of the cases, meningitis treated empirically without knowing the etiology. This empirical choice of antimicrobial treatment is made according to the common pathogens present in that particular geographic region and antibiotic susceptibility of these pathogens and age of the patient. In this study, the aim was to determine bacterial and viral meningitis agents that might be present in the CSF of patients who are followed with early diagnosis of meningitis.

Method: In our study, 100 CSF samples, which belongs to different patients, sent from multiple clinics with early diagnosis of meningitis were analyzed. Among the bacterial meningitis agents, the presence of *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* were investigated by NHS Meningitis Real-TM (Sacace, Italy) and Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test (Vircell, Spain); the presence of the HSV, as one of the agents of the aseptic meningitis, was investigated by HSV I/II Typing Real-TM (Sacace, Italy) and Attomol HSV 1 - 2 differentiation-DNA-LINA (Vircell, Spain).

Results: With NHS Meningitis Real-TM method, 10 *S. pneumoniae*, two *N. meningitidis* and one *H. influenzae* identified from CSF samples. By using the Speed-Oligo Bacterial Meningitis method, *S. pneumoniae* was identified in four of the samples and only in one sample *N. meningitidis* was identified. No *H. influenzae* was identified in any of the samples with this method. With HSV I/II Typing Real-TM, HSV positivity was identified in 5 of the CSF samples and 3 of them were identified as type 2 and other 2 were identified as type 1. With the use of Attomol HSV 1 - 2 method, HSV positivity was identified in 3 samples. All the HSVs determined with the use of this method were identified as type 1.

Conclusion: For appropriate and adequate treatment of patients with meningitis, first of all the agent must be determined. With methods like PCR, it is possible to identify the agents early in the infection. Despite the wrong positive and negative results arising from the reasons like inhibitors present in the environment, contaminant materials, mistakes arising from DNA isolation steps and being unable to standardize these methods, molecular methods are thought to maintain their importance.

Keywords: Meningitis, Real Time Polymerase Chain Reaction, Cerebrospinal Fluid.

Giriş

Beyin omurilik sıvısının inflamasyonu olarak tanımlanan menenjit, antimikrobiyal tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye rağmen ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Özellikle etkili tedavi

başlanmasının geciktiği hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu düşünüldüğünde, erken tanının diğer enfeksiyonlardan daha da önemli olduğu bilinmektedir. Çocuk yaş grubu başta olmak üzere klasik semptom ve bulgular

netleşmeden veya hastaların çok farklı şikayetlerle doktora başvurabilmesi menenjit tanısını geciktirmektedir (1, 2).

Menenjitlerin etiyolojik dağılımı; yaş, coğrafi farklılıklar, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı duyarlılığı, genetik yapı, sosyoekonomik koşullar ve lokal endemik faktörlere bağlı olarak önemli değişiklikler göstermektedir (3). Sosyoekonomik koşulların menenjit insidansı üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Yoksulluk, kalabalık yaşam, sağlık hizmetlerine ulaşmadaki güçlük ve ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi, menenjit insidansını artıran diğer önemli faktörlerdir (4). Menenjitler klinik olarak akut veya kronik seyirli olabilir. Akut pürülan menenjitler genellikle bakteriyel, akut aseptik menenjitler ise genellikle viral etkenlidir. Akut bakteriyel menenjit olgularının %80-85 kadarından *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* sorumlu olmasına karşın, belli yaşlarda ve bazı durumlarda etkenlerin görülme sıklığının değiştiği bilinmektedir (3, 5). Aseptik menenjitlerde ise en sık etken Enterovirus'lar olmakla birlikte, Herpes Simpleks Virus (HSV) diğer önemli virus grubunu oluşturmaktadır (6). Çalışma ile hastanemizde çocuk acil servisi başta olmak üzere çeşitli kliniklerde görülen menenjit ön tanılı hastaların BOS örneklerinde moleküler testler kullanılarak bakteriyel ve viral menenjit etkenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Tablo 1: İki farklı yöntem ile saptanan bakteriyel menenjit etkenleri.

	SP	HI	NM
NHS Meningitis Real-TM	10	2	1
Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test	4	1	-

SP: *S. pneumoniae*, HI: *H. influenzae*, NM: *N. meningitidis*.

Materyal ve Metod

Hastanemizde Aralık 2009 - Aralık 2010 tarihleri arasında çeşitli kliniklerde menenjit ön tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Menenjit ön tanısı belirlenirken hastanın takip edildiği klinikler ile görüşüldü ve

dosyaları incelenerek anemnez ve fizik muayene bulguları değerlendirilmiştir. Bu hastalardan steril şartlar altında BOS örnekleri alınmıştır. Alınan BOS örnekleri hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırıldıktan sonra 3000 devirde, 10 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra ise otomatize sistem olan EZ1 cihazı (Qiagen, Almanya) kullanılarak nükleik asit izolasyon işlemi uygulanmıştır.

Bakteriyel menenjit etkenlerinden *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* varlığı NHS Meningitis Real-TM (Sacace, İtalya) ve Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test (Vircell, İspanya) yöntemleri ile araştırılmıştır. HSV varlığı ise iki farklı yöntem olan HSV I/II Typing Real-TM (Sacace, İtalya) ve Attomol HSV 1, 2 differentiation-DNA-LINA (Vircell, İspanya) ile araştırılmıştır. Çalışma prosedürleri ve sonuçların yorumlanması üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılmıştır.

Tablo 2: İki farklı yöntem ile saptanan viral menenjit etkenleri.

	HSV tip-1	HSV tip-2
HSV I/II Typing Real-TM	2	3
Attomol HSV 1,2 differentiation-DNA-LINA	3	-

Bulgular

Menenjit ön tanısı ile gönderilen 100 hastaya ait BOS örneği incelenmiştir. Hastaların 43'ü kadın, 57'si erkek ve yaş aralığı ise 0-85 arasında bulunmuştur. Çalışmada 19 hastaya ait BOS örneğinde en az bir mikroorganizma saptanmıştır.

NHS Meningitis Real-TM yöntemi ile *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* varlığı araştırılmıştır. İncelenen BOS örneklerinde 10 (%10) *S. pneumoniae*, 2 (%2) *N. meningitidis* ve bir (%1) *H. influenzae* izole edilmiştir. Bu yöntem ile bir hastada hem *S. pneumoniae* hem de *N. meningitidis* tespit edilmiştir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* varlığı belirlemek için aynı zamanda Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test yöntemi kullanılmış; 4 örnekte *S. pneumoniae* ve 1



örnekte ise *N. meningitidis* izole edilmiştir. Bu yöntem ile *H. influenzae* saptanmamıştır (Tablo 1).

Çalışmada NHS Meningitis Real-TM ile *S. pneumoniae* tespit edilen 6 BOS örneğinde Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test yöntemi negatif sonuç vermiştir. NHS Meningitis Real-TM ile hem *S. pneumoniae* hem de *N. meningitidis* belirlendiği örnekte Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test yöntemi sadece *S. pneumoniae*'yi belirlemiştir. Ayrıca Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test yöntemi ile bir örnekte *S. pneumoniae* belirlenirken, NHS Meningitis Real-TM ile aynı BOS örneğinde araştırılan mikroorganizmalardan herhangi biri tespit edilmemiştir. Bir BOS örneğinde ise NHS Meningitis Real-TM ile *S. pneumoniae* belirlenirken, Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test yöntemi ile *N. meningitidis* bulunmuştur. HSV varlığı; HSV I/II Typing Real-TM ile araştırılmış ve 5 (%5) BOS örneğinde HSV pozitifliği saptanmıştır. Tespit edilen HSV'ün 3 (% 3)'ü HSV tip-2 bulunmuş, 2 (%2)'si ise HSV tip-1 olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda HSV varlığını belirlemek için Attomol HSV 1,2 differentiation-DNA-LINA yöntemi kullanılmış ve 3(%3) örnekte HSV belirlenmiştir. Bu yöntem ile belirlenen tüm HSV'ler, HSV tip 1 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Sadece bir BOS örneğinde hem HSV I/II Typing Real-TM yöntemi hem de Attomol HSV 1-2 yöntemi ile HSV tip 1 pozitif bulunmuştur. HSV I/II Typing Real-TM yöntemi ile HSV pozitif bulunan 4 BOS örneğinde ise Attomol HSV 1,2 differentiation-DNA-LINA yöntemi negatif sonuç vermiştir.

Tartışma

Son yıllarda geliştirilen aşılarda ve antimikrobiyal tedavi protokollerine rağmen menenjitler, yüksek morbidite ve mortalitesi ile bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (7). Çok farklı etkenlerin menenjite neden olduğu bilinmektedir. Bakteriler morbidite ve mortalitesi ile en önemli etkenlerdir. Ayrıca virüslerde menenjite neden olan diğer önemli mikroorganizmalardır (1). Akut bakteriyel menenjit tanısında, BOS kültürü altın standart kabul edilmektedir. Ancak bu durum sıklıkla

hastaların uzun dönem ampirik tedavi almalarına sebep olmaktadır (8). Bakterilerin hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması için son zamanlarda PCR tabanlı yöntemler geliştirilmiştir (9). Yüksek duyarlılığa sahip olan bu yöntemler ile bakteri yükünün miktarı hesaplanabilmekte ve antibiyotik kullanılması durumunda mikroorganizma gösterilebilmektedir (10, 11). Tedavi edilmediğinde bakteriyel menenjitin prognozu kötüleşirken, viral menenjitler genellikle spontan olarak iyileşebilmektedir (12). Ancak yüksek mortalite ve morbiditeye yola açan HSV'ye bağlı menenjitlerde erken tanı önem taşımaktadır. HSV'de asiklovir kullanılmadan mortalite ve morbidite oranları yüksek bildirilmektedir (13, 14). Nükleik asit saptama tekniklerinin kullanıma girmesi ile viral etkenleri belirlemedeki başarı da önemli oranlarda artmıştır. Viral etkenlerin hızlı, duyarlı ve özgül olarak tanınması, gereksiz antibiyotik veya antiviral kullanımını, invaziv ve pahalı ek testlerin yapılmasını önlemekte ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır. Nükleik asit saptama teknikleri ile ayrıca epidemiyolojik bilgiler toplanarak koruyucu ve tedavi edici çalışmalar yapılabilir (15).

Menenjite neden olan bakterilerin sıklığı, bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Batı ülkelerinde, yetişkinlerde *S. pneumoniae*, yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda ise, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* en sık menenjite neden olan etkenlerdir (16). Van de Beek ve ark. toplum kökenli akut bakteriyel menenjit hastalarını irdelemiş ve en sık rastlanan patojenleri *S. pneumoniae* (% 51) ve *N. meningitidis* (% 37) olarak belirlemişlerdir (17). Ülkemizde de benzer şekilde *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* ile sıklıkla karşılaşmaktadır (18, 19). Özdemir ve ark. dokuz yıl içinde takip ettikleri akut bakteriyel menenjitli hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile etken dağılımlarını değerlendirmişlerdir. Menenjitli hastalarda etken dağılımı incelendiğinde *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* için sırasıyla; %27, %11 ve %11 oranlarında bildirilmiştir (20). Benzer şekilde Pehlivanoglu ve ark. yaklaşık 15 yıllık bir dönemde *S. pneumoniae*'yi en sık izole edilen bakteri olarak saptamışlardır (21). Başka



bir çalışmada ise Buzgan ve ark. 204 bakteriyel menenjit olgusu ile yaptıkları çalışmada BOS kültüründe *S. pneumoniae* %13.4, *N. meningitidis* %7.5 oranında bildirmişlerdir (22). Birçok çalışmada pnömokokların en sık etken olduğu bilinmekle birlikte, menenjit etkenlerinin bölgelere göre farklılıklar gösterdiği çalışmalar da bulunmaktadır. Yunanistan'da 2000-2008 yılları arasında Papavasileiou ve ark. 1833 hastada bakteriyel menenjit etkenlerini araştırmıştır. Bu hastaların 289'u menenjit tanısı almıştır. Menenjit tanısı alan hastaların 56'sı (%19,37) PCR ile etken belirlenerek bakteriyel menenjit tanısı konmuştur. Çalışmalarında en fazla belirledikleri mikroorganizma *N. meningitidis* serogrup B (% 71.4) olmuştur. Daha sonra sırasıyla; tiplendirilemeyen *S. pneumoniae* (%12.5), *Streptococcus* spp. (%7.1), tiplendirilemeyen *H. influenzae* 2 (%3.6) ve *S. pneumoniae* serotip 3 (%1.8), *S. pneumoniae* serotip 18C (%1.8) ve *Streptococcus* grup B (%1.8) olarak belirlemişlerdir (23). Çalışmamızda 100 BOS örneği incelenmiş; NHS Meningitis Real-TM yöntemi ile 10 *S. pneumoniae*, 2 *N. meningitidis* ve bir *H. influenzae* belirlenirken, Speed-Oligo Bacterial Meningitis Test yöntemi ile 4 *S. pneumoniae* ve bir *N. meningitidis* izole edilmiştir. Bu yöntem ile *H. influenzae* saptanmamıştır.

Aseptik menenjitlerin en sık nedeni virüslerdir (24). Kabakulak aşısının rutin uygulanmadığı yörelerde kabakulak virusu en sık tespit edilen viral ajanken, aşının rutin olduğu ülkelerde enterovirusler ile sıklıkla karşılaşmaktadır (1, 25). HSV ise diğer önemli viral menenjit etkenleridir (15).

İngiltere'de PCR yöntemi ile viral etkenlerin araştırıldığı bir çalışmada 1683 BOS örneği incelenmiş; 33 hastada HSV-2, 25 hastada ise HSV-1 saptanmıştır. Yetişkin kadın hastalarda aseptik menenjit belirtilerinin daha yoğun olduğu ve bu hastaların BOS-PCR'ında en sık tespit edilen virüsün HSV-2 olduğu bildirilmiştir (26). Gaeta ve ark. 146 hastaya ait BOS örneğinde, birkaç insan herpes virüs varlığını (VZV, HSV, EBV, HHV ve CMV) PCR ile araştırmıştır. Çalışmada 16 hasta örneğinde HSV tespit edilmiş ve yapılan tiplendirmede örneklerin 12'si HSV-1, 4'ü ise HSV-2 olarak

bulunmuştur (27). Brezilya'da yapılan çalışmada menenjit tanısı alan 460 hastaya ait BOS örneği, PCR metodu ile analiz edilmiştir. Örneklerin %12.3'ü pozitif bulunmuştur. PCR ile belirlenen virüslerin %10'u HSV olarak bildirilmiştir (28).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da HSV önemli menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Demiroğlu ve ark. toplum kökenli menenjit ve meningoensefalit olgularını inceledikleri bir çalışmada 51 hastanın 2'sinde BOS PCR ile HSV-DNA tip 1 izole etmiştir (29). Çalışmamızda incelenen 100 BOS örneğinde; HSV I/II Typing Real-TM yöntemi ile 5 örnekte HSV pozitif bulunmuştur. Tespit edilen HSV'ün 3'ü HSV tip 2, 2 örnekte ise HSV tip 1 olarak saptanmıştır. HSV varlığını belirlemek için HSV I/II Typing Real-TM yöntemi dışında Attomol HSV 1,2 differentiation-DNA-LINA yöntemi kullanılmış ve 3 örnekte HSV pozitif bulunmuştur. Bu yöntem ile belirlenen tüm HSV'ler, HSV tip 1 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak menenjit; gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu nedenle menenjit şüpheli hastalarda, PCR gibi moleküler yöntemlerle etkenlerin erken saptanması mümkün olmaktadır. Ortamda bulunan inhibitörler, kontaminant maddeler ve DNA izolasyonundan kaynaklanan hatalar ile yöntemin standardize olmaması gibi nedenlerden kaynaklanan yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara rağmen moleküler yöntemlerin önemini koruduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hast Derg 2003; 46(1): 57-66.
2. Celik N, Tanir G, Aydemir C, Tuygun N, Zorlu P. Differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in childhood acute meningitis: a statistical model. Mikrobiyol Bul. 2007; 41(1): 63-9.
3. Karakartal G, Altay G, Arısoy ES, Doğanay M. Menenjitler: Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi: 985-1018, 2002.



4. Coşkun D, Göktaş P, Özyürek S, Dağ Z. Akut pürülan, viral ve tüberküloz menenjitlerde prognoz ile prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *Flora* 1997; 3:188-94.
5. Şen S, Vardar F. Acute Bacterial Meningitis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2011;7(4):20-7.
6. Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. *Am Fam Physician* 2010; 82(12): 1491-8.
7. Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Güçlüer N, Otlı B. Bir üniversite hastanesi laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen mikroorganizmaların üç yıllık geriye dönük analizi. *Dicle Tıp Derg* 2012; 39 (1): 70-4.
8. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health* 2011; 16(6): 672-9.
9. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(3): 467-92.
10. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993;328(1):21-8.
11. Kim KS. New diagnostic and therapeutic options in bacterial meningitis in infants and children. *Minerva Pediatr* 2009; 61(5): 531-48.
12. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bul* 2006; 75-76:1-14.
13. Jerome KR, Ashley RL. Herpes simplex viruses and Herpes B virus. pp: 1291-1303, In: Murray PR. (ed), *Manuel of Clinical Microbiology*. 2003, 8th ed. vol. 2. ASM Press, Washington DC.
14. Çolak D, Mutlu D. Herpes grubu viruslar. pp:113-44. In: Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S. (Eds), *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. 2004. Güneş Kitabevi, Ankara.
15. Sayiner AA. Viral merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında tanı. *ANKEM Derg* 2005; 19(Ek 2): 130-6.
16. Saez-Llorens X, McCracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period, pp: 284-91. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2008, 3th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia.
17. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351(18): 1849-59.
18. Turhan V, Acar A, Kılıç A, Budak S, Oncül O, Haznedaroğlu T, Görenek L. Meningococemia and meningitis due to *Neisseria meningitidis* W135 developed in two cases vaccinated with bivalent (A/C) meningococcal vaccine. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44(3):473-8.
19. Aktaş F, Altoparlak U, Celebi S, Erol S. Etiological agents in bacterial meningitis and cerebrospinal fluid shunt infections and their antibiotic susceptibilities. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39(1): 9-16.
20. Özdemir H, Tapsız A, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü: Çocuklarda akut bakteriyel menenjit. *Çocuk Enf Derg* 2010; 4(1): 9-14.
21. Pehlivanoğlu F, Kart Yaşar K, Şengöz G. Beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2011; 25(1): 1-5.
22. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Binici İ, Karsen H, Akdeniz H. Retrospective evaluation of two hundred and four bacterial meningitis cases. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30(5):1675-82.
23. Papavasileiou K, Papavasileiou E, Tzanakaki G, Voyatzı A, Kremastinou J, Chatzipanagiotou S: Acute bacterial meningitis cases diagnosed by culture and PCR in a children's hospital throughout a 9-Year period (2000-2008) in Athens, Greece. *Mol Diagn Ther* 2011; 15(2): 109-13.
24. Kılıç I, Altuğlu I, Çiçek C, Pullukçu H, Bayram N, Sirin H, Erensoy S. Identification of enteroviruses from central nervous system infections by RT-PCR and cell culture methods. *Mikrobiyol Bul*. 2011 Jul;45(3):468-77.
25. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(3): 272-7.
26. Read ST, Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37(5): 1352-5.
27. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, Mancini C, Nazzari C: Diagnosis of neurological Herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol* 2009;32(4):333-40.
28. Vidal LR, Almeida SM, Messias-Reason IJ, Nogueira MB, Debur Mdo C, Pessa LF, Pereira LA, Rotta I, Takahashi GR, Silveira CS, Araújo JM, Raboni SM. Enterovirus and herpesviridae family as etiologic agents of lymphomonocytary meningitis, Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Jun;69(3):475-81.
29. Demiroğlu YZ, Turunç T, Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Erdoğan AF, Arslan H. Community acquired meningitis/meningoencephalitis: retrospective evaluation of five years. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30(1):218-26.



Referral physicians' indications for myocardial perfusion scintigraphy

Myokard perfüzyon sintigrafisi için klinisyenlerin endikasyonları

Billur Çalışkan, Ayşe Nurdan Korkmaz

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bolu

Özet

Amaç: Bu çalışmada hangi klinik endikasyonlarla hastaların myokard perfüzyon sintigrafisine (MPS) sevk edildiğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bölümümüze MPS için gönderilen hastaları, koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, KAH için risk faktörleri, yaş ve cinsiyete göre retrospektif olarak inceledik. MPS için endikasyonlar şu şekilde beş kategoriye ayrıldı: KAH tanısı; koroner stenozun etkisinin araştırılması; canlılık tayini; kardiyak-dışı cerrahi için cerrahi öncesi risk tayini; tedavi etkinliğinin araştırılması.

Bulgular: Toplam 770 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların çoğunluğu (531 hasta, %69) KAH tanısı için MPS' ye sevk edildi ve bunların çoğunluğu KAH için düşük riskli hastalardı (369 hasta, %69,5). 531 hastanın 128'i KAH için orta riskli, 34'ü ise yüksek riskli hasta grubundaydı. MPS için diğer endikasyonlar, tedavi etkinliğinin belirlenmesi (%24,9), koroner stenozun etkisinin tayini (% 3,8), cerrahi öncesi risk değerlendirmesi (% 1,7) ve canlılık tayini (%0,6) idi.

Sonuç: Bulgularımız MPS' nin bölgemizde etkin bir şekilde kullanılmadığını göstermektedir. Cerrahi öncesi risk değerlendirmesi, canlılık ve koroner stenozun fonksiyonelliğinin araştırılmasını içeren birçok endikasyon nadiren kullanılmaktadır. KAH için düşük risk grubundaki hastalar ise uygunsuz olarak MPS'ye gönderilen hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Myokard perfüzyon sintigrafisi, koroner arter hastalığı, risk faktörleri.

Abstract

Objective: We aimed to investigate which clinical indications led to referrals for myocardial perfusion scintigraphy (MPS).

Method: We retrospectively analyzed patients referred to our department for MPS based on previous history of coronary artery disease (CAD), risk factors for CAD, age, and gender. Clinical indications for MPS were sorted into the following five categories: diagnosis of CAD; assessment of the impact of coronary stenosis; viability assessment; preoperative risk assessment of non-cardiac surgery; estimation of treatment effects.

Results: A total of 770 patients were included in the study. Most of the patients were referred for MPS for diagnosis of CAD (531 patients, 69%), and most had a low probability of CAD (369 patients, 69.5%). Of the 531 patients, 128 patients had an intermediate probability and 34 patients had high probability of CAD. Other indications for MPS included estimation of treatment effects (24.9%), assessment of the impact of coronary stenosis (3.8%), preoperative risk assessment (1.7%), and viability assessment (0.6%).

Conclusion: Based on our results, MPS is not used effectively in our region. Most of the indications, including preoperative risk assessment and viability were rarely used. In a high proportion of cases, MPS was used inappropriately to evaluate patients with a low probability of CAD.

Keywords: Myocardial perfusion imaging, coronary disease, risk factors.

Introduction

Coronary artery disease (CAD) is among the leading causes of morbidity and mortality all over the world with increasing prevalence (1). Diagnostic tests are important in the early diagnosis, treatment, prognosis, and determination of risk for patients in the early stages of CAD. Coronary angiography is considered the gold standard, but it is invasive. Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is a non-invasive test that can reveal physiological significance of coronary artery stenosis. MPS is most beneficial for patients with a medium risk of CAD (2, 3). Therefore, in terms of both cost and time management, effective use of MPS for risk stratification before testing is impor-

tant when considering appropriate patient selection. In this study, we aim to investigate which clinical indications led to the referral of patients for MPS based on clinical characteristics of patients referred to our department for MPS.

Materials and Methods

In total, 807 patients were referred to our clinical laboratory for MPS between January 2012 and June 2013. Among these patients, demographic data from 770 subjects were evaluated retrospectively. Patients were classified as having a low, intermediate, or high



likelihood of CAD based on the Framingham Risk Score (2). Myocardial perfusion SPECT images were obtained in a standard one-day stress-rest protocol. Patients underwent a symptom-limited treadmill test (Bruce, modified Bruce protocol). Technetium-99m sestamibi (Tc-99m) was injected intravenously (8-10mCi) and patients exercised for 1 minute after the injection. Patients unable to exercise or those who failed to achieve their age predicted heart rate underwent a pharmacologic stress test with a 6-minute adenosine infusion protocol. Tc-99m sestamibi was injected at the third minute of the adenosine infusion. SPECT images were acquired 45-60 minutes after the injection of a radiotracer using a dual headed detector gamma camera (Siemens, e-cam), fitted with low energy, high resolution collimators. Rest images were obtained after the injection of 24-30 mCi Tc-99m sestamibi. Gated SPECT left ventricular ejection fraction was measured using QGS software (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California). Patients' characteristics and indications for MPS were retrieved from the hospital database. MPS indications were categorized into the following five main indications: 1. Diagnosis of CAD, 2. Assessment of the impact of the coronary stenosis, 3. Distinguish viable myocardial segment from scar, 4. Pre-operative risk assessment for non-cardiac surgery, and 5. Estimation of treatment effects on patients with CAD (4).

Continuous variables were shown as mean \pm SD, and frequencies were reported as percentage and absolute values. The Mann-Whitney U test was used for comparison of variables. All differences were considered significant at the $p < 0.005$ level. Statistical analyses were performed using SPSS package, version 20.0.

Results

In our center, 807 patients were referred for MPS within 18 months. Thirty-seven patients' data was not available; thus, 770 patients were included in the study. The mean age of the patients was 55.7 ± 11.9 , of which 51.4% (n: 396) were female and 48.6% (n: 374) were

male. Patients' characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Characteristics of patients.

Age	55.7 \pm 11.9
Hypertension	407 (52.9%)
Family history of CAD	344 (44.7%)
Hypercholesterolemia	279 (36.2%)
Smoker	138 (17.9%)
Diabetes Mellitus	205 (26.6%)

Data are shown as mean \pm standart deviation or number (percentage). CAD: coronary artery disease

All patients were categorized based on risk factors for CAD; 440 subjects (57.1%) had low, 225 subjects (29.2%) had intermediate, 105 subjects (13.6%) had a high probability of CAD. Most women referred for MPS had a low probability of CAD (75%, n: 297) and most men referred for MPS had an intermediate probability of CAD (40.1%, n: 150). There was a statistical significant difference between genders based on risk categories ($p < 0.000$) (Table 2).

Table 2. Risk assessment by gender.

Risk of CAD	Female	Male
Low	297 (75%)*	143 (38.2%)
Intermediate	75 (18.9%)	150 (40.1%)
High	24 (6.1%)	81 (21.7%)

* $p < 0.000$

Most of the patients were referred for MPS to detect CAD (69%, n: 531). Of those 531 patients, 369 subjects (69.5%) had a low probability of CAD, 128 subjects (24.1%) had an intermediate probability, and 34 subjects (6.4%) had a high probability of CAD. A statistical significant difference existed between the number of men (58%, n: 217) and the number of women (79.3%, n: 314) ($p < 0.00$) referred for the diagnosis of CAD, indicating a greater number of women were referred. Furthermore, the most frequent indications for MPS were the estimation of treatment effects (24.9%, n: 192). Other indications for MPS included assessment of the impact of coronary stenosis (3.8%, n: 29), preoperative risk assessment (1.7%, n: 13), and viability assessment (0.6%, n: 5).



Discussion

With an increase in the number of imaging modalities for CAD, discussions are focused on the safety and effective use of coronary artery imaging modalities. An appropriate use of criterion for cardiac radionuclide imaging was published in 2005 and revised in 2009, after which numerous studies were published about the appropriateness of MPS (5). This study does not discuss the appropriateness of MPS, rather, it represents an overall view of indications for MPS in our region, and gives information on the characteristics of patients referred for cardiac radionuclide imaging. To our knowledge, only one study has investigated clinical indications for MPS (6) in Turkey.

Our results show that patients with a low probability of CAD constituted a big proportion of those referred for MPS (57.1%). Although we used a different risk scoring system from the previously reported study (6), we found similar rates to Yapıcı et al. (59%). One of the interesting findings of our study is the gender differences in patients in the low probability group; 75% of women referred for MPS had a low probability of CAD. Furthermore, referral physicians' indications are changing in respect to gender. While most of the women (79.3 %, 314/396) and the men (58%, 217/374) were referred for MPS to detect CAD, there was a statistically significant difference between genders ($p<0.00$). MPS may be preferred for women after non-diagnostic electrocardiographic changes and atypical chest pain, and because of women's limited exercise capacity compared to men. Gulati et al. reported that even if symptomatic women had a non-obstructive CAD, they had an elevated risk of a cardiac event compared to asymptomatic women (7). Women may have a different presentation of angina. Therefore, clinicians may need to confirm chest pain with diagnostic imaging modalities such as MPS. It is known that the exercise stress test has some limitations for women, especially because of the limited exercise capacity of women and non-specific changes on an ECG. On the other hand, Iskandar et al. recently published a study stating that MPS has a similar diagnostic accuracy for both genders (8).

MPS has a wide range of indications, which we summarize into five categories. Our results show that diagnosis of CAD was the most frequent indication for MPS in our center. These findings reflect the reliance of clinicians on cardiac radionuclide imaging. Much published literature declares that MPS has a prognostic value for patients suspected of and diagnosed with CAD (9, 10). For example, Elhendy et al. declared that after a normal myocardial perfusion imaging test, the annual cardiac event rate was less than 1% in a five-year period (11). Knowing this, clinicians may want to use MPS to exclude CAD. On the other hand, applying MPS to patients with a low probability of CAD may decrease the sensitivity of the test. Currently Khawaja et al. showed that patients referred to MPS under appropriate criterion resulted in a higher percentage of abnormal outcomes requiring revascularization (12).

Our study revealed that the majority of men referred for MPS had an intermediate risk of CAD, which showed effective and beneficial use of the MPS. One of our study's limitations was that we did not discuss the myocardial perfusion results. Nevertheless, we assume that our normality rate for MPS is high.

Referral physicians in our center rarely preferred other indications of MPS such as viability and preoperative risk assessment. This result correlated with the results of Yapıcı et al. Our study showed regional results based on one center; however, future studies could include multicenter research to understand countrywide results.

In conclusion, our results show that most of the indications, including preoperative risk assessment and viability and assessment of functional stenosis, were rare indications for MPS in our region. Diagnosis of CAD was the most preferred indication for MPS by clinicians. In a high proportion of cases, MPS was used inappropriately to evaluate patients—especially women with a low probability of CAD.



References

1. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2013; 21: S0140-6736(13)61836-X.
2. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 94(1): 20-24.
3. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(3): 639-47.
4. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, Kaya GÇ, Kırac S, Ünlü M. Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001; 10(Supp): S42-S56 (Article in Turkish).
5. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(23): 2201-2229.
6. Yapıcı O. Patient selection criteria in myocardial perfusion scintigraphy: a retrospective analysis of 990 regionally referred and single center reported cases. *Turk J Nucl Med* 2010; 19(3):110-117 (Article in Turkish with an abstract in English).
7. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al . Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009; 169(9):843-850 .
8. Iskandar A, Limone B, Parker MW, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Gender differences in the diagnostic accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging: A bivariate meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2013; 20(1):53-63.
9. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: What is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1329-1340.
10. Simonsen JA, Gerke O, Rask CK, Tamadoni M, Thomassen A, Hess S, et al. Prognosis in patients with suspected or known ischemic heart disease and normal myocardial perfusion: long-term outcome and temporal risk variations. *J Nucl Cardiol* 2013; 20(3):347-357.
11. Elhendy A, Schinkel A, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D. Long-term prognosis after a normal exercise stress Tc-99m sestamibi SPECT study. *J Nucl Cardiol* 2003; 10(3):261-266.
12. Khawaja FJ, Jouni H, Miller TD, Hodge DO and Gibbons RJ. Downstream clinical implications of abnormal myocardial perfusion single-photon emission computed tomography based on appropriate use criteria. *J Nucl Cardiol* 2013; 20(6):1041-1048.



Henoch-Schönlein purpurası nedeniyle izlenen 91 çocuk hastanın epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri

The Epidemiological, Clinical and Laboratory Features of 91 Children with Henoch-Schönlein

Purpura

Mesut Koçak¹, Bahar Büyükkaragöz², Yasemin Kuraş Can³, Aslı Çelebi Tayfur², Aysun Çaltık Yılmaz², Sacit Günbey¹

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Birimi, Ankara

³ Özel Koru Hastanesi, Ankara

Özet

Amaç: Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) purpurik döküntü, artrit, gastrointestinal ve renal tutulum ile karakterize, çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir. Bu çalışmada beş yıllık bir süreç içerisinde Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde HSP tanısı ile izleme alınan çocukların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Kasım 2006-Kasım 2011 tarihleri arasında HSP tanısı ile en az altı ay izlenmiş olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş aralığı 2-17 yıl olan toplam 91 olgu (48 kız, 43 erkek) değerlendirildi. Purpurik döküntü tüm olgularda ortak görülen tek bulguydu. Hastalarda ikinci sıklıkta gastrointestinal tutulumun ortaya çıktığı (%69,2, n=63), bununla beraber sadece iki olguda invajinasyon geliştiği görüldü (%2,2). Eklem tutulumu sıklığı %64,8 (n=59) iken, olguların %16,4'ünde (n=15) renal tutulum ve bu olguların yalnızca %2,2'sinde (n=2) nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Olguların %8,8'inde (n=8) testiküler tutulum ve %1,1'inde (n=1) periferik sinir tutulumu gibi daha nadir bulgular geliştiği gözlemlendi. Çalışmamızda hastalığa bağlı nöks oranları düşük bulundu (%6,6, n=6).

Sonuç: Çalışmamızda purpuradan sonraki en sık bulgunun gastrointestinal sistem tutulumu olması dikkat çekiciydi. Ciddi komplikasyonlar erken dönemde yine gastrointestinal tutulumla ilgili olarak görüldü. Bununla beraber hastalığa bağlı cerrahi komplikasyon ve nöks oranları düşüktü. Ortalama on aylık izlem sonunda prognozun iyi olduğu ve tüm olguların herhangi bir sekel bırakmadan iyileştiği gözlemlendi. Yine de HSP'li hastalarda özellikle renal tutulum varlığında uzun süreli izlemin önem taşıdığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Henoch-Schönlein purpurası, çocukluk yaş grubu, vaskülit.

Abstract

Objective: Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common childhood vasculitis, characterized by purpuric rash, arthritis, gastrointestinal system and renal involvement. In this study, our aim is to analyze the epidemiological, clinical and laboratory data of the children with HSP being followed-up at the Department of Pediatrics, Keçiören Training and Research Hospital.

Method: HSP patients who were hospitalized between November 2006 and November 2011 and followed-up for at least six months were enrolled in the study. The patient records were analyzed retrospectively.

Results: Ninety-one cases aged 2-17 years (48 girls, 43 boys) were enrolled in the study. Purpuric rash was present in all of the patients. Gastrointestinal involvement was detected in 69.2% (n=63) of the cases as the second common finding. However, invagination developed in only two cases (2.2%). Joint and renal involvement was present in 64.8% (n=59) and 16.4% (n=15) of the cases, respectively. Only 2.2% of the patients with renal involvement had nephrotic level of proteinuria (n=2). Rarer findings including testicular involvement and peripheric neuropathy were detected in 8.8% (n=8) and %1.1 (n=1) of the cases. Disease recurrence rate was low in our patient group (6.6%, n=6).

Conclusion: It is remarkable that gastrointestinal involvement was the second most common finding in our study. Serious complications emerged in the early term, mainly due to gastrointestinal involvement. Meanwhile disease recurrence and surgical complication rates were relatively low and the course of HSP was benign in most of the cases. Nevertheless, it should be remembered that long-term follow-up patients (especially with renal involvement) is of great importance.

Keywords: Henoch-Schönlein purpura, pediatric age group, vasculitis.

Giriş

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), diğer adıyla IgA vaskülitisi çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitisi olup, küçük damar duvarlarında IgA içeren immün komplekslerin ve kompleman komponentlerinin depolanması ile karakterize sistemik lökositoklastik bir vaskülitir (1-5). Cilt,

eklem, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumu ön planda olmakta birlikte, beyin, akciğer ve skrotum gibi diğer organlar da HSP seyri sırasında tutulabilmektedir (1,6). Ülkemizde insidansı 14-18/100000 çocuk/yıl olarak bildirilmektedir (5,7). İki yaşından önce

nadir görülür (1). Çocuklarda sonbahar ve kış mevsimlerinde ve üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sonrası sıklığının arttığı bilinmektedir (4,8). Hastalığın aşılama, böcek ısırması, ilaçlar ve besin alerjenleri gibi çeşitli faktörler ile de ilişkili olduğu kabul edilmektedir (9-10). Bununla beraber, HSP'de genetik duyarlılığın katkısı olduğu da düşünülmektedir (2,11).

Hastalığın seyri genellikle iyidir; ancak akut dönemde özellikle gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar risk oluşturmakta olup, uzun dönem prognoz ise genellikle renal tutulumun şiddeti ile ilişkilidir (12).

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen HSP tanılı olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini sunarak hastalığın seyrini belirlemeyi ve literatür verileri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'ne Kasım 2006-Kasım 2011 tarihleri arasında HSP tanısı ile yatırılan ve sonrasında en az altı ay süre ile izlenen çocuklar alındı. HSP tanısı EULAR/PReS tanı kriterlerine göre konuldu (Tablo 1) (13).

Tablo 1: EULAR/PReS HSP tanı kriterleri

Palpabl purpura ve aşağıdaki dört kriterden en az biri:
• Yaygın karın ağrısı
• Ağırlıklı olarak IgA depolanmasını gösteren cilt veya renal biyopsi varlığı
• Herhangi bir eklemde akut artrit veya artralji
• Renal tutulum (hematüri ve/veya proteinüri)

Olguların hastane dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirilerek yaş ve cinsiyetleri, başvuru mevsimi ve ilk başvuru yakınmaları, son iki hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon, ilaç tedavisi veya aşılama öyküsü varlığı kaydedildi.

Purpurik döküntünün özelliği (bölgesel veya yaygın olup olmadığı), eklem tutulumu (artralji ve/veya artrit varlığı), gastrointestinal tutulum (karın ağrısı, gaitada gizli kan (GGK) pozitifliği, melena, hematemez ve/veya hematokezya bulguları olup olmadığı) kaydedildi. Olgularda mikroskopik hematüri (>5 eritrosit/yüksek büyütme) ve/veya proteinüri (>4 mg/m²/saat) olması renal tutulum olarak değerlendirildi. Bununla beraber nefrotik düzeyde proteinüri (>40mg/m²/saat) olan, nefrotik sendrom (ödem, hipoalbuminemi, nefrotik düzeyde proteinüri) veya akut nefritik sendrom (mikroskopik veya makroskopik hematüri ile birlikte oligüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulgularından en az ikisinin olması) kliniği gelişen olgulara böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisi bulguları 'Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması (ISKDC)' grubunun morfolojik sınıflamasına göre evrelendirildi (14). Hastalığın izleminde varsa diğer organ tutulumları da (merkezi sinir sistemi, testis ve akciğer gibi) kaydedildi.

Tablo 2. Olguların demografik verileri.

Cinsiyet		
Kız	48	52,7
Erkek	43	47,3
Tanı yaşı		
5 yaş üstü	53	58,3
5 yaş altı	38	41,7
Başvuru mevsimi		
Sonbahar	36	39,5
İlkbahar	24	26,6
Kış	16	17,5
Yaz	15	16,4
Etiyoloji		
ÜSYE	42	46,1
İdiopatik	40	43,9
Odağı bilinmeyen ateş	5	5,5
Akut gastroenterit	4	4,4
İlk başvuru yakınması		
Döküntü	85	93,4
Eklem ağrısı ve/veya şişliği	59	64,8
Karın ağrısı	58	63,7
Ateş	25	27,4
Kusma	3	3,3
İshal	2	2,2



Tablo 3. Olguların klinik bulguları

Klinik bulgu	n	%
Döküntü	91	100
Alt ekstremiteler+gluteal bölge	64	70,3
Yaygın	27	29,7
Yüzde ve kulak kepçesinde ekimoz	1	1,1
Skalp ödemi	2	2,2
Gastrointestinal tutulum	63	69,2
Karın ağrısı	63	69,2
GGK pozitifliği	41	45,0
Melena+invajinasyon	2	2,2
Batında serbest sıvı	4	4,4
Eklemler belirtileri		
Artralji	59	64,8
Artrit	45	49,4
Artrit dağılımı		
Alt ekstremiteler (ayak bileği ve diz)	33	73,3
Üst ekstremiteler (el bileği ve dirsek)	12	26,7
Eklemlerde ödem	11	12,1
Renal tutulum	15	16,4
Mikroskopik hematüri ve/veya proteinüri	13	14,2
Nefrotik düzeyde proteinüri	2	2,2
Diğer organ tutulumları		
Testis tutulumu	8	8,8
Periferik sinir tutulumu	1	1,1

Tüm hastaların kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hemogloblin, lökosit ve trombosit sayıları, serum üre, kreatinin ve albumin düzeyleri, eritrosit çökme hızı (EÇH) (normal: 0-20 mm/sa), C-reaktif protein (CRP) (normal: <0,8 mg/dL), anti-streptolizin O antikor (ASO), serum immünglobulin A (IgA), kompleman 3 (c3; normal: 90-180 mg/dL), tam idrar tahlili ve GGK sonuçları kaydedildi. İzlem sırasında enfeksiyon bulguları olan hastalardan boğaz, idrar ve/veya gayta kültürü alındı. Şiddetli gastrointestinal bulguları olan hastalara abdominal ultrasonografi (USG) yapıldı. Renal tutulum saptanan hastalardan 24 saatlik idrar toplanarak proteinüri düzeyi belirlendi. Nörolojik tutulum şüphesi olan olgulara elektroensefalografi (EEG), kranial magnetik rezonans görüntüleme (MR) ve gerekli durumlarda elektromyografi (EMG) testleri uygulandı.

Hastalara verilen tedaviler ve yatış süreleri kaydedildi. Hastalığın nüksü, cilt döküntülerinin hastaların iyileşmesinden en az iki hafta sonra yeniden alevlenmesi şeklinde tanımlandı ve izlemde gözlenen nüks sayısı ve nüks gelişen hasta sayısı değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamında "Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 15.0) Chicago, USA" programı kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama±2 SD (standart sapma) olarak ifade edildi. Değişkenler arasındaki istatistiksel farklar ki-kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

Bulgular

Klinik bulgular

Çalışmaya 2-17 yaş aralığında (ortalama 7,8±3,1 yaş) 91 hasta alındı. Olguların %52,7'si kız (n=48), %47,3'ü (n=43) erkek olup, kız/erkek oranı 1,1 idi. Hastaların ortalama hastane yatış süreleri 5,8±2,6 gün (2-21 gün) ve ortalama izlem süresi ise 10,2±7,4 aydı (6,5-32 ay). Olguların %58,3'ünün ise (n=53) 5 yaş ve üzerinde tanı aldığı görüldü. Hastalığın en çok görüldüğü mevsim sonbahardı (%39,5, n=36). Hastaların %46,1'inde (n=42) etiolojide son iki hafta içinde ÜSYE öyküsü mevcuttu. Bunların %56,5'inde (n=26) antibiyotik kullanımı olduğu da belirlendi. Beş olguda ise ilk başvuruda odağı bilinmeyen ateş olduğu görüldü.

Olguların %93,4'ünde (n=85) hastaneye ilk başvuru yakınması döküntü iken, %64,8'inde (n=59) eklem ağrısı ve/veya şişliği ve %63,7'sinde (n=58) ise karın ağrısı yakınması olduğu öğrenildi. Çalışma grubumuzun demografik verileri Tablo 2'de verilmiştir.

Purpurik döküntü en sık olan başvuru nedeni olmakla birlikte altı hastada sonradan geliştiği gözlemlendi. Döküntü hastaların çoğunda palpabl purpura, peteşi ve/veya ekimoz şeklinde polimorfik olup, %70,3'ünde (n=64) simetrik olarak alt ekstremitelere ve gluteal bölge yerleşimliydi. İki hastada ise alt ekstremitelerde palpabl purpura ile birlikte büller olduğu görüldü.



Olguların hastaneye başvuru yakınmaları arasında üçüncü sıklıkta olan karın ağrısının, izlemde %69,2'sinde (n=63) geliştiği görüldü. Bu hastaların %65'inde (n=41) GGK pozitifliği saptandı. İki hastada ise melena gözlemlendi. Abdominal USG ile iki olguda invajinasyon, dört olguda ise mezenterik lenfadenopati ve batında serbest sıvı saptandı.

Olguların %64,8'inde (n=59) ilk başvuruda artralji yakınması varken, % 49,4'ünde (n=45) artrit de olduğu görüldü. Bu olguların %73,3'ünde (n=33) alt ekstremitte büyük eklemlerinde artrit mevcuttu.

İzlemde olguların %16,1'inde (n=15) renal tutulum saptanmış olup, bu hastaların %86,6'sında (n=13) sadece mikroskopik hematüri ve/veya hafif proteinüri ile karakterizydi. Yaşları 9 ve 11 olan iki hastada izlemde nefrotik düzeyde proteinüri gelişti. Bu hastalardan birinde serum albümin düzeylerinde de hafif düşme (3,5 g/dl) olduğu görüldü. Renal tutulumu olan hastaların hiçbirinde hipertansiyon veya üre/kreatinin yüksekliği saptanmadı. İzlemde nefrotik düzeyde proteinürisi olan iki hastaya böbrek biyopsisi yapıldı ve bir olguda class 3a, diğerinde ise class 3b HSP nefriti saptandı. Renal tutulum 5 yaş üzerindeki çocuklarda (%73,3, n=11) 5 yaş ve altı çocuklara (%26,7, n=4) göre daha yüksek oranda olmakla beraber istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

İzlemde olguların %8,8'inde (n=8) skrotal ödem ve testiküler ağrı ile karakterize testis tutulumu saptandı. Nörolojik tutulum açısından hastalar değerlendirildiğinde klinik izlemde baş ağrısı yakınması olan dört hastada non-spesifik EEG değişiklikleri saptanmakla birlikte, bu olgularda kranial MR incelemesi normal bulundu. Ön kolda güçsüzlük yakınması olan bir olguda ise EMG'de periferik sinir tutulumu (alt brakial pleksopati) belirlendi. Hastaların klinik bulguları Tablo 3'de verilmiştir.

Laboratuvar bulguları

İlk başvuruda olguların %46,1'inde (n=42) EÇH ve %31,8'inde (n=29) CRP yüksekliği, %26,4'ünde (n=24) lökositoz, %16,1'inde (n=15) ASO yüksekliği, %15,5'inde (n=14) serum IgA yüksekliği, %12'sinde (n=11) ise

anemi tespit edildi. İki hastada boğaz kültüründe A grubu beta-hemolitik streptokok üremesi saptandı. Tüm hastaların c3 düzeyleri normal sınırlar içindeydi.

Tedavi

Eklem tutulumu olan tüm hastalara ağrıyı azaltmak amacıyla 7 gün süreyle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi verildi ve HSP artrit 7-10 gün içinde sekel bırakmadan iyileşti. Gastrointestinal kanama bulguları olan 41 hastaya ortalama 5,7±1,4 gün süreyle oral prednizolon tedavisi (1 mg/kg/gün) verildi, bununla beraber iki hastada invajinasyon geliştiği saptandı. İnvajinasyon gelişen bu iki olgudan birinde spontan düzelme saptandı ancak diğer olgu çocuk cerrahisi bölümünce opere edildi.

Başvuru anında boğaz kültüründe A grubu beta-hemolitik streptokok üremesi olan iki hastaya depo penisilin tedavisi verildi. Gastrointestinal tutulum nedeniyle steroid tedavisi almaktayken periferik sinir tutulumu saptanan bir olguya ek olarak pulse metilprednizolon tedavisi verildi. Testis tutulumu olan hastalar ise kısa süreli oral prednizolon (1 mg/kg/gün) ile tedavi edildi.

Renal tutulumun derecesi hafif olan olgularda herhangi bir tedavi verilmeksizin bulgularda tam düzelme olduğu görüldü. Böbrek biyopsisi ile Class 3a HSP glomerülonefriti olan olguya 2 mg/kg/gün intravenöz prednizolon tedavisi dört hafta süreyle verildi. Class 3b HSP glomerülonefriti saptanan olguya ise 3 gün boyunca 20 mg/kg/gün intravenöz pulse metil prednizolon verildi ve ardından 2 mg/kg/gün intravenöz prednizolon tedavisi dört hafta süreyle uygulandı. Çocuk nefrolojisi bölümünce ayaktan izlemde bu iki olguya toplam 6 ay süreyle giderek azaltılan dozlarda oral prednizolon tedavisi verildi.

İzlemde üç hastada ilk altı ay içinde, yine üç hastada ise bir yıl içinde sadece palpabl purpura ile karakterize nöks gelişti (%6,6, n=6) ancak tedavi gereksinimi olmadan spontan düzelme sağlandı. İzlemde hiçbir hastada birden fazla nöks görülmedi.



Tartışma

HSP'nin en sık olarak 5-15 yaş arasında, ortalama 4-7 yaş civarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (12,15). Çalışma grubumuzdaki olgular 2-17 yaş arasında olup, yaş ortalaması $7,8 \pm 3,1$ yıldır. Literatür verilerine benzer şekilde olguların %58'i 5 yaş ve üzerindedir. Çalışmamızda kız/erkek oranı 1,1 idi. HSP'nin erkeklerde kızlara göre 1,5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmekle birlikte (5), çalışmamıza benzer şekilde HSP'nin kızlarda daha fazla görüldüğünü rapor eden çalışmalar da mevcuttur (16-17).

HSP'nin mevsimsel özellik gösterdiği ve kış, ilkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (1,6,18). Çalışmamızda en sık başvuru mevsimi sonbahar olup, bunu ilkbahar izlemekteydi. HSP ile özellikle solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki olduğu ve başta A grubu beta-hemolitik streptokoklar olmak üzere birçok bakteriyel ve viral etkenlerin HSP tetikleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (8,12). Hastalarımızın %46,1'inde (n=42) son iki hafta içinde ÜSYE ve %4,3'ünde (n=4) akut gastroenterit öyküsü varlığı mevcuttu. Olgularda ASO yüksekliği de %15,6 oranında olup, iki hastada da boğaz kültüründe A grubu beta-hemolitik streptokok üremesi saptandı. Enfeksiyon öyküsü olan olguların %56,5'inde (n=26) öyküde antibiyotik kullanımı olduğu da belirlendi. Bu nedenle geçirilmiş enfeksiyonların ve kullanılan antibiyotik tedavilerinin HSP gelişiminde rolü olabileceği düşünüldü.

HSP döküntüsü palpabl purpura ile karakterize olup, peteşi ve ekimozlar da görülebilir (15,17,19). Palpabl purpura olmadan HSP tanısı konulamaz (13). Hastalarımızda tipik olarak purpurik lezyonlar en çok alt ekstremiteler ve gluteal bölge yerleşimliydi.

Eklemler tutulumu HSP'nin klinik seyri içinde en sık rastlanan ikinci bulgu olup, olguların %60-84'ünde görülmektedir (4,12,15,17,19). Çalışmamızda hastaların %64,4'ünde artralji (n=59), %49,4'ünde artrit (n=45) saptandı. Alt ekstremitelerin büyük eklemleri en sık tutulan eklemler olup, artrit bulguları tüm hastalarda

NSAİİ tedavisi ile herhangi bir deformite bırakmadan düzeldi.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %69,2'sinde (n=63) gastrointestinal tutulum saptandı. Literatürde bu oran %63-77 olarak verilmektedir (11,20). Ülkemizden yapılan çalışmalarda da %59,5-72,3 arasında bildirilmektedir (5,8,21). Literatürde HSP'li hastalarda melena veya GGK varlığı ile saptanan gastrointestinal kanama sıklığı %31-33 civarında rapor edilmektedir (12,19,22). Çalışmamızda ise bu oran %47,2 bulundu. HSP'de en sık rastlanan cerrahi komplikasyon invajinasyon olup, sık görülmemektedir (6,23). Çalışmamızda da gastrointestinal tutulum sık olmakla birlikte, sadece iki hastada invajinasyon saptandı. Bu hastaların birinde izlemde spontan düzelme oldu ancak diğer hastada (%1,1) laparotomi gereksinimi oldu.

Çeşitli yayınlarda HSP'de renal tutulum sıklığı, %10-50 arasında değişmektedir (4,8). Bu rakamlar arasındaki değişkenliğin renal tutulum belirleme kriterlerinin veya mikroskopik hematüri ölçüm tekniklerinin farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (24). Çalışmamızda renal tutulum sıklığı %16,1 olarak bulundu. Renal tutulum %1,1-4,5 oranında kronik böbrek hastalığı ve %1'den az oranda son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlandığı bilinmektedir (4). Prognozu belirleyen en önemli faktörün renal semptomların başlangıçtaki şiddeti olduğu vurgulanmıştır (5). Çeşitli çalışmalarda nefrit gelişiminin yaşa bağımlı olduğu ve daha büyük çocuklarda görülme olasılığının arttığı bildirilmektedir (25). Üstelik 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda daha ağır renal bulgular olduğu bildirilmektedir (11). Çalışmamızda da benzer şekilde beş yaş ve üzerindeki olgularda beş yaşından daha küçük olanlara kıyasla renal tutulumun daha sık olduğu görülmekle birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$). Renal biyopsi yaşları 9 ve 11 olan ağır nefropatili iki hastaya yapılmış olup, bir hastada class 3a, diğer hastada da class 3b HSP nefriti rapor edildi. Bu iki olguda verilen tedaviler sonrasında çalışmanın yapıldığı döneme kadar geçen sürede böbrek bulgularının tamamen normale döndüğü görüldü. Bununla beraber bu olguların uzun dönem komplikasyonları açısından izlemleri devam etmektedir.



Literatürde HSP ile ilişkili nörolojik tutulum %1-8 oranında verilmektedir (3). Hastalarda nörolojik tutulum başağrısı, bilinç değişiklikleri, konvülsyon, görme ve konuşmada bozukluk, periferik nöropati ve fasial palsi ile kendini gösterebilir. Kranial MR görüntüleme ile iskemik vasküler lezyonlar, intraserebral hemoraji, diffüz beyin ödemi ya da superior sagittal sinüs trombozu gibi küçük damar vaskülit bulguları saptanabilir (3,26-27). Çalışmamızda izlemde dört olguda baş ağrısı yakınması olması nedeniyle yapılan EEG'de non-spesifik değişiklikler olduğu görüldü. Bu olguların kranial MR incelemeleri normal bulundu. Bu nedenle hiçbir hastada merkezi sinir sistemi vaskülit tanısı konulmadı. Bununla beraber ön kolda güçsüzlük yakınması gelişen bir hastada yapılan EMG'de alt brakial pleksopati ile karakterize periferik nöropati saptandı.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) olan çocuklarda vaskülitlerin (özellikle HSP) normal popülasyona oranla sık görüldüğü bilinmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada AAA'lı çocuklarda HSP prevalansı %2,7 bulunmuştur (28). Çalışmamızda hastalarımız rutin olarak AAA birlikteliği ve mutasyon analizi açısından değerlendirilmedi. Bununla beraber HSP gastrointestinal tutulum tanısı alan bir hastada izlemde şiddetli karın ağrısı ve ateş atağı olması nedeniyle yapılan genetik çalışmada M694V homozigot mutasyon pozitifliği saptanması üzerine bu hastaya kolşisin tedavisi başlandı. Yine HSP gastrointestinal tutulum ile izlenen başka bir hastada ailede yoğun AAA öyküsü olduğu öğrenilmesi üzerine yapılan genetik analizde E148Q heterozigot mutasyon saptandı ve bu hasta taşıyıcı kabul edildi.

Laboratuvar testleri HSP tanısında genellikle yardımcı testler olup, tanı koydurucu değildir. Hastalarda ılımlı düzeyde lökositoz, trombositoz ve akut faz belirteçlerinde hafif yükselme olabileceği bildirilmektedir (4). Çalışmamızda olguların %46,1'inde EÇH ve %31,8'inde CRP yüksekliği, %26,4'ünde (n=24) ise lökositoz saptandı. Literatürde IgA yüksekliği %22-40 oranında bildirilmiş olup (5), çalışmamızda bu oran %15,5 bulundu. Bu mevcut laboratuvar testlerinin hiçbirisi HSP'ye

özgü değildir. Ancak lökositoz, CRP, ESH gibi akut faz belirteçlerinin yüksek bulunması enflamasyonu destekleyici bir bulgu olarak kabul edildi. Hastalığın etyolojisi hakkında da yol gösterebileceği düşünüldü.

Literatürde HSP için bildirilen nüks oranı değişken olup, %15-35 olarak verilmektedir (19,29). Çalışma grubumuzda da nüks oranları düşük olup, sadece altı olguda (%6,6) saptandı. Nüks olan olgularımızda klinik bulguların da oldukça hafif ve kısa seyirli olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, klinik ve laboratuvar özellikleri ile sunulan HSP tanılı olgularımızda ortalama on aylık izlem sonunda prognozun iyi olduğu ve tüm olguların herhangi bir sekel bırakmadan iyileştiği gözlemlendi. Çalışmamızda hastalığın nüks ve cerrahi komplikasyon oranları da düşük bulundu. Hastaların yaklaşık %60'ının 5 yaş ve üzerinde olduğu, başvuruların en sık sonbahar mevsiminde gerçekleştiği, yaklaşık yarısında enfeksiyonların olası bir tetikleyici faktör olduğu belirlendi. Hastalarımızda purpurik döküntüden sonra en sık rastlanan bulgunun gastrointestinal sistem tutulumu olması dikkat çekiciydi. Bununla beraber gastrointestinal tutulum olan hastalarda ağır komplikasyonlar nadir görüldü. Dolayısıyla bu çalışmanın bulguları çocuklarda HSP'nin çoğunlukla selim seyirli bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Bununla beraber hastalığın uzun dönem prognozunun renal tutulum ile ilişkili olduğu bilindiğinden, bu olguların uzun dönem izlenmesi önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schönlein purpurası. Türk Pediatri Arşivi 2002; 37:122-129.
2. Pıram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol 2013; 25(2):171-8.
3. Iannetti L, Zito R, Bruschi S, Papetti L, Ulgiati F, Nicita F, et al. Recent understanding on diagnosis and management of central nervous system vasculitis in children. Clin Dev Immunol 2012; 2012:698327.
4. Candemir M, Halis H, Polat A, Ergin H, Kılıç İ, Semiz S, ve ark. Henoch-Schonlein purpuralı hastaların analizi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 7: 39-43. ,



5. Gürgöze MK, Gündüzalp M. Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpurası: 50 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2010; 15:27-30.
6. Anil M, Aksu N, Kara OD, Bal A, Anil AB, Yavascan O, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases. *Turk J Pediatr* 2009; 51:429-36.
7. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, Elmas S, Bozkaya D, Elmacı AM, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1087-92.
8. Dönmez O, Yıldırım NS, Durmaz O. Henoch Schonlein Purpuralı 137 olgunun 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri Dergisi* 2011; 9:63-7.
9. Lahita RG. Influence of age on Henoch Schönlein purpura. *Lancet* 1997; 350:1116-7.
10. Kalman S, İbrahim Aydın H, Atay A. Henoch-Schonlein purpura in a child following varicella. *J Trop Pediatr* 2005; 51:240-241.
11. Akl K. Childhood Henoch Schonlein purpura in Middle East countries. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18:151-8.
12. İnal A, Yılmaz M, Kendirli SG, Altıntaş DU, Karakoç GB, Doğruel D. Henoch-Schonlein purpurası tanısı alan çocukların klinik özellikleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009; 31:153-161.
13. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:936-941.
14. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, et al.; Turkish Pediatric Vasculitis Study Group. Henoch-Schönlein nephritis: a nationwide study. *Nephron Clin Pract* 2009;112:c199-204.
15. Saulsbury FT. Henoch Schönlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78:395-409.
16. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez Gay MA. Henoch Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32:149-156.
17. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:279-290.
18. Soylu A, Kavukçu S. Çocuklarda Henoch-Schönlein purpurası; patofizyoloji, tanı ve tedavi. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 2004; 14: 71-81.
19. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch-Schönlein Purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:143-153.
20. Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal manifestations and complications of Henoch-Schönlein purpura. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 175-181.
21. Erdağ GC, Vitrinel A, Yeşiltepe G, Gürsu DA, Ağzıkuru T, Akın Y. Henoch-Schönlein Purpuralı 101 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 3:10-14.
22. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors on renal involvement and significant proteinuria in Henoch Schonlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002; 161:196-201.
23. Cull DL, Rosario V, Lally KP, Ratner I, Mahour GH. Surgical implications of Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr Surg* 1990; 25:741-743.
24. Kawasaki Y, Suzuki H: Henoch-Schönlein Nephritis, In: Geary DF, Schaefer F (Eds): *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st edition, Mosby Elsevier, Philadelphia 2008: 343-353.
25. Acar BÇ, Arıkan Y, Arıkan Fİ, Dallar Y. Çocukluk çağında Henoch Schönlein purpurası tanısı ile izlenen 168 olgunun sistem tutulumlarının değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2010; 49:7-12.
26. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, Ramelli GP, et al. Nervous system dysfunction in Henoch-Schonlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1524-9.
27. Zhang HL, Wu J. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26:966.
28. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur H, Yalcinkaya F, et al. Turkish FMF Study Group: Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1-11.
29. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, et al. Henoch-Schönlein purpura in North-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26:59-65.



Selektif boyun diseksiyonunun avantajları ve 3 yıllık takip çalışması

Advantages of selective neck dissection, a 3-year follow-up study

Şahin Ulu¹, Ela Cömert², Necmi Arslan³, Engin Dursun⁴

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Fakültesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

² Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara

³ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara

⁴ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Rize

Özet

Amaç: Baş- boyun bölgesi kanserlerinin temel yayılımı lenfatik sistem yolu ile olur. Bu bölge tümörlerinin tedavisini yapacak olan bir hekimin lenfatik yayılımı mutlaka göz önünde bulundurması gerekir. Boyunda klinik olarak palpe edilebilen, metastatik lenfadenopatisi olan hastalarda tedavi için fikir birliği sağlanmış olmasına rağmen, N0 boyunlarda tedavi yöntemi hakkında net bir görüş yoktur. Selektif boyun diseksiyonu(SBD) genellikle primer tümörün lokalizasyonuna göre yapılmaktadır. Hem N0 hem de N+ hastalarda yapılabilmektedir.

Yöntem: Çalışmamızda baş boyun malign tümörü nedeniyle opere edilen 45 hasta ve bu hastalara yapılan 79 selektif boyun diseksiyonu değerlendirildi. SBD yapılan hastaların 3 yıllık takip sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %92 olarak bulundu. Ortalama 3 yıllık takiplerde 4 hastada (%8,8) boyunda rekürrens görüldü. Hiç bir hastamızda IIb bölgesine metastaz tespit edilmedi. SBD yapılan hastalarımızda daha az komplikasyon gözlemlendi ve diğer boyun diseksiyonlarına göre daha kısa bir sürede yapıldı.

Sonuç: Sonuç olarak SBD'nun süre ve komplikasyon avantajları nedeniyle her geçen gün daha çok tercih edilen bir yöntem olmaktadır. İleride, baş boyun kanserlerinde geniş serilerle yapılacak çalışmalarla süper SBD'nun daha yaygın hale geleceğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Boyun diseksiyonu, selektif boyun diseksiyonu, metastaz.

Abstract

Objective: The main spread of head and neck cancers is through lymphatic system.

A physician who will treat this region tumors should keep in mind lymphatic spread.

Although there is a consensus for treatment of patients who have palpable lymphadenopathy at neck, the discussion is still ongoing for the treatment of N0 necks. Selective neck dissection is usually performed according to the localization of the primary tumor. It can be performed to both N0 and N+ patients.

Method: In our study, patients who had selective neck dissection due to head and neck malignant tumor and their Lymph node spreads were evaluated along with preoperative -postoperative imaging methods and pathology reports. 3-year follow-up results were analyzed.

Results: A 3-year survival rate of 45 patients who had selective neck dissection and included in the study was found to be 92%. During 3-year follow-up period, neck recurrence was observed in 4 patients (8.8%). Of these 4 patients, 2 patients were followed up for larynx carcinoma and other 2 patients were followed up for lower lip carcinomas.

Conclusion: In conclusion, due to the advantages of time and complications the reliability of selective neck dissection increases year after year. We believe that, with larger series of head and neck cancer, super-selective neck dissection will become more widely in the future.

Keywords: Lip tumors, laryngeal tumors, neck dissection.

Giriş

Baş- boyun bölgesi kanserlerinin temel yayılımı lenfatik sistem yolu ile olur (1). Bu bölge tümörlerinin tedavisini yapacak olan bir hekimin lenfatik yayılımı göz önünde bulundurması gerekir. Boyunda klinik olarak palpe edilebilen, metastatik lenfadenopatisi olan hastalarda tedavi için fikir birliği sağlanmış olmasına rağmen, N0 boyunlarda tedavi yöntemi hakkında net bir görüş yoktur (2-4). Bu konudaki tartışmalar, boyuna yönelik bir tedavi gerekip gerekmediği, yada bu tedavinin hemen mi yoksa metastaz saptanınca mı uygulanacağı (5), tedavide seçilecek yöntemin cerrahi mi yoksa radyoterapi mi olması gerektiği (2,6,7), cerrahi uygulanacaksa selektif veya fonksiyo-

nelmi olması gerektiği noktaların da yoğunlaşmaktadır. Bu tartışmaların temel nedenlerinden biri de boyun diseksiyonunun komplikasyonlarıdır.

Boyun diseksiyonunun komplikasyonlarından dolayı bazı hekimler özellikle N0 hastalarda boynun bir tarafına boyun diseksiyonu yapıp diğer tarafı takip altına almayı tercih etmektedir. Baş-boyun kanserlerinin tedavisinde uygulanan selektif boyun diseksiyonu (SBD) daha az komplikasyon, daha kısa operasyon süresi ve hastalığın doğru evrenmesine katkı sağladığı için, boyun diseksiyonu kararını kolaylaştırmaktadır.



Biz de, çalışmamızda baş boyun malign tümörü nedeniyle opere edilen ve selektif boyun diseksiyonu uygulanan hastaları inceleyerek SBD'nunu değerlendirmeyi amaçladık.

Tablo 1: Selektif boyun diseksiyonu yapılan hastaların primer tanılarına göre dağılımı

	Hasta Sayısı	Yüzde
Dudak	19	%42,2
Larenks	21	%46,6
Ağız tabanı	4	%8,2
Kulak	1	%2
Toplam	45	%100

Materyal ve Metod

Kesitsel ve retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya S.B. Dr.Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde baş-boyun kanseri tanısı ile SBD uygulanan yaşları 28-79 yıl arasında değişen 45 hasta dahil edilerek bu hastalara yapılan 79 SBD incelenmiştir.

SBD yaptığımız hastalardaki sağkalım oranları ve hasta bilgileri hastane kayıtları incelenerek ve hastalara ulaşılarak edinildi. Yerel etik kurul onayı ve hastalardan yazılı onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Hikayesi alınan, ayrıntılı kulak-burun-boğaz muayenesi yapılan ve biyopsiyle epidermoid karsinom tanısı alan, lenfadenopatilerin boyun seviyelerine göre lokalizasyonları, sayı ve boyutları kaydedilen ve boyun diseksiyonu yapılan hastalar.
- 2) Primer lezyonu; ağız tabanı, orofarenks, dudak ve larenkste yer alanlar,
- 3) Önceden radyoterapi veya cerrahi müdahale yapılmayanlar,

Primer tümörün invazyonu hakkında fikir edinmek ve boyun gizli metastazlarını tespit etmek amacıyla boyun ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikleri incelendi.

Boyun diseksiyonu; tümörün lokalizasyonu, boynun her iki tarafına da drene olabilecek konumda ise, öncelikle lenfadenopati tespit

edilen tarafa, lenfadenopati tespit edilmemiş ise, lezyonun ağırlıklı olduğu tarafa yapıldı. Karşı boyun diseksiyonları ise vakaların bir kısmında aynı seansta, bir kısmında da operasyondan 4-6 hafta sonra yapıldı.

Makroskopik olarak tümörün anatomik lokalizasyonu, boyundaki lenfadenopatilerin boyun bölgelerine göre dağılımı, boyutları ve sayısı operasyon sırasında tespit edildi. Operasyonda dudak, aurikula, ağız tabanı, larenks ve boyun spesmenleri çıkartılarak, histopatolojik olarak incelenmek üzere patoloji bölümüne gönderildi.

Bulgular

Çalışmada, boyun diseksiyonu yapılan 45 hastanın 38'si erkek, 7'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması 53,5 yıl idi.

Primer tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde hastalarımızın 21'i larenks, 19'u alt dudak, 1'i kulak, 4'ü ağız tabanı tümörü tanısı mevcuttu (Tablo 1).

SBD yapılan hastaların AJCC(2010) ye göre T evreleri dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Selektif boyun diseksiyonu yapılan hastaların AJCC'ye (2010) göre T evreleri dağılımı

	T ₁	T ₂	T ₃	T _{4a}	T _{4b}
Dudak	14	4	1	-	-
Larenks	6	7	6	2	-
Ağız tabanı	-	1	3	-	-
Kulak	-	1	-	-	-
Toplam	20	13	10	2	-

Selektif boyun diseksiyonları değerlendirildiğinde 25 hastaya supraomohiyoid boyun diseksiyonu, 18 hastaya lateral boyun diseksiyonu, 2 hastaya posterolateral boyun diseksiyonu yapıldı. Bu hastalardan 34'üne bilateral boyun diseksiyonu yapıldı.

SBD yapılan hastaların preoperatif boyun lenfadenopatilerinin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.



Tablo 3: Selektif boyun diseksiyonu yapılan hastaların preoperatif klinik boyun lenfadenopatilerinin dağılımı

	N ₀	N ₁	N _{2a}	N _{2b}	N _{2c}	N ₃
Dudak	11	9	1	-	-	-
Larenks	13	8	-	-	-	-
Ağız tabanı	2	2	-	-	-	-
Kulak	1	-	-	-	-	-
Toplam	25	19	1	-	-	-

SBD yapılan 45 hastanın 6'sında (%13,3) metastaz tespit edildi. Preoperatif değerlendirmede hastaların 2'si N0, 4'ü N1 olarak belirlendi. Bu hastaların 3'ü larenks karsinomu, 3'ü dudak karsinomu idi.

Dudak karsinomlu 3 hastada I. bölgeye, larenks karsinomlu 2 hastada 2. bölgeye, 1 hastada ise III. bölgeye metastaz olduğu patoloji raporunda görüldü. Bu hastaların 4'üne radyoterapi, diğer 2'sine genişletilmiş boyun diseksiyonu uygulandı. Fakat IIb' de metastaz tespit edilmedi.

Tümörün evresine göre metastaz oranları; T1 için % 6,6, T2 için % 9,5, T3 için % 33,3, T4 için % 50 olarak bulundu. Tümörün evresi arttıkça boyun metastazların görülme oranlarının da arttığı tespit edildi.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde SBD yapılan 45 hastanın 3'ünde yara yeri enfeksiyonu, 2 hastada seroma, 2 hastada postoperatif hematoma gelişti.

Çalışmaya katılan hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %92 olarak bulundu. Ortalama 3 yıllık takiplerde 4 hastada (%8,8) boyunda rekürrens görüldü. Bu 4 hastanın 2'si larenks, diğer 2'si ise alt dudak karsinomu tanılarını ile izlenmekteydi. Preoperatif N0 ve T2 olan alt dudak karsinomu ve N1 ve T3 olan larenks karsinomlu hastaların rekürrens gelişmelerinde cerrahi ve kemo-radyoterapiyi içeren agresif tedavi uygulamalarına rağmen hastalısız sağ kalım sağlanamadı.

Tartışma

Baş boyun kanserlerinde sağ kalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri de; metastatik servikal lenf nodlarıdır. Boyun palpasyonu ile servikal metastazların tespiti çok güvenilir değildir ve %41-79 oranları arasında yalancı pozitif sonuç verebilirken, yalancı negatif sonuç oranı ise %30 olarak tespit edilmiştir (8). SBD, boyun patolojilerinin kontrolünde etkilidir ve adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi gerektiren hastaların tespitinde de yarar sağlar. Böylece, SBD eksize edilen lenf nodlarındaki metastazın histopatolojik tespitinde de yararlı olmaktadır (8-11). Bizim çalışmamızda SBD yapılan hastaların %13,3'ünde metastaz olduğu tespit edilmiştir.

SBD uygulanacak boyun bölgelerinin kararı genellikle primer tümörün lokalizasyonuna göre verilmektedir. Supraomohyoid boyun diseksiyonu I, II, III. bölgeleri içerir. Genellikle oral kavite ve orofarenks kanserlerinde uygulanır (7, 9,12). Lateral boyun diseksiyonunda II ve III. bölge veya II, III, IV. bölge dahil edilir ve genellikle larenks ve hipofarenks kanserlerinde uygulanır (12-14). Biz çalışmamızda, SBD yapılan larenks kanserli hastalarda II ve III. bölgelerde daha fazla metastaz tespit ettik.

Hiçbir hastamızda IIb bölgesine metastaz tespit edilmedi. Bu açıdan hastalarımızda oluşan omuz ağrısı gibi semptomlardan kaçınmak için süper selektif yaklaşımların uygun vakalarda tercih edilebileceğine inanmaktayız.

SBD'nun etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda farklı görüşler bildirilmiştir. Muzaffer ve ark. yaptıkları çalışmada radikal ve modifiye boyun diseksiyonu ile SBD'nun rekürrens ve tedavi edici etki oranlarını karşılaştırmışlardır. 61 hastaya SBD, 54 hastaya modifiye boyun diseksiyonu ve diğer 61 hastaya radikal boyun diseksiyonu uygulamışlar ve hastaları minimum iki yıl takip etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (15). Bu çalışmada SBD yapılan hastalarda 3 yıllık hastalısız takip oranı %92 olarak bulunmuştur.



Son zamanlardaki çalışmalarda SBD'nun baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında gizli nodal metastaz tedavisi için yeterli olduğu ve bu durum için kapsamlı bir boyun diseksiyonu na gerek olmadığı gösterilmiştir (16). Bizim hastalarımızda da 3 yıllık takipte sadece 4 hastada nüks görülmüş olup gizli metastazların tanı ve tedavisinde SBD'nun etkili olarak bulunmuştur.

SBD postoperatif fonksiyonlar açısından da diğer boyun diseksiyonlarından üstün bulunmuştur (17). Chepeha ve ark.'nın yaptıkları çalışmada modifiye radikal boyun diseksiyonlu hastalarla, SBD yapılan hastalar karşılaştırılmış ve modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılan hastalarda omuz fonksiyonları daha kısıtlı bulunmuştur(11). SBD yapılan hastalarda postoperatif yapılan EMG sonuçlarına göre hiçbir hastada omuzda önemli bir fonksiyon kaybı gelişmediği gösterilmiştir(18). Bizim çalışmamızda da SBD yapılan hiçbir hastada omuzda disfonksiyon saptanmadı.

SBD'nun N(+) hastalarda kullanılabileceğini savunan araştırmacılar da mevcuttur (19-21). Buna ek olarak süper SBD'nun ileri evre baş-boyun kanseri olan ve kemo-radyoterapi ile tedavi edilen hastalar için etkili bir müdahale olduğu, tespit edilmiştir(22). Biz de 20 tane N(+) hastaya SBD yaptık. Bu hastalarımızda 3 yıllık takipte sadece 2 hastada nüks görüldü.

Selektif boyun diseksiyonunun en önemli avantajlarından biri de; aynı seansta karşı boyuna müdahale imkanı nı vermesidir. Karşı tarafa boyun diseksiyonu endikasyonu olan hastalarda ipsilateral tarafa agresif cerrahi uygulanmışsa; karşı boyuna müdahale ertelenmek zorunda kalınmaktadır. Karşı boyun diseksiyonu geç olarak yapıldığında, başlangıçta No olan boyun metastatik boyuna dönüşebilmektedir. Bu durumda; hangi tedavi uygulanırsa uygulansın sağ kalımın büyük ölçüde azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bu tür hastalara SBD'nun yapılması gerektiğine inanılmaktadır.

Sonuç olarak SBD'nun aynı seansta her iki boyuna uygulanabilmesi, morbidite ve mortalitesinin daha az, fonksiyonel ve kozmetik

sonuçlarının daha iyi olması, hekimler tarafından her geçen gün daha iyi gözlenerek, doğru endikasyonlarla uygulanması, bu ameliyatın daha çok yapılmasına ve geliştirilmesine yol açmaktadır. Gelecekte boyundaki bölge ve lokalizasyonlara yönelik süper selektif yaklaşımlarla; boyun diseksiyonlarının daha etkin, daha kolay ve daha az komplikasyonla yapılabileceğine inanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Mira E, Benazzo M, Rossi V, Zanoletti E.. Efficacy of selective lymph node dissection in clinically negative neck. Otolaryngol Head Neck Surgery 2002; 127: 279-283.
2. Pellitteri PK, Robbins KT, Neuman T. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. Head Neck 1997; 19: 260-5.
3. Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of Supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. Head Neck Surgery 2002; 24: 921-924.
4. Davidson J, Khan Y, Gilbert R, Birt BD, Balogh J, MacKenzie R. Is selective neck dissection sufficient treatment for the N0 - Np+ neck? The Journal of Otolaryngology 1997; 26: 229-231.
5. Shah j P, Candela F, Poddar A. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer 1990; 66: 109-113.
6. Kolli VR, Datta RV, Orner JB, Hicks WL Jr, Loree TR.. The role of supraomohyoid neck dissection in patients with positive nodes. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 2000; 126: 413-416.
7. Medina JE, Byers RM. Supraomohyoid neck dissection: Rationale, indications and surgical technique. Head Neck Surgery 1989; 11: 111-22.
8. Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node negative neck. Laryngoscope 2000; 110: 2037-40.
9. Gourin CG. Is selective neck dissection adequate treatment for node – positive disease? Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 2004; 130: 1431-1434.
10. Sivanandan R, Kaplan MJ, Lee KJ, Lebl D, Pinto H, Le QT, Goffinet DR, Fee WE Jr.. Long term results of 100 consecutive comprehensive neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 2004; 130: 1369-1373.
11. Sivanandan R, Kaplan MJ, Lee KJ, Lebl D, Pinto H, Le QT, Goffinet DR, Fee WE Jr. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper



- aerodigestive tract. *The American Journal of Surgery* 1993; 166: 395-398.
12. Li XM, Wei WI, Guo XF, Yuen PW, Lam LK.. Cervical lymph node metastatic patterns of squamous cell carcinomas in the upper aerodigestive tract. *The Journal of Otolaryngology and Otology* 1996; 110: 937-941.
13. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharyni. *Head Neck* 1990; 12: 197–203.
14. Lohuis PJ, Klop WM, Tan IB, van Den Brekel MW, Hilgers FJ, Balm AJ.. Effectiveness of the therapeutic (N1, N2) selektif neck dissection (levels II to V) in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *The American Journal of Surgery* 2004;187:295-299.
15. Muzaffer K. Therapeutic selective Neck Dissection: A 25 –Year review . *Laryngoscope* 2003; 113: 1460-1465.
16. Park SM, Lee DJ, Chung EJ, Kim JH, Park IS, Lee MJ, Rho YS. Conversion from selective to comprehensive neck dissection: is it necessary for occult nodal metastasis? 5-year observational study. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013 Jun;6(2):94-8.
17. Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC, Teknos TN, Bradford CR, Sharma PK, Terrell JE, Wolf GT. Functional assesment using constant’s shoulder scale after modified radical and selektif neck dissection. *Head Neck Surgery* 2002; 24: 432-436.
18. Lee CH, Huang NC, Chen HC, Chen MK. Minimizing shoulder syndrome with intra-operative spinal accessory nerve monitoring for neck dissection. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33(2):93-6.
19. Byers RM, Clayman GL, McGill D, Andrews T, Kare RP, Roberts DB, Goepfert H.. Selektive neck dissections for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: Patterns of regional failure. *Head Neck* 1999; 21: 499-505.
20. Kerrebijn JD, Freeman JL, Irish JC, Witterick IJ, Brown DH, Rotstein LE, Gullane PJ. Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? *Head Neck* 1999; 21: 39-42.
21. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK, Shah JP, Cohen JI. Results of selektif neck dissection in manegement of the node – positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2002; 128: 1180-1184.
22. Robbins KT, Dhiwakar M, Vieira F, Rao K, Malone J. Efficacy of super-selective neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2012 Nov; 48(11):1185-9.



Çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların başvuru bulguları

Presenting symptoms of pediatric patients with celiac disease

İdil Akay Hacı¹, Pınar Kuyum², Sevim Çakar², İshak Işık², Nur Arslan²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı, Metabolizma Ünitesi, İzmir

Özet

Amaç: Serolojik tanı testlerinin gelişmesi ile çölyak hastalığının tipik olmayan bulgularını taşıyan hastalara da tanı konulması kolaylaşmıştır. Bu çalışmanın amacı yeni çölyak hastalığı tanısı konulan hastalarda başvuru bulgularının araştırılmasıdır.

Yöntem: Çölyak hastalığı tanısı alan 60 hastanın başvuru yakınmaları ve antropometrik verileri retrospektif olarak araştırıldı. Çölyak hastalığı tanısı serolojik değerlendirme ve ince bağırsak biyopsisinde villöz atrofi saptanması ile konuldu. Hastalar başvuru yakınmaları ve bulgularına göre gastrointestinal sistem (GIS) bulgularıyla başvuranlar, GIS dışı bulgularla başvuranlar ve yakınması olmayan hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Hastaların başvuru sırasında ortalama yaşı 8.6 ± 4.7 yıl idi. 11 hasta (%18.3) GIS bulgularıyla (ishal, kabızlık), 35 hasta (%58.3) GIS dışı bulgularla (büyüme geriliği, kas güçsüzlüğü, anemi) başvurmuştu. 14 hastanın ise (%23.4) başvuru sırasında yakınması yoktu, tarama amacıyla serolojik tetkikler istenmişti ve tanı konulmuştu. 3 hastada (%5) tanı sırasında obesite saptandı.

Sonuç: Çalışmamız çölyak hastalığı tanısı alan hastaların çoğunluğunun klasik olmayan gastrointestinal sistem dışı bulgularla başvurduğunu veya taramalar sırasında saptandığını göstermektedir. Bu durum, tüm dünyada hastalığın klasik olmayan GIS dışı bulgularının da dikkatle değerlendirilmesi ve serolojik tetkiklerin bu hastalarda istenmesi ile tanı almalarından kaynaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Başvuru bulguları, çölyak hastalığı, çocuk.

Abstract

Objective: By the advancement in serological tests, non-typically presented celiac patients could be diagnosed easily. Aim of this study was to investigate the presenting symptoms of newly diagnosed celiac patients.

Method: Records of newly diagnosed 60 celiac patients were investigated for the presenting symptoms and anthropometric measurements retrospectively. Celiac disease was diagnosed by serological tests and detection of villus atrophy in intestinal biopsy. Patients were divided into three groups according to their presenting symptoms and findings: Patients presented with gastrointestinal (GIS) symptoms, other than GIS symptoms and asymptomatic patients.

Results: Mean age of patients was 8.6 ± 4.7 years. 11 patients (18.3%) presented with GIS symptoms (diarrhea, constipation, etc.); 35 (58.3%) of them presented with non-GIS related symptoms (growth retardation, anemia, muscle weakness etc.) and 14 (23.4%) of them had no symptoms. Asymptomatic patients had been diagnosed by screening celiac disease. Three patients (5%) had obesity at admission.

Conclusion: In this study, it was shown that most of the celiac patients presented with non-GIS related symptoms or even without any symptom. This can be caused by both widely using serological tests all over the world and also by investigating the patients who had atypical symptoms for celiac disease in recent years, carefully.

Keywords: Presenting symptoms, celiac disease, child.

Giriş

Çölyak hastalığı, diyet ile alınan glutenin tetiklediği intestinal inflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. Buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten bu etkisini sadece genetik olarak yatkın kişilerde göstermektedir (1). Hastalık, genetik, çevresel ve immünojenik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Çölyak hastalığının karakteristik histopatolojik bulguları intraepiteyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi ile karakterize olan intestinal hasarlanmadır (2). Çölyak hastalığının sıklığı farklı çalışmalarda %0.8-1 arasında bildirilmektedir (3-6). Çölyak hastaları gastrointestinal sistem (GIS) ile ilişkili yakınmalarla veya ekstraintestinal bulgularla başvurabileceği gibi tamamen asemptomatik

de olabilmektedir. Klasik çölyak hastaları malabsorpsiyona bağlı ishal, yağlı dışkılama, karın ağrısı ve karın şişliği gibi GIS ile ilişkili bulgularla başvurmaktadır. Ancak hastaların yarıya yakın bir kısmı da anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik problemler veya diş mine defektleri gibi GIS dışındaki atipik bulgularla başvurmaktadır (7). Hastalığın farklı şekillerde ortaya çıkmasının genetik ve immünojenik temelleri olduğu düşünülmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı, mukozal hasarın şiddeti, diyet alışkanlığı ve cinsiyetin klinik farklılıklardan sorumlu olabileceği belirtilmektedir (8).

Tablo I. Farklı tablolarla başvuran hastaların demografik ve klinik özellikleri (ortalama \pm SD)

	GİS bulguları (n=11)	GİS dışı bulgular (n=35)	Semptomsuz hastalar (n=14)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)	6.7 \pm 4.7	8.7 \pm 4.6	9.6 \pm 4.7	0.279
Cinsiyet (E/K)	5/6	13/22	4/10	0.682
Yaşa göre boy (%)	93.8 \pm 5.3	92.5 \pm 5.2	98.9 \pm 4.7*	0.002
Boya göre ağırlık (%)	98.3 \pm 24.4	104.1 \pm 15.5	95.5 \pm 15.9	0.986

*Diğer iki gruptaki hastalarla arasında p<0.05

Türk çocuklarında çölyak hastalığının başvuru bulgularını inceleyen üç adet çalışma bulunmaktadır (9-11). Bu çalışmada da merkezimizde çölyak tanısı alan ve izlenmekte olan hastaların başvuru bulguları incelenmiştir.

Tablo II. GİS dışı bulgularla başvuran veya semptomsuz olan ve tarama ile başvuran hastaların başvuru anındaki ek tanıları

Ek hastalık tanıları	Hasta sayısı (%)
Tip 1 diyabet	3 (%5)
Turner sendromu	2 (%3.3)
Büyüme hormonu eksikliği	2 (%3.3)
Otoimmün tiroidit	3 (%5)
Alopesi	1 (%1.7)
Dermatitis herpetiformis	1 (%1.7)
Epilepsi	1 (%1.7)
Polimiyozit	1 (%1.7)

Materyal ve Metod

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme bölümünce çölyak hastalığı tanısı konulan ve takip edilen hastalar dâhil edildi. Hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları incelenerek, demografik özellikleri, laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri, anti-gliadin, anti-endomisyum ve anti-doku transglutaminaz antikoru) ile endoskopik ve histopatolojik bilgileri değerlendirildi. Hastalar başvuru bulgularına göre üç gruba ayrıldı: Birinci grupta GİS bulguları ile başvuran hastalar, ikinci grupta GİS dışı bulgularla başvuran hastalar ve üçüncü grupta da yakınması olmayan, tarama yolu ile tanı alan hastalar yer almakta idi. Kronik ishal, kabızlık, karın ağrısı, karında şişkinlik hissi ve GİS ile ilgili diğer şikâyetler GİS bulguları olarak kabul edildi. Büyüme geriliği, boy kısalığı, demir eksikliği anemisi, transaminaz yüksekliği, kriptojenik siroz, dermatitis herpetiformis gibi

bulgular GİS dışı bulgular olarak kabul edildi. Herhangi bir bulgusu olmayan ancak ailesinde çölyak hastalığı tanılı hasta olması, tip I diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit gibi hastalıklar sırasında araştırılırken tanı konulan hastalar da asemptomatik hastalar olarak gruplandırıldı.

Antropometrik değerlendirme:

Tüm çocukların fizik muayeneleri ve antropometrik değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların yaşa göre boy değerinin standardın %95'inin altında olması durumunda kronik malnutrisyon ve boya göre ağırlık değerinin %90'ın altında olması durumunda ise akut malnutrisyon tanısı konuldu (12).

Çölyak hastalığı tanısı:

Tüm hastaların anti-gliadin immunglobulin A (IgA) ve IgG, anti-endomisyum IgA ve anti-doku transglutaminaz IgA antikorularının ölçümleri yapıldı; daha sonra hastalara üst GİS endoskopisi yapılarak intestinal biyopsiler alındı. Çölyak hastalığı şüphesi ile üst GİS endoskopisi yapılan hastalardan rutin olarak duodenum ikinci kısımdan üç adet ve bulbustan da üç adet olmak üzere toplam altı adet ince bağırsak biyopsisi alındı. Alınan biyopsiler modifiye Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi ve kriterleri karşılayan hastalara çölyak hastalığı tanısını konuldu (13,14).

Hematolojik ve biyokimyasal incelemeler ve dışkı analizleri:

Başvuru sırasında tüm hastalardan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, serum IgA, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin, dışkıda yağ incelemesi yapıldı. Endoskopi öncesi tüm hastaların anne/baba veya yasal vasilerinden yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alındı.



Tablo III. Başvuru sırasında beş yaşın altında ve beş yaşın üzerinde olan hastaların başvuru yakınmaları

	GiS bulguları (%)	GiS dışı bulgular (%)	Semptomsuz hastalar (%)	<i>p</i> değeri
5 yaş altı (n= 19)	4 (21.1)	12 (63.2)	3 (15.8)	
5 yaş üstü (n=41)	7 (17.1)	23 (56.1)	11 (26.8)	0.623

İstatistiksel analiz

Bütün veriler SPSS v11.0 programına kaydedildi ve istatistikler bu program ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) ile belirtildi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise grup oranları Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Üç grup ortalamasının karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. İki grup ortalamaları Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen *p* değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya çölyak hastalığı tanısı konulan ve takip edilen 38'i (%63.3) kız 60 hasta dâhil edildi. Hastaların başvuru sırasında ortalama yaşı 8.6 ± 4.7 yıl idi. 11 hasta (%18.3) GiS bulgularıyla, 35 hasta (%58.3) ise GiS dışı bulgularla başvurmuştu. 14 hastanın ise (%23.4) başvuru sırasında yakınması yoktu, tarama amacıyla serolojik tetkikler istenmişti ve çölyak hastalığı tanısı konulmuştu (Tablo I). GiS yakınması ile başvuran hastalarımızın 9'u (%15.0) ishal, 2'si (%3.3) ise kabızlık yakınması ile başvurmuştu. GiS dışı bulgularıyla başvuran hastalarımızın 29'u (%48.3) büyüme geriliği şikayeti ile başvururken, 5 (%8.3) hasta anemi ve 1 (%1.7) hasta da kas gücü kaybı ile başvurmuştu. Başvuru esnasında herhangi bir yakınması olmayan ancak taramalar esnasında çölyak antikoru pozitif saptanarak ince bağırsak biyopsisi yapılan ve çölyak hastalığı tanısı alan hastalarımızın çölyak hastalığına ek olarak tip 1 DM, otoimmün tiroidit, Turner sendromu, büyüme hormonu eksikliği, alopesi, dermatitis herpetiformis, epilepsi ve polimiyozit tanıları mevcut idi (Tablo II). 3 hastada (%5) obesite saptandı. Bu hastalardan biri demir tedavisine yanıt vermeyen anemisinin olması nedeniyle çölyak hastalığından şüphelenilerek taranmıştı; diğeri kronik kabızlığı olması nedeniyle taranan bir hasta idi ve sonuncu hasta ise herhangi bir

yakınması olmayan ve kardeşi çölyak hastası olduğu için tarama nedeni ile çölyak hastalığı tanısı konulan obes bir çocuktü.

Hastalarımızın 41'i (%68.3) başvuru anında beş yaşın üzerinde idi. Beş yaş altı ve beş yaş üstü hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo III).

Tartışma

Çölyak hastaları GiS bulgularıyla veya GiS dışı bulgularla başvurabileceği gibi tamamen asemptomatik de olabilmektedir. Klasik olarak çölyak hastaları malabsorpsiyona bağlı ishal, yağlı dışkılama ve kilo kaybı/büyüme geriliği gibi GiS ilişkili bulgularla başvurmaktadır. Ancak hastaların yarıya yakın bir kısmı da anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik problemler veya diş mine hipoplazisi gibi ekstraintestinal ve atipik bulgularla başvurmaktadır (7,14). Son yıllarda çölyak hastalığının önceden bilinenden daha sık görüldüğü; bunun nedeninin ise özellikle sıklıkla kullanılmaya başlanan serolojik testler olduğu bilinmektedir (6). Serolojik testler, özellikle ince bağırsak biyopsisinin yapılmasının zor olduğu küçük yaşlardaki çocuklarda veya tipik çölyak hastalığı semptomu olmayan hastalarda tanı şansını artırmaktadır ve invaziv olmadığı için tarama amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir (15,16).

Çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların başvuru yakınmalarının değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların %58.3'ünün GiS dışı bulgularla hastaneye başvurduğu ve tanı sırasında hastaların %68.3'ünün beş yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır. Ülkemizde çölyak hastalarının başvuru esnasındaki bulgularını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (9-11). Özellikle son iki dekatta yapılan ulusal ve uluslar arası çalışmalarda da çölyak hastalarının yaş ortalamasının arttığı ve



hastalarının büyük çoğunluğunun çalışmamızda olduğu gibi atipik bulgularla başvurduğu tespit edilmiştir (9-11,17,18). Demir ve arkadaşları (11) tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 5.2 yıl iken, aynı merkezde 2010 yılında Balamtekin ve arkadaşları (9) tarafından yapılan çalışmada 7.2 yıl olarak bulunmuştur. Bu durum, taramanın yaygınlaşması ve atipik hastaların da tanı almasına bağlanmaktadır (9). Bunun yanı sıra, ailede çölyak hastalığı olan bireyin varlığı veya tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit gibi belirli hastalıklarda da çölyak hastalığının rutin olarak taranması önerildiğinden, çalışmamızda olduğu gibi çok sayıda asemptomatik hastalar da tanı almaktadırlar.

Bu çalışmada, çölyak hastalığına eşlik ettiği bilinen klasik hastalıklara ek olarak 3 hastada obesite saptandı. Özellikle son yıllarda literatürde, obes çocuklarda tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, tekrarlayan karın ağrısı, transaminaz yüksekliği ve makarna yedikten sonra ishal görülmesi gibi nedenlerle çölyak serolojisi veya endoskopi yapılarak çölyak hastalığı tanısı konulan olguların sunumları bulunmaktadır (19-23). Ayrıca, yapılan az sayıda çalışmada da çocuklarda çölyak hastalığı tanısı konduğunda obesite sıklığının %0-6 arasında; kilo fazlalığının ise %8-20 arasında değiştiği saptanmıştır (9,24-29). Bu durumun, dünyadaki obesite sıklığının artmasından çölyak hastası olan çocukların da etkilenmesinin veya kompensatuvar olarak bu hastaların daha enerjili yiyeceklere yönelmesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (30). Kilo fazlalığı olan bir çocukta çölyak hastalığı düşündürülen bir bulgu varsa beslenme durumundan bağımsız olarak çölyak hastalığının taranması önerilmektedir (30).

Sonuç olarak, tarama testlerinin yaygınlaşması ve asemptomatik veya tipik olmayan çocuklarda da serolojik taramaların sıklıkla kullanılması nedeniyle çocuklarda çölyak hastalığının başvuru şekilleri değişmiş; daha büyük yaşta ve atipik bulgularla başvuru artmıştır. Giderek artan bir sıklıkta çölyak hastasında beslenme durumunun iyi olması, hatta obes çocuklarda çölyak hastalığı tanısının da giderek artan bir sıklıkta konulması nedeniyle, beslenme durumuna bakılmaksızın

septomatik hastaların veya taranması gereken hastaların taranması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582–590.
2. Shahrooz R, Murray JA. Celiac disease: new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 768–781.
3. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S57-67.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286–292.
5. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, Melton LJ 3rd, Krause PK, Maggi K, Talley NJ, Murray JA. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1333–1339.
6. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z; Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-1517.
7. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355.e9-14.
8. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 183-187.
9. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltık-Temizel İN, Özen H, Gürakan F, Yüce A. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 239-244.
10. Dinler G, Atalay P, Kalaycı A. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5: 282-286.
11. Demir H, Yüce A, Koçak N, Ozen H, Gurakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 483-487.
12. Waterlow JC. Classification and definition of protein calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3: 566-569.



13. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardised report schema for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
15. Giersiepen K, Legemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:229-241.
16. Arslan N. Editorial. Towards finding more diagnostic serological markers in celiac disease: Can deamidated gliadin peptide antibodies help to our babies? *Int J Celiac Dis* 2013;1:27-28.
17. Telega G, Benner TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 164-168.
18. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias VH, Day AS. Age related clinical features of childhood coeliac disease in Australia. *BMC Pediatr* 2005; 5: 11.
19. Czaja-Bulsa G, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A. Obesity in an 18-year-old boy with untreated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 226.
20. Arslan N, Esen I, Demircioğlu F, Yılmaz Ş, Ünüvar T, Böber E. The changing face of celiac disease: a girl with obesity and celiac disease. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 317-318.
21. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Yuce A. Obesity in adolescents with celiac disease: Two adolescents and two different presentations. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 314–316.
22. Oso O, Fraser NC. A boy with coeliac disease and obesity. *Acta Paediatr* 2006;95:618–619.
23. Franzese A, Iannucci MP, Valerio G, Ciccimarra E, Spaziano M, Mandato C, Vajro P. Atypical celiac disease presenting as obesity-related liver dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 329–332.
24. Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Nutritional status of children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1020–1025.
25. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 295–297.
26. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: Need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1371–1372.
27. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer MC, Vivaldo T, Bedogni G, Zuccotti GV. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 177–182.
28. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, Bhagat G, Green PH. Celiac disease in normal-weight and overweight children: Clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 528–531.
29. Norsa L, Shamir R, Zevit N, Verduci E, Hartman C, Ghisleni D, Riva E, Giovannini M. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5658–5664.
30. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM, Bellucci F, Cristofori F, Francavilla R. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients* 2014; 6: 207-220.



Plasental kalsifikasyonun perinatal sonuçlara etkisi

The effects of placental calcification on perinatal outcomes

Rahime Bedir Fındık¹, Yeksin Helvacioğlu², Yasemin Taşçı¹, Ebru Ersoy¹, Özlem Gün Eryılmaz¹, Jale Karakaya³

¹ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doğum Salonu ve Jinekoloji Kliniği, Ankara

² Afyonkarahisar Zübeyde Hanım Doğum Hastanesi, Doğum Salonu ve Jinekoloji Kliniği, Afyonkarahisar

³ Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Bölümü, Ankara

Özet

Amaç: Plasental kalsifikasyon, gebelerde sıklıkla karşılaşılan ve klinik önemi bilinmeyen durumlardan biridir. Plasental kalsifikasyonun gebelikte risk faktörü olduğunu savunan yazarlar vardır. Çalışmamızda miad gebelerde plasental kalsifikasyonun perinatal sonuçlar açısından kliniğe yansımaları değerlendirildi.

Yöntem: Riski olmayan toplam 106 miad gebe çalışmamıza dahil edildi. Ultrasonografide grade 3 plasentası olan 51 gebeden oluşan vaka grubu ile, grade 1-2 plasentası olan 55 gebeden oluşan kontrol grubu perinatal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Kalsifiye plasentası olan hastaların gebelik sayıları ve yaş ortalamaları diğer gruba göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p=0,003; p<0,05). Travay süreleri, anne vücut kitle indeksi, bebek vücut kitle indeksi, SAT, meslek, amniyotik indeks, doğum şekli, bebek cinsiyeti, bebek baş çevresi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi

Sonuç: Term ve risksiz gebelerdeki plasental kalsifikasyon perinatal sonuçları etkilememektedir. Plasental kalsifikasyon primigravid ve yaşı küçük gebelerde daha sık gözlenmektedir. Ancak preterm plasental kalsifikasyon, riskli gebeliklere eşlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Plasental kalsifikasyon, perinatal sonuç, plasental ultrasonografi, riskli gebelik..

Abstract

Objective: Placental calcification is a commonly encountered situation with an unknown significance. There are publications defining the placental calcification as a risk factor in pregnant women. In our study, we overviewed the clinical reflection of placental calcification.

Method: 106 patients without risk factors are included our study. The outcomes of 51 patients with grade 3 placental calcification on ultrasound were compared with 55 patients with grade 1-2 calcification.

Results: Pregnancy counts and mean age were significantly lower in the study group with calcified placenta, compared to the group without calcification (p=0,003; p<0,05). No other differences in parameters were statistically significant.

Conclusion: Placental calcification in term pregnancies without risk factors does not have an impact on perinatal outcome. It is more common in primigravid and younger patients. However, preterm placental calcification accompanies high-risk pregnancies.

Keywords: Placental calcification, perinatal outcomes, placental ultrasonography, high-risk pregnancies.

Giriş

Plasental kalsifikasyon, gebelikte ultrasonografi (USG) muayenesi sırasında sıklıkla tespit edilen bir durumdur. Plasentada ekojenik fokus görüntüsü, plasental dokuda kalsiyum birikmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (1,2). Kalsiyum bazal membranda ve lobüllerde biriktiğinde lineer ya da lobule ekojenik görüntü oluşmaktadır (3). Grannum ve arkadaşları, ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte plasentada görülen maturasyonel değişiklikleri kullanarak plasental gradelemeyi oluşturmuşlardır (4,5). Buna göre grade 0 veya normal plasentada düzenli ekojenik görüntü mevcuttur. Grade 2’de koryonik tabakada bazal ekojenik görüntü ya da yoğunluklar vardır. Grade 3’te zayıf ekojenik alanlarla beraber düzensiz kalsifiye, lobule ekojenik alanlar ve koryonik plakta yoğunlaşmalar vardır (4). Plasental kalsifikas-

yon, gestasyonel yaşla birlikte artar ve 36. gebelik haftasından sonra daha yaygındır. Bu haftadan önce görülen kalsifikasyonlar preterm plasental kalsifikasyonlardır. Miller ve ark. grade 3 plasental kalsifikasyonu term gebelerde % 39,4 olarak bulmuşlardır (6). Plasental kalsifikasyon genelde fizyolojik yaşlanma olarak düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin plasentada oluşturduğu patolojik değişiklikler olarak da değerlendirilmektedir. Doku kalsifikasyonunun muhtemel sebepleri, fizyolojik (kemik dokudaki gibi), distrofik (iskemiye bağlı) ve metastatik (kalsiyum süpersaturasyonunda mineralizasyon) olabilir (3,7). Daha önceki çalışmalarda plasental kalsifikasyona predispoze faktörler, sigara ile ilgili karşıt görüşe rağmen (8) sigara, düşük parite ve genç yaşlıdır (9). Alkol alımı plasental

kalsifikasyonla ilgili bulunmamıştır. Bazı yazarlar, plasental kalsifikasyonun klinik önemi olmadığını vurgulamaktadır (10) .

Plasental kalsifikasyonla ilgili bu çelişkili bilgilerden yola çıkarak planladığımız çalışmamızda riski olmayan, miadında, doğum amaçlı doğum kliniğine yatırılan gebelerde, plasental kalsifikasyonu olan grup ile olmayan grubun perinatal sonuçlarını karşılaştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya, Temmuz 2013- Kasım 2013 tarihleri arasında doğum amaçlı, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Kliniğine yatırılan, toplam 106 miad gebe dahil edildi. Tansiyon yüksekliği, diyabet, astım gibi kronik hastalığı ve anemisi olan gebeler çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Bu çalışma için hastanemiz bünyesinden yerel etik izni alındı.

Hastaların ayrıntılı anamnezi alınarak, anne kilo ve boyu, gebelik sayıları, son adet tarihine göre gebelik süreleri, meslek bilgileri kaydedildi. Doğum travayı sırasında, aynı doktor tarafından standart koşullarda yapılan ultrasonda fetusun fetal biyometrik ölçümleri ve amniyotik indeks bilgileri kaydedildi. USG’de plasenta değerlendirilmesi Grannum gradeleme sistemine göre yapıldı. Grannum klasifikasyonuna göre kalsifiye ve lobule plasentalı olanlar grade 3 kabul edilerek toplam 51 hasta vaka grubunu oluşturuyordu. Bunun dışındaki grade 1-2 plasentalı olan 55 hasta da kontrol grubunu oluşturuyordu. Ayrıca tüm hastalara yapılan ultrason muayenesi sırasında amniyon sıvı durumunu değerlendirmek için amniyotik sıvı indeksi (ASI) hesaplaması yapılmıştır. Decubitus dorsal pozisyonda uterus 4 kadrana bölünerek her bir kadrandaki en derin amniyotik sıvı cebinin derinlik toplamı alınarak ASI hesaplandı. ASI, 5 cm altında olanlar, oligohidroamnios kabul edildi. 5 cm üzerinde olanlar ise normal kabul edildi. Bu bilgilerin kaydedilmesini takiben doğum sonrası bebek baş çevresi, bebek boyu, kilosu ile vücut kitle indeksi (VKİ), bebek cinsiyeti bilgileri kaydedildi. Veriler SPSS programında değerlendirildi. One Sample Kolmogorov Smirnov Test, Mann Whitney Test,

Chi-Square Test kullanılarak istatistik sonuçlar elde edildi.

Bulgular

Çalışma toplam 106 olgu ile yapıldı. İki grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaşlar açısından $p < 0,05$ ile anlamlı fark izlendi. Kalsifiye plasentalı olanlarda yaş ortalaması daha düşük tespit edildi.

Kalsifiye plasentalı olanların gebelik sayıları anlamlı düşük tespit edildi ($p = 0,003$). İki grup arasında travay süreleri, anne VKİ, bebek VKİ, SAT, meslek, amniyotik indeks, doğum şekli, bebek cinsiyeti, bebek baş çevresi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p = 0,091$; $p = 0,289$; $p = 0,462$; $p = 0,081$; $p = 0,233$; $p = 0,501$; $p = 1$; $p = 0,857$, $p = 0,315$). Doğum sonrası yenidoğan yoğun bakıma hiçbir bebeğimiz çıkmamıştır. Sonuçlar tablo 1’de sunuldu.

Tartışma

Plasental kalsifikasyon term gebeliklerde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Klinik pratikte bu gebelere daha dikkatli yaklaşmak gerektiğine dair bir düşünce de mevcuttur. Oysa yapılan çalışmalarda plasental kalsifikasyonun fizyolojik bir yaşlanma olayı olduğu üzerinde durulmaktadır (9). Bunun yanı sıra sigara, düşük parite ve genç anne yaşının plasental kalsifikasyona predispozisyon oluşturacağı da bildirilmektedir (9-13). Bu çalışmada biz de plasental kalsifikasyonu, düşük maternal yaşa sahip annelerde ve düşük pariteli gebelerde daha sık gözlemledik. O halde bu özelliklere sahip gebelerde, perinatal sonuçları etkileyecek ek faktörler yoksa plasental kalsifikasyonun normal bir süreç olabileceğini düşünebiliriz.

Literatürde yapılan çalışmalarda (9) ,plasental kalsifikasyonun önemli bir klinik bulgu olmadığı söylenirken, bazı çalışmalarda preterm plasental kalsifikasyonun fetal olumsuz etkileri olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu olumsuz etkiler ,intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, düşük apgar skoru, fetal distres ve gebeliğin indüklediği hipertansiyondur (13-15). Bunun tersini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (16). Bu çalışmada perinatal



sonuçlara baktığımızda, hiçbir yenidoğanın yoğun bakımda takip edilmediği, NST'lerde anormallik olmadığı, travay sürelerinin ve bebek VKİ lerinin her iki grupta farklı olmadığını tespit ettik. Çalışma sonuçlarımız, miad gebelerde plasental kalsifikasyonun klinik önemi olmadığına dair sonuçlarla uyumluluk gösteriyordu (17).

Ayrıca plasenta, anne ve fetus arasında besin alışverişinde görevli olmasının yanı sıra fetus için bir kalsiyum deposu olarak da görev yapmaktadır(18). Bu nedenle plasental kalsifikasyon anne kalsiyum düzeyi ile ilgili olabilir. Bu durum plasental kalsifikasyonu olan genç primigravid gebelerde kalsiyum D vitamini metabolizmasının araştırılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Ayrıca yine bizim çalışmamızda plasental kalsifikasyonu olan grupta artan sezaryen oranı bulunmadı. Bu da iki grup arasında doğum şekilleri açısından fark olmadığını göstermektedir. İki grup arasında travay süreleri açısından da fark izlenmedi.

Daha önce yapılan çalışmalarda, plasenta Grannum gradeleme sisteminin yanısıra ultrasondaki amniyotik sıvı indeksi (ASI), biyofizik profili gibi parametreleri değerlendirmek suretiyle karşılaştırma yapılmış ve ultrasondaki amniyotik sıvı indeksi

göstergesinin perinatal sonuçlarda plasental graidleme göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Sonuç olarak term ve risksiz gebelerdeki plasental kalsifikasyon perinatal sonuçları etkilemiyor görünmektedir. Plasental kalsifikasyon küçük yaşta primigravid gebelerde daha sık gözlenmektedir. Ancak plasentanın preterm kalsifikasyonu riskli gebeliklere eşlik etmektedir. Preterm plasental kalsifikasyonun kötü fatal sonuçlar, intruterin gelişme geriliği, düşük uteroplasental akım (20), düşük apgar skoru, fetal distres ve düşük doğum ağırlığı ile ilgisinin olması, 37 haftadan önce plasental kalsifikasyon varlığında dikkatli olmak gerekliliğini düşündürmektedir. Bu anlamda plasental kalsifikasyonun tek başına kötü gebelik sonuçlarının sebebi olması düşünülemez ancak sorunlu gebeliklere de sıklıkla preterm plasental kalsifikasyon eşlik etmektedir. Buna karşılık term ve sorunsuz gebelerde tek başına plasental kalsifikasyon varlığının ,oligohidroamnios, NST anormallığı, fetal biyometrik ölçüm anormallığı olmadıkça, klinik olarak önemli olmadığını düşünmekteyiz. Plasental kalsifikasyon dışında ek bulgusu olmayan term gebelerde plasental kalsifikasyonun, kalsiyum D vitamini metabolizması ile ilgili bilgiler verdiğine dair de daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1: Plasental Kalsifikasyon için multifaktöryel risk analizi

	Kalsifiye plasentalı grup (Mean±SD) n=51	Nonkalsifiye plasentalı grup (Mean±SD) n=55	P (P<0,05)
Yaş (yıl)	24±4,1	28±5,4	<0,05
Travay süresi (saat)	16,5±13,7	12,2±12,3	0,091
Baş çevresi(cm)	35±1,1	34±1,07	0,315
Anne VKİ	28±3,5	29±3,6	0,289
Bebek VKİ	12±1,05	12±1,3	0,462
Gebelik haftası (hafta)	39±1,3	39±1,4	0,081
Gebelik Sayısı	1,4±0,7	2,3±1,5	0,003
Meslek			
Çalışan, sayı (%)	5 (%31)	11 (%68)	
Ev hanımı, sayı (%)	46 (%51)	44 (%50)	0,233
ASI			
Normal(5-25cm) sayı(%)	43 (%54,4)	36 (%45,6)	
Oligohidroamnios ,<5 cm, sayı(%)	12 (%44,4)	16 (%55,6)	0,501
Cinsiyet			
Erkek,sayı(%)	26 (%47,3)	29 (%52,7)	0,857
Kız,sayı(%)	25 (%49)	26 (%51)	
Doğum şekli			
Sezaryen, sayı(%)	16 (%47,1)	18 (%52,9)	1
Vajinal , sayı(%)	35 (%48,6)	37 (%51,4)	



Kaynaklar

1. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Ped Endo* 2009;1(6):266-9.
2. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarrevan de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Bone Club. Horm Res* 2002;58(1):39-51.
3. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995;345:104-7.
4. Cooley SM, Donnelly JC, Walsh T, McMahon C, Gillan J, Geary MP. The impact of ultrasonographic placental architecture on antenatal course, labor and delivery in a low-risk primigravid population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(3):493-7
5. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133(8):915-22.
6. Miller JM, Brown HL, Kissling GA, Gabert HA. The relationship of placental grade to fetal size and growth at term. *Am J Perinatol.* 1988;5(1):19-21.
7. Poggi SH, Bostrom KI, Demer LL, Skinner HC, Koos BJ. Placental calcification: a metastatic process? *Placenta.* 2001;22(6):591-6.
8. Vosmar MB, Jongsma HW, van Dongen PW. The value of ultrasonic placental grading: no correlation with intrauterine growth retardation or with maternal smoking. *J Perinat Med.* 1989;17(2):137-43.
9. Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(3):328-34
10. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Dornan J. Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(1):7-10.
11. Nolan RL, Brennan J, Coyne KP, Spong S, Spar J, Strauss N, Milan T, Speight D, Tedlow RS, Gillotti D, Yardeni E, Block DJ, Radin SA, Sheinheit S, Robbins B. Connectivity and control in the year 2000 and beyond. *Harv Bus Rev.* 1998;76(4):148-55, 156-62, 164-6.
12. Spirt BA, Cohen WN, Weinstein HM. The incidence of placental calcification in normal pregnancies. *Radiology.* 1982;142(3):707-11.
13. Proud J, Grant AM. Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;27:294(6588):1641-4.
14. Chitlange SM, Hazari KT, Joshi JV, Shah RK, Mehta AC. Ultrasonographically observed preterm grade III placenta and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1990;31(4):325-8.
15. Hills D, Irwin GA, Tuck S, Baim R. Distribution of placental grade in high-risk gravidas. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143(5):1011-3.
16. Quinlan RW, Cruz AC, Buhi WC, Martin M. Changes in placental ultrasonic appearance. I. Incidence of Grade III changes in the placenta in correlation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;15;144(4):468-70.
17. Hill LM, Breckle R, Ragozzino MW, Wolfgram KR, O'Brien PC. Grade 3 placentation: incidence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1983;61(6):728-32.
18. Jeacock MK. Calcium Content of Human Placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;1;87:34-40
19. Altuğ M, Tuna T, Küpeliöğlu D, Kasabalıgil A, Bozkurt S. Amniyotik Sıvı Volümü, Plasental Grade ve Plasental Morfolojik Değişikliklerin Fetal Prognoz Açısından Değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi.* 1994;2:112-115.
20. Cooley SM, Donnelly JC, Walsh T, McMahon C, Gillan J, Geary MP. The correlation of ultrasonographic placental architecture with placental histology in the low-risk primigravid population. *J Perinat Med.* 2013; 1;41(5):505-9.



Cornelia de Lange sendromuna eşlik eden nadir bir konjenital anomali: Yarık dudak-damak

A concomitant rare congenital anomaly with Cornelia de Lange syndrome: Cleft lip and palate

Ramazan Özdemir, Ferhat Çatal, Kazım Kutlutürk, Erdem Topal, Yeşim Kutlutürk, Ahmet Karadağ

Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Malatya

Özet

Cornelia de Lange sendromu nadir görülen multi-sistem tutulum gösteren bir sendromdur. Bu sendromun asıl özellikleri, büyüme geriliği, gelişmede gecikme, hirsutizm, yapısal üst ekstremitte anomalileri, mental retardasyon ve karakteristik yüz görünümüdür. Ayrıca Cornelia de Lange tanısı konulmuş hastalarda nadirde olsa yarık damak, hiatus hernisi, pilor stenozu, özefagial ve kolonik anomaliler de gözlemlenmektedir. Olgumuz sendromun karakteristik fasyal özelliklerini taşıyordu. Fasyal özelliklere ek olarak yarık damak ve dudağı vardı. Bu sunumda Cornelia de Lange sendromunda yarık damak ve dudağında görülebileceğini vurgulamak ve literatürü gözden geçirmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Cornelia de Lange sendromu, yarık dudak, yarık damak.

Abstract

Cornelia de Lange syndrome is a rarely seen multisystem disorder. Main clinical features of this syndrome include growth retardation, developmental delay, hirsutism, structural limb abnormalities, mental retardation and characteristic facial feature. Also, cleft palate, hiatus hernia, pyloric stenosis, esophageal anomalies, colonic anomalies can rarely be seen in patients who is diagnosed with Cornelia de Lange syndrome. Our case has characteristic facial and limb feature of syndrome. She has cleft lip and plate in addition to characteristic facial feature. In this presentation, we wanted to emphasize that cleft lip and palate can be seen in Cornelia de Lange syndrome and review the literature.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome, cleft lip, cleft palate.

Giriş

Cornelia de Lange Sendromu (CLS) birçok sistemi tutan konjenital anomalilerle karakterize büyüme gelişme geriliği, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, fasyal dismorfizm, el anomalileri ve multipl organ defektleri ile karakterize nadir bir malformasyon sendromudur (1). Prevalansı 1/10.000 ile 1/60.000 arasında değişmektedir (2,3). Etiyolojinin multifaktöriyel olduğu düşünülen sendrom, genellikle sporadik görülmekte olup genetik geçişi düşük penetrasyonlu otozomal dominant veya resesif olabilmektedir (4,5). Hastalığın karakteristik yüz görünümü ve ekstremitte anomalileri tanı için önemlidir. En sık görülen bulgu; orbital arkın derin yerleşimli olması, uzun kirpikler, büyük kulak, uzun anterior veya posterior saç çizgisi, uzun filtrum, antevort burun delikleri, küçük ve künt burun, ince dudaklar, ağız açısının içeri dönük olması yaygın veya bölgesel hirsutizm, el anomalileridir (6). Olgumuz, CLS'ye yarık damak ve dudak anomalisinin de eşlik edebileceğini vurgulamak ve sendromun

karakteristik özelliklerini gözden geçirmek amacıyla sunulmuştur.



Resim 1. Proksimal ekstremiteleri kısa görünümde olan hastanın ayrıca mikrosefalisi, kavis oluşturan ortada birleşen kaşları, uzun içe dönük kirpikler, uzun anterior ve posterior saç çizgisi, küçük ve kalkık burnu, mikrognattisi ve yarık damak dudağı.



Resim 2. Hastanın ekstremite ve sırtında hirsutizm görüntüsü.

Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşındaki anneden normal vaginal yolla 34 haftalık kız bebek doğurtuldu. Aralarında akrabalık bulunmayan anne ve babanın ilk gebeliğiydi. Prenatal dönem takiplerinde intrauterin gelişme geriliği, tespit edilmişti. Fizik muayenede genel durumu kötüydü. Cilt altı yağ dokusu azalmıştı ve vücut ağırlığı 1200 gram (<3p), boy 40 cm (<3p), baş çevresi 30 cm (<3p) olarak ölçüldü. Solunum dispneik ve takipneikti ve solunum sesleri bilateral kaba idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S1(+), S2(+), üfürüm yoktu, AFN +/- ve nabız 140/dk olarak değerlendirildi. Batın ve genitoüriner sistem muayenesi normal ve haricen kız idi. Proksimal ekstremiteleri kısa görünümde olan hastanın ayrıca mikrosefali, kavis oluşturan ortada birleşen kaşları, uzun içe dönük kirpikler, uzun anterior ve posterior saç çizgisi, küçük ve kalkık burnu, mikrognattisi ve yarık damak dudaklığı mevcuttu (Resim 1). Ayrıca hastanın ekstremite ve sırtında hirsutizm (Resim 2) mevcuttu ve başparmak proksimalden çıkıyordu (Resim 3). Hasta için genetik, çocuk kardiyolojisi ve çocuk nörolojisinden konsültasyon istendi. Mevcut yüz görünümü ile CLS düşünülen hastanın eşlik edebilecek anomalilerinin tespiti için yapılan transfontanel USG ve Ekokardiyografisinde patolojik bulguya rastlanmadı. Batın USG 'de sol renal pelvis dilate olup pelvis AP çapı 7 mm olarak ölçüldü. İşitme kaybı taraması için yapılan BAER ve görme değerlendirmesi için yapılan göz muayenesi normal bulundu.

Laboratuvar incelemesinde; Hb: 13.5 g/dl, MCV:81.9 fL, WBC: 7.700 mm³, Plt:289×10³/μL. AST: 21 IU/l, ALT: 7 IU/l, BUN: 8 mg/dl, kreatinin: 0,54 mg/dl idi. Hastanın periferik kanından incelenen karyotip analizi 46, XX idi. Yarık damak ve dudaklığı nedeniyle plastik cerrahisine konsülte edilen hastanın 6 aylık izleminde 2 kez akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edildi.



Resim 3. Hastada proksimalden çıkan başparmak görüntüsü.

Tartışma

Cornelia de Lange sendromu tipik yüz görünümü, üst ekstremiteler ve diğer sistemleri tutan konjenital anomaliler, prenatal ve postnatal gelişme geriliği, psikomotor gecikme ve davranışsal problemler ile karakterize bir hastalıktır (7). Tanı, tipik yüz ve ekstremiteler bulgularına dayanarak konulmaktadır. Tipik yüz bulguları; synophrys, uzun kirpikler, uzun anterior veya posterior saç çizgisi, uzun filtrum, antevort burun delikleri, küçük ve küt burun, basık burun kökü, orbital arkın derin yerleşimli olması, ince dudaklar, ağız açısının içeri dönük olması, düşük kulaklardır (8). Bizim olgumuzun tipik yüz bulguları; mikrosefali, kavis oluşturan ortada birleşen kaşlar, uzun içe dönük kirpikler, uzun anterior ve posterior saç çizgisi, küçük ve kalkık burun, mikrognatti ve yarık damak dudaklığı idi. Cornelia de Lange sendromunda ikinci sıklıkta görülen tipik anomali ekstremiteler anomalileridir. Bu anomaliler; önkolun kısa olması, küçük eller, kısa metakarplar, kısa sivri parmaklar, beşinci parmağın

klinodaktilisidir (9). Olgumuzda ön kol da kısalık vardı ve başparmak proksimalden çıkıyordu.

Tipik bulgularının yanı sıra daha az sıklıkta yarık damak, hiatus hernisi, hiatal diafragmatik herni, pilor stenozu, özefagus anomalisi, kolon anormallikleri gibi farklı anomalilerde Cornelia de Lange sendromunda görülebildiği rapor edilmiştir (10). Olgumuza yarık damak ve dudak anomalisi eşlik ediyordu.

Cornelia de Lange sendromun karakteristik özellikleri prenatal dönemde de tespit edilebilmektedir. Clark ve ark.'larının (11) yaptığı çalışmada prenatal dönemde CLS'li bebeklerin % 81'inde büyüme geriliği, % 66'sında ekstremitte anormallikleri ve % 49'unda karakteristik yüz görünüm özelliklerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Olgumuzun prenatal takiplerinde ise intrauterin gelişme geriliği tespit edilmişti.

Cornelia de Lange vakalarının çoğu spontan mutasyonlardan kaynaklanır ve sporadik olarak görülür. Bununla beraber defektif gen anne yada babadan birinden de alınabilir. Genetik geçişi düşük penetrasyonlu otozomal dominant veya otozomal resesiftir. Ailede benzer şikayeti olmadığı için olgumuz sporadik bir olgu olarak düşünüldü. Literatürde de olguların çoğunluğunun sporadik olduğu bildirilmektedir (12). Bunun yanı sıra olguların çok az bir kısmında kromozomal anomaliler de bildirilmiştir (13). Bu nedenle bizim olgumuzda kromozom analizi yapıldı ve kromozom kuruluşu 46, XX olarak saptandı.

Cornelia de Lange hastaların takiplerinde akciğer enfeksiyonları, trombositopeni, işitme kaybı ve nöbet görülebilmektedir (9). Bazı bebekler doğumdan kısa bir süre sonra ölürken, büyük bir kısmının yetişkin döneme kadar yaşaması beklenmektedir. Bu hastalarda asıl ölüm kardiyak, solunum problemleri ve pönomoni nedeniyle olmaktadır (9). Olgumuz, doğumdan sonraki 6 aylık süreçte 2 kez akciğer enfeksiyonu geçirmişti.

Sonuç olarak, prenatal ve postnatal büyüme geriliği tespit edilen ve tipik fenotipik özellikleri olan hastalarda CLS düşünülmelidir. Bu hastalar eşlik edebilecek diğer sistem ve organ

anomalileri açısından tetkik edilmelidirler. Ayrıca hastalar işitme kaybı, akciğer enfeksiyonu ve nöbet açısından yakın takibe alınmalıdırlar.

Kaynaklar

1. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliever M, Jackson LG, FitzPatrick DR, et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007;15;143:1287-96.
2. Badoe E: Classical Cornelia de Lange syndrome. *Ghana Med J* 2006; 40:148-50.
3. Kline AD, Krantz ID, Sommer A: Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007; 143:1287-96.
4. Pankau R, Johanson W, Meinecke P. Brachmann de Lange syndrome in 16 of our patients. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990;138:72-6.
5. Kline AD, Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in Brachman de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47:1042-9.
6. Caksen H, Kurtoğlu S, Cesur Y, Oztürk A. An analysis of seven infants with Brachmann-de Lange syndrome, of whom two identical twin sisters. *Genet Couns* 2001;12:373-7.
7. Kline AD, Grados M, Sponseller P, Levy HP, Blagowidow N, et al . Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome *Am J Med Genet C* 2007;15;145:248-60.
8. Braddock SR, Lachman RS, Stoppenhagen CC, Carey JC, Ireland M, Moeschler JB. Radiological features in Brachmann-de Lange syndrome *Am J Med Genet* 1993;47:1006-13.
9. Mikolajewska E. Interdisciplinary therapy in cornelia de lange syndrome-review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2013;22:571-7.
10. Luzzani S, Macchini F, Valade A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A* 2003;119:283-7.
11. Sherer I, Deardorff MA, Byrne JL, Loomes KM, Nowaczyk MJ, Jackson LG, et al. Identification of a prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome(CdLS): a review of 53 CdLS pregnancies. *Am J Med Genet A* 2012;158:1848-56.
12. Cassidy SB, Allanson JE. Management of Genetics Syndromes. In:Ireland Med. Cornelia de lange syndrome. Newyork: Wiley-Liss, 2001. p85-102
13. DeScipio C, Kaur M, Yaeger D, Innis JW, Spinner NB, Jackson LG, et al. Chromosome rearrangements in cornelia de Lange syndrome (CdLS): report of a der(3)t(3;12)(p25.3;p13.3) in two half sibs with features of CdLS and review of reported CdLS cases with chromosome rearrangements. *Am J Med Genet A* 2005;137:276-82.



A Rare Complication After Conventional Coronary Angiography: Left Homonymous Hemianopia

Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Sonrası Nadir Bir Komplikasyon: Sol homonim Hemianopsi

İhsan Alur¹, Veli Çıtışlı², Gökhan Pekel³, Tevfik Güneş¹, Gökhan Yiğit Tanrısever¹, Gökhan Önem¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Özet

Koroner arter hastalığının tanısında konvansiyonel koroner anjiyografi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak tanısal veya girişimsel amaçlı koroner anjiyografi sırasında serebrovasküler olay gerçekleşebilir. Bu durum hastaya ait risklere veya işlemin invaziv olmasına bağlıdır. Hastada yaygın aterosklerotik damar hastalığı, kalsifik veya mural trombus içeren aort anevrizması ya da inflamatuvar aortit gibi patolojilerden biri varsa ateroembolizm için risk oluşturur. Bu yazıda tanısal amaçlı koroner anjiyografiden sonra sol homonim hemianopsi bulgusuyla beyin BT'de serebral enfarktüs tanısı konan olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Görme, beyin, enfarkt, koroner, anjiyografi.

Abstract

In coronary artery disease, coronary angiography is considered as a golden standard diagnostic tool. But, during diagnostic or interventional procedure of coronary angiography, cerebrovascular accidents may occur due to the procedure itself or risk factors related to the patient, mainly when the patient has diffuse atherosclerosis, aortic aneurysm with calcification, mural thrombosis or inflammatory aortitis. In this case report, we will present a case of left homonymous hemianopsia (HH) occurred after diagnostic coronary angiography and identified by CT-Scan which showed a cerebral infarction.

Keywords: Vision, brain, infarction, coronary, angiography.

Introduction

The incidence of clinically overt stroke following coronary angiography (CAG) is less than 0.3 %. However, the incidence of asymptomatic cerebral infarct might be significantly higher (1). It has been shown that microemboli may occur in cerebral arteries during CAG (2, 3). Cerebrovascular embolism (CVE) following CAG or left cardiac catheterization is related to many factors. A thrombus might be formed on or around the catheter and might be carried by the guide wire to various cerebral arteries. Additionally, an air embolism or microparticles (debris) that may have separated from atheromatous plaques in the aorta or its branches may cause CVE (4). Occipital infarcts, optic tract damages and lesions of the optic chiasm are the most common reasons of visual field loss following stroke (5). Hemianopsia constitutes 70% of all visual field loss that occur in the cerebral artery infarcts (6). Homonymous visual field defects occur in approximately 8% patients who have experienced a stroke (7). It was shown that the risk of cerebral embolism is higher when CAG is

done via the radial artery when compared to the femoral artery. Additionally, it was reported that microemboli risk is higher in CAG via the right radial artery (2). In our case, we performed a CAG via the right brachial artery, because the patient had peripheral artery disease. In a previous study, it was found that age, hypertension, diabetes and impairment on renal functions were related to the homonymous visual field defects (7).

In this report, we present a case that had left homonymous hemianopsia (HH) and cerebral infarct on cranial CT following coronary angiography.

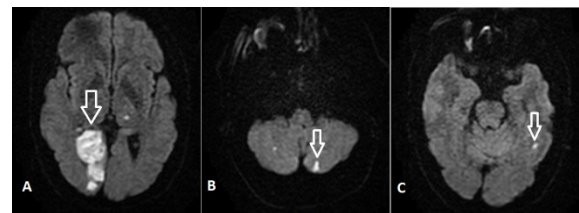


Figure 1. The brain MRI section of the patient.

Case

A 60-year-old man presented to our outpatient facility complaining of bilateral leg pain increasing when walking. The patient had a history of systemic hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), peripheral arterial disease and coronary artery disease. Physical examinations showed that his pulse was 86/min, blood pressure was 150/90 mmHg, tibialis anterior and dorsalis pedis pulses were nonpalpable. All other pulses were palpable. ECG showed sinus rhythm. Ejection fraction of the left ventricle was 55% and mild mitral, aortic and tricuspid valve insufficiency was detected in echocardiography. Patient had a history of coronary bypass surgery that was performed 3 years ago. Multislice CT angiography of the lower extremities showed 100% occlusion in the right common iliac artery and left external iliac artery. The diagnosis of peripheral artery disease (PAD) was made and an operation was planned. Because of the older age and having history of coronary heart disease, CAG was done prior to surgery. CAG was performed via the right brachial artery, because of PAD. Following CAG, hematoma developed in the brachial area and the patient was operated immediately to repair the brachial artery injury and embolectomy was performed due to distal embolization.

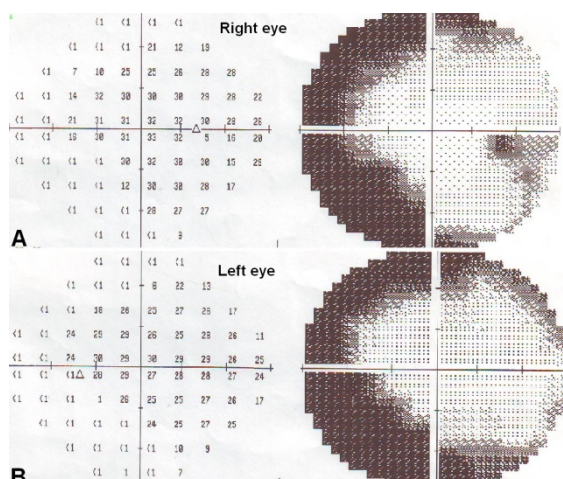


Figure 2. Visual field analysis of the patient (A: right eye, B: left eye).

In the next day, the patient complained of lack of vision on the left visual field, and told us that he had to turn his head to the left in order to

compensate the loss in his left visual field. A diffusion-weighted MR imaging (MRI) was planned with the indication of cerebrovascular event. We detected acute-subacute right occipital infarct, millimetric embolic lesions in the thalamus, cerebellar hemisphere, and left temporal lobe (Figure 1A, 1B, 1C). Left HH was detected in the visual field analysis (Figure 2A, 2B). The other ocular examinations did not show any pathology. Sensorimotor and cognitive functions were completely normal except for left HH.

Discussion

Visual perception is a process that originates from the retinal ganglion cells to the occipital cortex requiring the use of almost half of the neocortex. Depending on the location of the lesion affecting the afferent eye pathway, different visual field loss (VFL) patterns may occur. Especially occipital lesions may cause symmetrical, contralateral homonymous hemianopia (HH) (8). Prevalence of HH after stroke is between 1.1 and 10% (7). However, prevalence of isolated unilateral temporal VFL due to the occipital infarct is not known (6). Stroke is not the only causal factor of VFL. Tumor, trauma, infections, and congenital factors are other etiological factors. Still, 40-90% of the VFL occur as a result of cerebral artery infarcts (7). HH might recover spontaneously, although most of the cases resolve with sequels.

In our case, the visual field of the patient showed the characteristic HH with macular sparing seen in occipital lobe lesions. Since the comorbidity factors such as DM, HT, and coronary bypass surgery history were present, the possibility of cerebral infarction after CAG was relatively high in our patient. In this case, the right brachial artery was used for CAG. Jurga et al. revealed that more particulate microemboli passes the right middle cerebral artery than the left middle cerebral artery with the right radial access CAG when compared with the femoral access, maybe because of the catheters have to pass the apertures of the

right brachiocephalic artery and curve sharply into the ascending aorta, which may separate atherosclerotic plaques (2). The above statement about the increased cerebral emboli risk in right cerebral artery during upper extremity CAG also conforms to our patient, since he had left HH.

Patients with hemianopsia may have serious problems while moving independently at home or outside, driving, reading, or accommodation in an unfamiliar environment or situations (9). In many countries, patients with hemianopsia or quadrantanopsia are not allowed to bear a driving license (6). The duration required to diagnose stroke-related VFL is long and functional outcomes are generally worse in these patients than in the patients with stroke only. Therefore, early diagnosis and treatment are important. Gilhotra et al. revealed that only 30% of patients having stroke related VFL were aware of their VFL. In the same study, only 7 of 25 patients with homonymous visual field defects reported to stop driving, while 12 kept driving, and 6 had never driven (7). This is a serious problem. We advice that even if patients do not have visual complaints, visual field test should be performed in cases possessing high risk of cerebral infarction development after CAG.

References

1. Sankaranarayanan R, Msairi A, Davis GK. Stroke complicating cardiac catheterization—a preventable and treatable complication. *J Invasive Cardiol.* 2007;19:40–5.
2. Jurga J, Nyman J, Tornvall P, Mannila MN, Svenarud P, van der Linden J, Sarkar N. Cerebral Microembolism During Coronary Angiography: A Randomized Comparison. *Stroke.* 2011;42:1475-7.
3. Azarpazhooh MR, Chambers BR. Clinical application of transcranial Doppler monitoring for embolic signals. *J Clin Neurosci.* 2006;13:799–810.
4. Hamon M, Lipiecki J, Carrié D, Burzotta F, Durel N, Coutance G, Boudou N, Colosimo C, Trani C, Dumonteil N, Morello R, Viader F, Claise B, Hamon M. Silent cerebral infarcts after cardiac catheterization: A randomized comparison of radial and femoral approaches. *Am Heart J.* 2012;164:449-54.
5. Keklikoglu HD, Yoldas TK, Coruh Y. A case report of bilateral superior altitudinal hemianopia with cerebral infarction. *Neurologist.* 2010;16:132-5.
6. Güler S, Keleş A, Demircan A, Cumali Doğru, Gülşah Yavuz. Occipital Infarcts Presenting with Isolated Temporal Vision Loss: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Turk J Emerg Med.* 2011;11:28-31.
7. Gilhotra JS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG, Currie J. Homonymous visual field defects and stroke in an older population. *Stroke.* 2002;33:2417-20.
8. Kansu T. [Brain and Vision]. *Turkish Journal of Neurology.* 2004;10: 85-91.
9. Nelles G, Widman G, de Greiff A, Meistrowitz A, Dimitrova A, Weber J, Forsting M, Esser J, Diener HC. Brain representation of hemifield stimulation in poststroke visual field defects. *Stroke.* 2002;33:1286-93.



Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi: Olgu sunumu*Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: Case report***Hacer Şen¹, Halil Murat Şen², Emine Binnetoğlu¹, Gökhan Erbağ¹, Fahri Güneş¹, Mehmet Aşık³**¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Çanakkale**Özet**

Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi (THPP), hipertiroidizmin nadir görülen bir komplikasyonu olup, tekrarlayan hipokalemi ile birlikte akut kas güçsüzlüğü ile karakterize bir hastalıktır. Aşırı karbonhidrat alımı, stres veya ağır fiziksel aktivite atağın ortaya çıkmasına yol açar. Hastalığın oluşum mekanizması, tirotoksikozda artan beta adrenarjik stimülasyonun Na⁺-K⁻ ATPaz pompasını aşırı aktivasyonu ile, iskelet kası hücrelerine akut K⁺ iyonunun geçişidir. Atakların süresi ortalama 2-36 saat kadar olup gerekli durumlarda K replasmanı ile bu süre daha da kısalmaktadır. Sonuç olarak hastalarda ataklar halinde kas güçsüzlüğü veya paralizi izlenmektedir. Bu yazıda, yeni başlayan paralizi atakları tarif eden ancak ailede benzer bir tablonun görülmediği 23 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi, hipokalemi.

Abstract

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis (THPP) is a rare complication of hyperthyroidism which is characterized by recurrent hypokalemia with acute muscle weakness. Excessive carbohydrate intake, stress or intensive physical activity leads to the occurrence of symptoms. In thyrotoxicosis, beta adrenergic impulses stimulate Na-K ATPase pump and this leads to increased entry of acute K⁺ ions through the skeletal muscle cells. The duration of attacks range from 2-36 hours and can be shortened by K supplementation in appropriate situations. As a result, episodes of muscle weakness and paralysis are observed in these patients. Our case is a 23 years old male who describes recurrent muscle weaknesses since a week without a family history.

Keywords: Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis, hypokalemi.

Giriş

Periyodik paralizi tekrarlayan kas güçsüzlüğü veya paralizi şeklinde bulgu veren nadir bir hastalıktır. Hipokalemik, hiperkalemik ve normokalemik olmak üzere üç tipi vardır. Hipokalemik tip, otozomal dominant geçiş gösteren ailesel periyodik paralizi şeklinde veya tirotoksikozla birlikte görülür. Atak döneminde potasyumun (K⁺) kandan kas hücrelerine geçişine bağlı olarak serum K⁺ düzeyi düşüktür. Ataklar arasında ise hem serum K⁺ düzeyi hem de hastanın nörolojik muayenesi tamamen normaldir.¹ Bu yazıda, yeni başlayan paralizi atakları tarif eden ancak ailede benzer bir tablonun görülmediği 23 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Yaklaşık 3 aydır halsizlik, terleme, çarpıntı şikayetleri olan hasta, 15 gündür artan halsizlik ve son 1 haftadır ara ara olan 2 saat süren yürüyememe şikayeti ile acil servise başvurdu. Yapılan tetkiklerde K⁺ değeri 2,8 mmol/L

saptanan hasta, K⁺ replasmanı sonucunda şikayetlerinin gerilemesi üzerine taburcu edildi. Bir sonraki sabah yürüyememe şikayeti ile tekrar başvuran hasta polikliniğimize yönlendirildi.

Hastanın son üç aydır halsizlik, kilo kaybı, terleme, çarpıntı yakınmaları vardı. Yapılan fizik muayenesinde; deri nemli olup avuç içi terliydi. Canlı bakışı mevcuttu. Nabız:105/ dk idi. Tiroid muayenesinde diffüz guatrı mevcuttu, diğer sistem muayeneleri normal saptandı. Nörolojik muayenesinde; bilateral üst ekstremitede 3/5, bilateral alt ekstremitede 2/5 kas gücü kaybı vardı, derin tendon refleksi hipoaktif.

Laboratuvar tetkiklerinde LDH: 261 U/L, Na:141mmol/L, K:3,06 mmol/L, CPK:1495 U/L, TSH:0,005 Uu/ml, sT3:19,93 ng/mL, sT4: 5,09 ug/dl, Anti TPO: 93,27 IU/mL saptandı. Eşlik eden başka biyokimyasal ve hormonal patoloji saptanmadı. Yapılan tiroid ultrasonunda, bez boyutları artmış, parankimi heterojen görünümde, gland vaskülarizasyonu ileri

İletişim Bilgisi / Correspondence

Yardı. Doç. Dr. Hacer Şen, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

E-mail: hcrgrsy@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.04.2014 Kabul tarihi / Accepted: 23.04.2014

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None



derecede artmış bulundu. Çekilen tiroid sintigrafisinde tiroid glandının radyoaktif tutulumu belirgin olarak artmıştı.

Hastada Graves'e sekonder tirotoksik periyodik hipokalemik paralizi tanısı düşünülerek intravenöz potasyum klorür replasman tedavisi verildi. Hastanın klinik şikayetlerinin ve nörolojik bulgularının düzeldiği izlendi. Tirotoksikoz için metimazol 5 mg tb 3x3, propranolol 40mg 3x1 başlandı. Potasyum sitrat 8mg tablet 1x1 verilerek takibe alındı.

Tartışma

Hipokalemik periyodik paralizi primer ve sekonder sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Sekonder periyodik paralizilerin erişkindeki tirotoksikozla eşlik eden formudur. Tirotoksikoz en sık kadınlarda görülmesine rağmen, THPP erkekler arasında, özellikle de Asya kökenli erkekler arasında daha sık görülmektedir (1). Hastalık genellikle üçüncü ile beşinci dekadlarda ortaya çıkar (2). Hastaların büyük çoğunluğunda tirotoksikoz, Graves hastalığıyla ilişkilidir. Hastalar genellikle tekrarlayan hipokalemi ve buna bağlı oluşan akut kas güçsüzlüğü tablosunda başvururlar. Ataklar genellikle alt ekstremitelerde simetrik akut kas güçsüzlüğü şeklinde olup, flask kuadriplejiye ilerleme görülebilir. Bu ataklar; K+'un intravasküler alandan hücre içine ani geçişi ve dolayısıyla plazma K+ düzeylerinin aniden 1,5-2,5 mmol/L seviyelerine düşmesiyle ilişkilidir. Potasyumun hücre içine hareketinin diürenal ritminden dolayı ataklar genellikle geceleri ortaya çıkar (3).

Tirotoksik periyodik paralizili olgularda tirotoksikoz kliniği, ataklardan yıllar önce başlayabilir. Olgumuzda üç aydır tirotoksikoz bulguları mevcuttu ve tedavi almamasına rağmen başvurudan 15 gün öncesine kadar herhangi bir paralizi atağı tariflemiyordu. Ataklar tipik olarak gece yada sabah uyanma periyodunda görülür. Olgumuzda da atak, sabah kalktığı anda meydana gelmişti.

Hastaların atakları kendiliğinden 36 saat içerisinde düzelebilir, ancak bu süre K+ replasmanı ile kısaltılabilir. Olgumuzda acil servise başvurduğunda yapılan K+

replasmanına dramatik yanıt alınmış ve bu durumda hastada etiyolojiye yönelik incelemelerin gecikmesine neden olmuştur. Özellikle Asya kökenli erkeklerde bu durumun sık görülmesi, epidemiyolojik bir çalışma yapılmıyorsa da ülkemizi de bu hastalık açısından riskli bir duruma getirmektedir. Bu yüzden bu tip semptomlarla başvuran hipokalemik bir hastada eğer ailesinde periyodik paralizi hikayesi yoksa THPP akla gelmelidir. Çünkü bu hastalara profilaktik K+ verilmesi atakları önlemede yetersiz kalır. Tedavinin başarısının artırılması ve atakların önlenmesi için tirotoksikozun düzeltilmesi gerekmektedir.

Atakları ortaya çıkaran faktörler; ağır egzersiz sonrası dinlenme periyodu, bol karbonhidratlı besin alımı, alkol, travma, soğuğa maruz kalma, menstrüasyon dönemi, diüretik alımı, enjeksiyon, emosyonel stres, fizostigmin, pilokarpin, deoksikortikosteron asetat, kortikotropin, insülin kullanımı olarak sayılabilir.3 Tartışmalı olgularda provakatif amaçlı glikoz ve insülin verildikten 90 dakika sonra ataklar ortaya çıkarılabilir (4).

Hipokalemik periyodik paralizide hastaya akut dönemde K+ tedavisi uygulanır (5). Glukozlu mayilerden kaçınmak ve hastayı hiperpotasemiye sokmamak için dikkatli bir replasman tedavisi gerekir. Hastamıza akut atak sırasında K+ i.v verilmiş, klinik cevap alınmıştır. Hastalığın tedavisi serum K+ düzeyinin düzenlenmesi ve aynı zamanda hipertiroidinin kontrol altına alınması ile mümkündür (4). Beta blokerler hipertiroidinin semptomatik tedavisinde kullanılır. Olgumuza akut dönemde replasman tedavisiyle beraber antitiroid ve beta bloker başlanmış, oral K+ replasmanı yapılmıştır. Ötiroidizm sağlanan hastanın potasyum desteği kesilerek yapılan takibinde hipopotasemi ve akut kas güçsüzlüğü izlenmemiştir.

Hipokalemik periyodik paralizi tanısında, aile hikayesinin olmaması, K+ değerinin kendiliğinden normale gelmesi ve K+ replasmanı ile klinik düzelmenin sağlanması önemlidir (6). Tiroid fonksiyon testleri aile öyküsü olmayanlarda mutlaka bakılmalıdır.



Sonuç olarak; ani gelişen alt ekstremitte güç kaybı ile başvuran hastalarda eğer ailede hipokalemik periyodik paralizi hikayesi yoksa hipertiroidiye bağlı hipokalemik periyodik paralizi ön tanılar içinde düşünölmeli ve gerekli incelemeler yapılarak altta yatan tirotoksikoz düzeltilmelidir.

Kaynaklar

- 1- Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(7): 2490-2495.
- 2- Magsino CH Jr, Ryan AJ Jr. Thyrotoxic periodic paralysis. South Med J 2000; 93(10): 996-1003
- 3- Norri KC, Levine B, Ganesan K. Thyrotoxic periodic paralysis associated with and hypokalemia hypophosphatemia. Am J Kidney Dis 1996; 28(2): 270-3.
- 4- Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalemia and paralysis. QJM 2001; 94(3): 133-9.
- 5- Gonzalez-Trevino O, Rosas-Guzman J. Normokalemic thyrotoxic periodic paralysis: a new therapeutic strategy. Thyroid. 1999; 9(1):61-3.
- 6- Layzer RB. Periodic paralysis and the sodium-potassium pump. Ann Neurol 1982;11(6):547-52.



Yeni tanımlanmış lepramatöz lepra olgusu ve mikrobiyolojik görüntüleri

Newly defined lepromatous leprosy case and its microbiologic images

Hatice Uce Özkol¹, Gülay Bulut², Hüseyin Güdücüoğlu³

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Van

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Van

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji AD, Van

Özet

Lepra (cüzzam hastalığı) *Mycobacterium leprae*'nin neden olduğu periferik sinirleri tutan, granümatöz lezyonlarla karakterize kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Lepramatöz lepra hücrel immünitesi düşük olan kişilerde basillerin aşırı üremesi sonucu gelişen klinik alt tiptir. Bu klinik tipin morbiditesi diğerlerine göre daha yüksektir. Bu yazıda uzun süre gözden kaçmış lepramatöz lepra olgusu sunuyoruz. 56 yaşındaki bayan hastanın yaklaşık 5 yıldır vücudunda yaralar çıkıyormuş. Çeşitli kremler kullanmış ve yaraları iz bırakarak iyileşiyormuş. El ve ayaklarında his kaybı da olmuş. Dermatolojik muayenede her iki el palmar bölgede ve parmaklarda keskin sınırlı, kenarları kabarık, bazı alanlarda kanama odaklarının olduğu çok sayıda ülseri mevcuttu. Hastanın yapılan mikrobiyolojik incelemesinde bol basil saptandı. Hasta lepramatöz lepra olarak kabul edildi ve tedavi planlandı. Lepra aktivitesinin halen devam etmesi, mikroskopik görüntülerin ve deri bulgularının ilginç olması sebebiyle olguyu sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Lepramatöz lepra, *Mycobacterium leprae*, mikroskopik görüntü.

Abstract

Leprosy disease is a chronic infectious disease characterized by granulomatous lesions that involve the peripheral nerves caused by *Mycobacterium leprae*. Lepromatous leprosy is the clinical subgroup that develops as the result of excess reproduction of the bacilli in people with poor immunity. Morbidity of this clinical type is higher compared to others forms of mycobacterium. In this article we present a lepromatous leprosy case which has gone unnoticed for a long time. 56 years old female patient has wounds in her body for 5 years. She had used several creams and her wounds have been recovering by leaving scars. She also had loss of sensation in the hands and feet. On dermatologic examination there were several ulcers in the palmar region of hands and fingers that are sharply demarcated, edges are fluffy and where some bleeding areas. Plenty of bacilli are detected one microbiologic examination of specimens from the patient. The patient was considered as lepromatous leprosy and the treatment was planned. We decided to present the case since leprotic activity was already continuing, microscopic images and skin findings were interesting.

Keywords: Lepromatous leprosy, *Mycobacterium leprae*, microbiologic images.

Giriş

Lepra *Mycobacterium leprae* basiline sebep olduğu, kronik, yavaş seyirli, sıklıkla deriyi ve sinirleri tutan granümatöz bir enfeksiyöz hastalıktır. Hastalığın seyri genellikle yavaş ve sessizdir ancak bazen immünolojik değişikliklerden dolayı ani oluşan ve şiddetli seyreden reaksiyonlar gelişebilir (1). Tropik ve subtropik bölgelerdeki ekonomik düzeyi iyi olmayan ülkelerde daha sık görülmektedir. Bulaşma çoğunlukla basil sayısı fazla olan hastaların üst solunum yolu sekresyonları ile gerçekleşir (2). Ülkemizden yeni vaka bildirimleri azalmakla birlikte halen devam etmektedir. Hastalığın aktivitesinin devam ettiğini vurgulamak, klinik ve laboratuvar bulgularını tekrar gözden geçirmek için olguyu sunmayı uygun bulduk.

Olgu Sunumu

Elli altı yaşında bayan hasta ellerinde ve ayaklarında yara şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Yaklaşık beş yıldır benzer şikâyetleri olan hastanın el ve ayaklarında his kaybı da olmuş. Daha önce birçok kez doktor tarafından görülmüş ve adını bilmediği çok sayıda krem, hap şeklinde ilaçlar kullanmış. Ancak hasta daha önce herhangi bir dermatoloji uzmanı tarafından görülmemiş. Yaraları bazen kendiliğinden de iyileşiyormuş. Bir yıl önce göz kapaklarındaki rahatsızlıktan dolayı göz ameliyatı olmuş. Hastada oluşan yaralar iz bırakarak iyileşiyormuş. Hasta beş yıldır gelişen birçok komplikasyon (ektropion – lagoftalmus, partal ven trombozu, septum perforasyonu) için göz hastalıkları, kulak burun boğaz ve gastroenteroloji polikliniklerinde tedavi görmüş. Ancak verilen tedavilere rağmen

hastanın şikâyetleri geçmemiş. İlk kez tarafımızca görülen hastanın klinik bulgularının lepraya benzemesi üzerine basil incelemesi yapıldı. Dermatolojik muayenede her iki el palmar yüzde daha yoğun olmak üzere el dorsumu, ayak başparmak üzerinde keskin sınırlı parlak eritemli, bazı alanlarda kanama noktalarının olduğu en büyüğü 4x3 cm ebatlı çok sayıda ülseri mevcuttu. Ayrıca göz kapaklarında ektropion, burun kökünde semer burun deformitesi vardı. Hastanın burun septumunun perfore olduğu gözlemlendi (Resim 1-2).

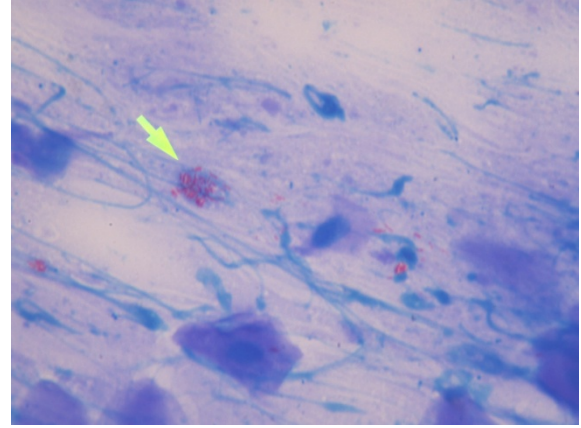


Resim 1: Aslan yüz deformitesi ve lagoftalminin olduğu tipik yüz görüntüsü.



Resim 2: Sağ el palmar yüzde ayak başparmak üzerinde keskin sınırlı parlak eritemli, bazı alanlarda kanama noktalarının olduğu en büyüğü 4x3 cm ebatlı çok sayıda ülser.

Yapılan basil incelemesinde globiler şeklinde bol basil görüldü (Resim 3). Hasta klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarına göre lepramatöz lepra olarak kabul edildi. Hastaya tedavi olarak dapson, klofazimin ve rifampisinden oluşan protokol planlandı.



Resim 3: *Mycobacterium leprae*'nin globiler yapan mavi denizde kırmızı balıklar şeklinde adlandırılan mikroskopik görüntüsü.

Tartışma

Lepra halen dünyada önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. *Mycobacterium leprae*'nin yol açtığı kronik granülamatoz ve sekel bırakabilen bir enfeksiyondur. *Mycobacterium leprae* Mycobacteriaceae ailesinden olup aside alkole dirençli, 0.3-0.4 mikron eninde, 2-7 mikron boyunda, çomak şeklinde zorunlu intraselüler bir mikroorganizmadır. Hastalık çoğunlukla çocukluk veya erken gençlik döneminde ortaya çıkar. Lepra basili periferik sinirleri, özellikle Schwann hücrelerini infekte eden tek basildir. Hastalığın çok yavaş ilerlemesi nedeniyle bulaş yolları hakkında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır (3). Leprada inkübasyon periyodunun 30 yıl sürdüğü bildirilmiştir. Hastalığa karşı vücudu koruyan en önemli savunma hücreleri makrofajlar ve T hücreleridir (1). Hastamızın hikâyesinde çevresinde benzer şikâyeti olan birinin olmadığı öğrenildi. Dolayısıyla bulaş yolu ile ilgili gerekli bilgilere ulaşılamadı.

Leprada klinik bulgular çok çeşitlidir. 1966 yılında Ridley ve Jopling'in yaptığı sınıflamada 6 klinik tip tanımlanmıştır. Bunlar lepramatöz lepra, borderline lepramatöz lepra, borderline borderline lepra, borderline tüberküloid lepra ve tüberküloid lepradır. Bu sınıflamada bir uçta lepramatöz lepra diğer uçta da tüberküloid lepra yer almaktadır. Basil sayısı lepramatöz lepra da en fazla, tüberküloid lepra da ise en azdır (4). Olgumuzda yapılan klinik muayene ve

laboratuvar sonuçlarına göre lepramatöz lepra tanısı konuldu.

Hücrel bağışıklığın en az, basil sayısının en fazla olduğu form lepramatöz lepradır. Lezyonlar genelde simetrik yerleşimlidir. En sık yüz, kalça ve alt ekstremelerde lezyonlar görülür. Eldiven çorap tarzı anestezi, periferik sinirlerin büyümesine ve nöropatik değişikliklere ek olarak görülebilir (3). Ayrıca semer burun deformitesi, lagoftalmi, madarosis, el parmaklarında kısılma, aslan yüzü deformitesi diğer gelişen komplikasyonlardır. Hastamızda benzer şekilde eldiven çorap tarzı anestezi vardı. Bu anesteziye bağlı gelişmiş çok sayıda nöropatik ülser hastanın ellerinde ve ayaklarında gelişmişti. Ayrıca burun septumunda perforasyon, lagoftalmi, aslan yüzü de-formitesi, başparmakta kısılma şeklinde çok sayıda komplikasyonu vardı (Resim 1-2).

Lepranın deri bulguları bazı deri hastalıkları ile karışabilir. Bu hastalıklar pitriasis alba, mikozis fungoides, pitriyazis versicolor, sarkoidoz, tinea korporis, liken planus, psoriasis, leyşmanya, sifiliz, lenfoma ve deri tüberkülozudur (4). Hastamızda çoğunlukla lepranın komplikasyonları mevcuttu. Lepranın aktif deri lezyonuna rastlanmadı. Ancak burundan yapılan basil incelemesinde bol basil saptandı (Resim 3).

Lepra tedavisinde dünya sağlık örgütünün önerdiği çoklu tedavi protokolü uygulanmaktadır. Az basilli hastalıkta aylık 600 mg rifampisin ve günlük 100 mg dapson 6 ay süreyle verilmelidir. Çok basilli hastalıkta ise rifampisin, dapson ve klofaziminin yer aldığı üçlü tedavi 1-2 yıl düzenli kullanılmalıdır ve hasta en az 5 yıl takip edilmelidir (4,5). Hastamızda çok basil saptadığımız için üçlü tedavi planladık.

Sonuç olarak lepra dünya üzerinde artık çok nadir görülen bir hastalıktır. Ancak günümüzde halen Doğu Anadolu'dan yeni vakalar bildirilmektedir. Vakaların bildirildiği yerleşimlerde gerekli taramaların yapılması hastalığın yayılmasını engelleyecektir.

Kaynaklar

1. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. Lancet 2004; 363: 1209–19
2. Baykal C. Lepra. Dermatoloji Atlası. 3. baskı, Nobel tıp kitapevleri, İstanbul 2012: 139-4
3. Kundakçı N, Erdem C. Lepra ve diğer mikobakteriyel deri enfeksiyonları, Dermatoloji, Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. baskı, Nobel tıp kitapevleri, İstanbul 2008;433-43
4. Erdoğan BŞ. Mikobakteriyel enfeksiyonlar. Dermatoloji. Çeviri Ed: Sarıcaoğlu H, Başkan EB. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2012: 1107-13
5. Kundakçı N, Erdem C. Lepra ve Diğer Mikobakteriyel Deri Enfeksiyonları. Dermatolojide Tedavi. Ed:Tüzün Y, Serdaroglu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. Nobel Tıp kitapevleri, İstanbul 2010: 503-12

Stapler ile yapılan kolorektal anastomoz hattındaki kanamanın koil embolizasyonu ile tedavisi: Olgu sunumu

The treatment of bleeding with coil embolization in colorectal anastomosis performed with stapler: A case report

Şükrü Taş¹, Faruk Özkul¹, Gürhan Adam², Muhammed Kasım Arık¹, Öztekin Çıkman¹

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Çanakkale

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Çanakkale

Özet

Alt gastrointestinal sistem (AGİS) kanamaları klinik olarak sık görülen bir tablodur. Çok nadir olmakla beraber kolorektal rezeksiyon sonrası meydana gelen anastomoz hattındaki kanamalarda AGİS kanama nedenleri arasındadır. Bu tip kanamalar genelde kendi kendini sınırlayan niteliktedir. Stapler ile kolorektal anastomoz sonrası bu hastaların %1'inde meydana gelen ve hastanın hemodinamisini bozan şiddetli kanamalar için farklı diagnostik ve terapatik yöntemler tanımlanmıştır. Bu makalede de daha önce sigmoid kolon rezeksiyonu ve Hartman kolostomi ameliyatı yapılan; sirküler stapler yardımıyla kolorektal anastomoz yapılarak kolostomisi kapatılan ve postoperatif dönemde anastomoz hattında gelişen pseudoanevizmaya bağlı şiddetli kanamanın endovasküler koil embolizasyon yöntemi ile tedavi edilen 62 yaşındaki erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Stapler, anastomoz kanaması, koil embolizasyon.

Abstract

Lower gastrointestinal system (LGIS) bleeding is a frequently encountered manifestation. Although it is rarely seen, LGIS bleeding is one of the reasons of bleeding occurring in anastomosis line following a colorectal resection. These types of bleedings are generally self-limiting. Various diagnostic and therapeutic methods are defined for severe bleedings that damage patient's hemodynamics and occur in 1% of the patients following colorectal anastomosis with stapler. In this article 62 years old male patient to whom sigmoid colon resection and Hartman colostomy surgery is performed and whose colostomy is closed with circular stapler by colorectal anastomosis and whose severe pseudoaneurysmal bleeding developed in post-operative period in anastomosis line is treated with endovascular coil embolization method, is presented.

Keywords: Stapler, anastomotic bleeding, coil embolization.

Giriş

Alt gastrointestinal sistem (AGİS) kanamaları klinik olarak sık görülen bir tablodur. Çok nadir olmakla beraber kolorektal rezeksiyon sonrası meydana gelen anastomoz hattındaki kanamalarda AGİS kanama nedenleri arasındadır. Son yıllarda gastrointestinal cerrahide stapler kullanımına bağlı gelişen komplikasyonlar bildirilmektedir. Sirküler staplerlerin kullanımına bağlı gelişen postoperatif komplikasyonlar nadir olup %0-2.5 düzeyindedir. En önemli komplikasyonlar; anastomoz kaçağı, anastomoz darlığı ve kanama olarak belirtilmektedir (1). Nadir olarak görülen anastomoz hattındaki kanamalar genelde kendi kendini sınırlayan niteliktedir. Stapler ile kolorektal anastomoz sonrası bu hastaların %1'inde meydana gelen ve hastanın hemodinamisini bozan şiddetli kanamalar için

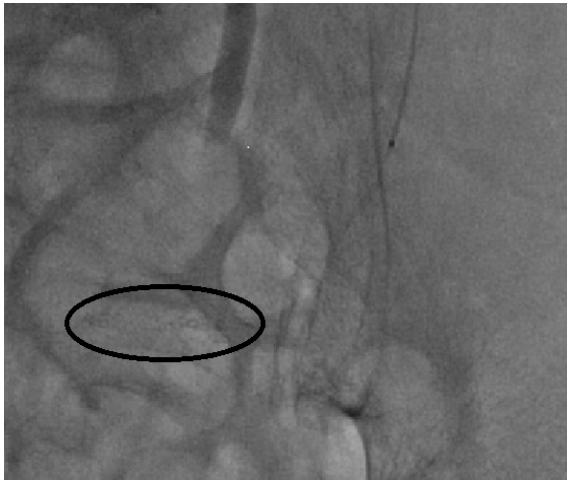
farklı diagnostik ve terapatik manevralar tanımlanmıştır (2).

Bu olgu sunumunda; sirküler stapler yardımıyla kolorektal anastomoz yapılarak kolostomisi kapatılan ve postoperatif (postop) dönemde anastomoz hattında gelişen pseudoanevizmaya bağlı şiddetli kanamanın endovasküler koil embolizasyon yöntemi ile tedavisini literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

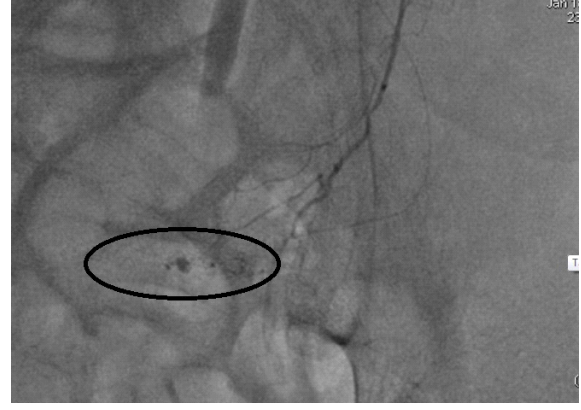
Olgu Sunumu

Sigmoid kolonda divertikül perforasyonuna bağlı gelişen karın içi abse nedeni ile acil şartlarda sigmoid kolon rezeksiyonu ve Hartman kolostomi ameliyatı yapılan 62 yaşındaki erkek hasta kolostomi kapatılması için yatırıldı.

Preoperatif hazırlıklar sonrasında hasta ameliyata alındı. Batında ileri derecede peritoneal yapışıklıklar mevcuttu. Yapışıklıklar ayrıştırılırken treitzden itibaren 180. cm deki ince barsak ansında tam kat yaralanma meydana geldi. Buraya lineer stapler ile anastomoz yapıldı. Yapışıklıklar ayrıştırıldıktan sonra inen kolon distal ucu ile rektum proksimal ucu anastomoz için hazırlandı. 33 numaralı sirküler stapler ile transanal yoldan kolorektal anastomoz yapıldı. Postoperatif 4. Günde hastada hematokezya gözlemlendi. Hastanın hematokrit(Htc) değeri 32.7'den 23.2'ye, hemoglobin (Hb) değeri ise 10.8'den 7.8'e düştü. Hastada taşikardi gelişti (105/dak) Hastaya toplam 6Ü eritrosit ve 4Ü taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu yapıldı. Postop 7. Günde kanamanın hala devam etmesi ve hastanın taşikardik olması üzerine hastaya anjiyografi yapılmaya karar verildi. Anjiyografide kolorektal anastomoz hattında aktif kanayan pseudoanevrizma gözlemlendi (Resim 1 ve 2). İnferior mezenterik arterden kanayan damara koil embolizasyon uygulandı ve kanama durduruldu (Resim 3). Hastanın sonraki takiplerinde kanama izlenmedi. Hastaya postop 10. günde rektosigmoidoskopi yapıldı. Anastomoz hattı görüldü ve herhangi bir kanama odağına ve iskemi bulgusuna rastlanmadı (Resim 4). Oral gıda alımı başlanan ve deşarjı olan hasta postoperatif 13. günde hasta sorunsuz taburcu edildi.



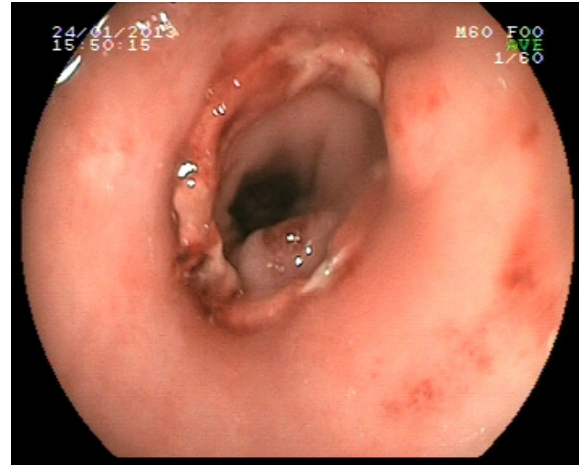
Resim 1. Kolorektal anastomoz hattındaki stapler zımbaları



Resim 2. Kolorektal anastomoz hattında psödoanevrizma ve aktif ekstravazyon



Resim 3. Koil embolizasyon sonrası anastomoz hattındaki psödoanevrizmanın kapatılması ve kanamanın durdurulması



Resim 4. Kolorektal anastomoz hattının endoskopik görüntüsü

Tartışma

Ameliyat sonrası kanama; postoperatif erken dönemde hemodinamik resüsitasyon veya reoperasyon gerektiren kanama (> 100ml/h) olarak tanımlanır (3). Kolorektal anastomoz yapılan bazı hastalarda ilk barsak hareketlerinin başlamasından sonra kendini gösteren; sınırlanmış hematokezya görülmekle beraber, şiddetli postoperatif AGİS kanamaları çok nadirdir. Laparoskopik kolorektal cerrahinin popularitesinde meydana gelen artış, konvansiyonel cerrahide özellikle sol kolon, sigmoid kolon ve rektum cerrahisinde kolay ve hızlı kullanım ile morbiditeyi azaltmasından dolayı stapler kullanımında artış meydana gelmiştir. Yapılan çalışmada stapler yardımı ile yapılan anastomozun el ile yapılan anastomozla göre kanama riskini artırmadığı bildirilmektedir (4). Stapler ile yapılan kolorektal anastomozlarda postoperatif kanama riski %0.4 ile %3.3 arasındadır. Özellikle benign nedenlerden dolayı yapılan rezeksiyon sonrası anastomoz kanamalarının malign nedenlerden yapıldan daha fazla olduğu bildirilmiştir (5). Literatürle uyumlu olarak bizim hasta kolon divertikül perforasyonu gibi benign bir nedenden dolayı opere edilen bir hastadır.

Stapler yardımı ile yapılan anastomoz sonrası kanamanın en sık sebebi stapler hattında kalan mezenter dokunun stapler aleti ile kesilmesi olarak bildirilmektedir (3). Kanamanın zamanı postoperatif 30. dakika ile 9. gün arasında olup bunların %85'ide postoperatif birinci gündür (2). Bizim vakada ise postoperatif 4. gün kanama izlendi. Bunun da literatürde verilen zaman aralığı ile uyumlu olduğu görüldü.

Alt gastrointestinal sistem cerrahisinde rezeksiyon sonrası yapılan anastomozda meydana gelen kanamaların tedavisinde operatif ve nonoperatif yöntemler olmak üzere iki geniş strateji mevcuttur. Bu stratejilerde bir konsensüs sağlanmamasının en önemli nedeni; müdahale sonrası anastomoz güvenliğinin bozulmasıdır. Aslında kanamaların çoğu herhangi bir müdahale gerekmesizin kendi kendini sınırlayan niteliktedir. Klinik izlem ve kan transfüzyonları ile durdurulamayan kanamalara endoskopik veya angiografik yöntemlerle müdahale edilebilir. Bu yöntem-

lerle de durdurulamayan ya da uygulanan yöntemin doğurabileceği komplikasyonlara bağlı olarak operasyon gerekebilir.

Anjiyografi; AGİS kanamalarında operatif rezeksiyonda lokalizasyonu belirlemede altın standart olmaya devam etmekte, ilaveten doğasında tanı amaçlı olan bu yöntem terapatik potansiyelleri de içermektedir. Transarterial kemoembolizasyon ile AGİS kanamalarının tedavisi ilk 1975 yılında tanınlandı. Tarihsel olarak transkateter vasopressin infüzyonu AGİS kanamalarının tedavisinde ilk yöntem olarak kullanıldı. Mikrokateter ve mikrokoillerde meydana gelen gelişme yerini teknik olarak daha basit ve hızlı olan süperselektif embolizasyona bıraktı (6). Kateter yardımı ile kanayan damara vazopressin infüzyonu ya da kanayan damarın embolizasyonu AGİS kanamalarında göreceli olarak etkili ve güvenli bir metod olup başarı oranı %70-100 arasında bildirilmektedir(7). Fakat henüz AGİS kanamalarında operatif ve nonoperatif tedavi yöntemleri karşılaştıran randomize prospektif çalışmalar bulunmamaktadır.

Anastomoz hattındaki kanamaların durdurulmasında anjiyografik yöntemlerin kullanılmasının en büyük sakıncası cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan anastomoz nedeni ile sınırlı kollateralizasyon ve kanlanma meydana gelmesi ve bunun da iskemi için yüksek risk taşımasıdır. Yapılan çalışmada embolizasyon sonrası iskemi gelişme oranı %6-22 arasında bildirilmektedir (8). Fakat bizim olguda postoperatif 7. gün olduğundan yeterli kollateralizasyon geliştiği düşünülerek süperselektif koil embolizasyon uygulandı. Hastanın takiplerinde kanamanın durması üzerine yapılan kontrol endoskopide kolorektal anastomozun salim olduğu ve herhangi bir iskemi gelişmediği izlendi.

Alt gis kanamalarının tedavisinde kullanılan ve nonoperatif bir yöntem olan endoskopik yöntemde anastomoz hattındaki kanamalar direk olarak değerlendirilir ve kanayan bölge ya sadece yıkanarak pıhtı temizliği yapılır ya da kanamanın şiddetine bağlı olarak endoklip



kullanılır. Yine kanayan alana adrenalin enjeksiyonu ile de kanama durdurulabilir. Fakat endoskopik müdahalenin en büyük riski anastomozun güvenliğinin bozulması ve anastomoz kaçak riskini artırmasıdır. Bu komplikasyonların oluşmasında endoskopi aletinin direk mekanik etkisi ve hava infüzyonunun yapmış olduğu yüksek basınç nedeni ile oluşur (2). Sunulan olguda hem ince barsak anastomozu hem de kolorektal anastomoz mevcuttu. Proksimal anastomoz hattını endoskopik olarak değerlendirebilme şansı olmadığından kanamanın kaynağını tespit etmek ve gereğinde müdahale etmek için endoskopi yerine anjiyografi tercih edildi.

İntestinal anastomozla bağlı kanamalar nadir olmasına rağmen bazen şiddetli olabilir. Her ne kadar tedavi algoritmasında bir konsensus sağlanamamışsa da seçilecek tedavide anastomozun yeri, endoskopistin deneyimi ve anjiyografik yöntem uygulanacaksa postoperatif zamanı göz önünde bulundurarak karar verilmelidir. Anjiyografik embolizasyon sonrasında iskemi gelişmesi halinde veya kanama tekrarladığında bu yöntemin aynı zamanda uygulanacak olan cerrahi prosedüre rezeksiyon sınırını belirlemede yardımcı olabileceği unutulmamalıdır. Yine endoskop ile tanı konulamayacak kadar proksimaldeki bir anastomoz söz konusu ise anjiyografik yöntem ile kanama yeri tespit edilip embolizasyon uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Malik AH, East JE, Buchanan GN, Kennedy RH. *Colorectal Dis* 2008; 10 :616-18.
2. Martínez-Serrano MA, Parés D, Pera M, Pascual M, Courtier R, Egea MJ, Grande L. *Tech Coloproctol* 2009; 13: 49-53.
3. Murray JJ, Schoetz DJ: Stapling techniques in rectal surgery, In: Fazio VW (Ed) *Current therapy in colon and rectal surgery*. Decker, Philadelphia, 1990: 384-90.
4. Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 132-36.
5. Linn TY, Moran BJ, Cecil TD. Staple line haemorrhage following laparoscopic left-sided colorectal resections may be more common when the inferior mesenteric artery preserved. *Tech Coloproctol* 2008; 12: 289-93.
6. Duszak R, Fowler JW. Transmural coil extrusion after embolization for colonic hemorrhage. *Radiol Case Rep* 2010; 4: 31-36.
7. Funaki B, Kostelic JK, Lorenz JD, Ha TV, Yip DL, Rosenblum J, Leef JA, Straus J, Zalex G. Superselective microcoilembolization of colonic hemorrhage. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 829-36.
8. Gandy JS, Reynolds H, Blum A. Selective arterial embolization for control of lower gastrointestinal bleeding: recommendations for a clinical management pathway. *Curr Surg* 2003; 60: 344-47.



Prurigo pigmentosa: Bir olgu sunumu

Prurigo pigmentosa: A case report

Ali İhsan Güleç¹, Elife Başkan¹, Esmâ Uslu¹, Gizem Yavuzcan¹, Feyza Başar²

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Düzce

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Düzce

Özet

Prurigo pigmentosa etyolojisi bilinmeyen nadir görülen bir deri hastalığıdır. Klinik olarak kaşıntılı eritemli papül ve papüloveziküller ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle gövdeye, sırtın üst kısmına, sakral bölgeye, karına ve göğüse yerleşir ve postinflamatuar hiperpigmentasyon ile iyileşir. Sırtta ve gövde ön yüzünde kahverengi lekeler ve kaşıntı hikayesiyle polikliniğimize başvuran 22 yaşındaki bir kadın olguya, klinik ve histopatolojik özellikleri ile prurigo pigmentosa tanısı konuldu. Prurigo pigmentosanın nadir görülen bir hastalık olması ve olgunun doksisisiklin tedavisine cevap vermesi nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Doksisisiklin, prurigo pigmentosa.

Abstract

Prurigo pigmentosa is a rare dermatosis with unknown etiology. Clinically; it is characterized by pruritic erythematous papules, papulovesicles that spontaneously resolve, leaving reticulated hyperpigmentation. Lesions usually locate on the trunk, upper part of the back, the sacral area, abdomen and chest. A 22-year-old woman presented to our clinic with pruritic brown macules on her neck and chest, which by means of supportive clinical and histopathological features, was diagnosed as prurigo pigmentosa. We present a patient with a rarely seen disease who was treated effectively with doxycycline.

Keywords: Doxycycline, prurigo pigmentosa.

Giriş

Prurigo pigmentosa etyolojisi bilinmeyen nadir görülen bir deri hastalığıdır. Klinik olarak kaşıntılı eritemli papül ve papüloveziküller ile seyredir. Burada prurigo pigmentosa teşhisi konulan ve doksisisiklin tedavisine cevap veren bir kadın olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

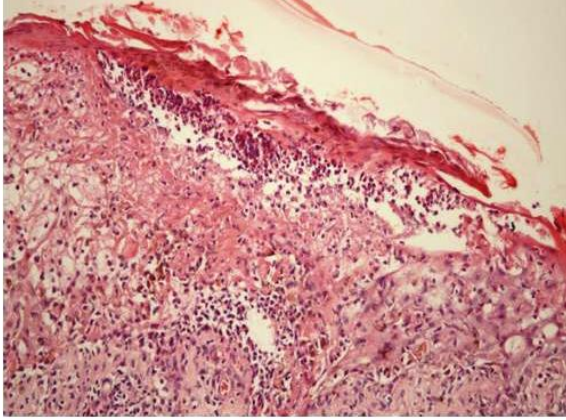
22 yaşındaki bayan hasta yaklaşık 1 ay önce ilk olarak axilladan başlayıp daha sonra meme altına, karın orta hatta ve sol lumbal alana yayılan kaşıntılı eritemli papüller ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde bilinen sistemik ya da dermatolojik bir hastalık, allerji ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Aile hikayesinde de özellik yoktu. Dermatolojik muayenesinde her iki inframammarian alanlardan abdomen orta hatta kadar uzanan bölgede, sol lomber alanda eritemli maküller, yer yer ekskoriye edilmiş papüller ve retiküler tarzda hiperpigmentasyon gözlemlendi (Resim 1a). Laboratuvar tetkiklerinde hemogram, biyokimya, sedimentasyon, tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı. Avrupa standart seri ile yapılan deri yama testi negatif sonuç verdi.

Hastanın sol lumbal alandan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde epidermiste nötrofilik spongiöz, bazal tabakada vakuoler değişiklikler, fokal nötrofilik mikroapseler, apoptotik ve nekrotik keratinositler ile dermiste kapiller proliferasyon ve perivasküler lenfositik infiltrasyon saptandı (Resim 2). Olgumuza mevcut klinik ve histopatolojik bulgular ile prurigo pigmentosa tanısı konuldu. Doksisisiklin 2 hafta 200mg/gün ve takiben 2 hafta 100mg/gün tedavisi ile lezyonlar retiküler tarzda hiperpigmentasyon bırakarak iyileşti (Resim 1b). Üç aylık takiplerde nüks gözlenmedi.



Resim 1a: İntermammarian alanda ve gövde ön yüzde eritemli papüller ve hiperpigmentasyon

Resim 1b: Tedavi sonrası intermammary alanda ve gövde ön yüzde retiküler hiperpigmentasyon



Resim 2: Epidermiste fokal nötrofilik apseler, apoptotik keratinositler, bazal tabakada vakuoler değişiklikler ile dermiste kapiller proliferasyon ve perivasküler lenfositik infiltrasyon (H&E, 100x).

Tartışma

Prurigo pigmentosa ilk kez 1971 yılında Nagashima ve arkadaşları tarafından tanımlanan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Prurigo pigmentosa, batı toplumlarında nadir olarak bildirilirken Japonya dışında en fazla ülkemizden olgu bildirilmiştir (3). Özellikle genç kadınlarda görülmekle birlikte zaman zaman erkeklerde ve daha ileri yaşlarda görülebilmektedir. Olgumuz 22 yaşında ve kadındı.

Klinik olarak kaşıntılı eritemli papül ve papülovezikül şeklinde başlar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon ile iyileşir. Lezyonlar sıklıkla gövdeye, sırtın üst kısmına, sakral bölgeye, karına ve göğüse yerleşir (1,2). Olgumuzda da lezyonlar gövde ön yüzde ve sırtta lumbal alanda gözlemlendi. Tedavi sonrası hiperpigmentasyon bırakarak iyileşti.

Etyolojide ketozis, diyet, anorexia nervosa, diabetes mellitus, gebelik, helikobakter pylori enfeksiyonu, atopik dermatit gibi endojen faktörlerin yanı sıra ter teması, elbiselerin friksiyonu, krom, nikel, triklorofenol ve paraamino bileşiklere maruziyet gibi eksojen etkenler de suçlanmıştır (4). Bizim olgumuzda etyolojiye yönelik herhangi bir neden bulunamadı. Eritematöz papülün histopatolojik incelemesinde likenoid doku reaksiyonu

görülmektedir. Epidermiste intersellüler veya intrasellüler ödem, ekzositoz, fokal nötrofilik mikroapseler, nekrotik keratinositler ve bazal tabakanın likefaksiyon dejenerasyonu ana bulgulardır. Papiller dermal ödem, yüzeysel kan damarlarında dilatasyon ve hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon görülmektedir. Retiküler hiperpigmentasyon alanlarında ise pigment inkontinansı ve perivasküler lenfositik infiltrasyon izlenmektedir. Direkt immüno Floresan çalışmalar genellikle negatiftir (5). Olgumuzun histopatolojik incelemesinde epidermiste nötrofilik spongiöz, mikroapseler ve apoptotik keratinositler, bazal tabakada vakuoler değişiklikler ile dermiste kapiller proliferasyon ve perivasküler lenfositik infiltrasyon izlendi ve tanıyı destekler nitelikteydi. Direkt immüno Floresan inceleme sonucu negatifti.

Ayırıcı tanıda confluent ve retiküler papillomatozis, dermatitis herpetiformis, liken planus pigmentosus, lineer Ig A dermatozu, maküler amiloidoz ve akut lupus eritematozus akla gelmelidir (2). Olgumuz klinik ve histopatolojik özellikleriyle ayırıcı tanıda bahsedilen hastalıklardan ekarte edilmiştir.

Prurigo pigmentosanın tedavisinde dapson, minosiklin, doksisisiklin, potasyum iyodür, makrolid antibiyotikler, sülfometaksazol etkili bulunmuştur (4,6). İso tretinoin ile tedavi edilen prurigo pigmentosalı olgular da bildirilmiştir (2). Sistemik ve topikal kortikosteroidler, antihistaminikler prurigo pigmentosa tedavisinde çok etkili bulunmamıştır (4). En sık kullanılan preparatlar dapson ve minosiklidir (7). Yan etki profili bu iki ilaca göre düşük ve antiinflamatuvar etkisi olan doksisisiklin ile prurigo pigmentosa tedavisinde daha önce de olumlu sonuçlar alınmıştır. Biz de olgumuzda 2 hafta 200mg/gün ve takiben 2 hafta 100mg/gün dozunda doksisisiklin tedavisi ile yeni lezyon çıkışının durduğunu ve mevcut lezyonların gerilediğini gözlemledik ve de herhangi bir yan etki tespit etmedik. Takip muayenelerinde de nüks gözlemlemedik.

Prurigo pigmentosa oldukça nadir görülen bir hastalık olması ve doksisisiklin tedavisine çok iyi yanıt vermesi nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Kokol R, Miljkovic J, Shabrawi-Caelen L. Prurigo pigmentosa. JDDG 2011; 10: 867-8.
2. Oh YJ, Lee M. Prurigo Pigmentosa: a clinicopathologic study of 16 cases. JEADV 2012; 26: 1149-53.
3. Baykal C, Büyükbabani N, Akıntürk S, Sağlık E. Prurigo pigmentosa: not an uncommon disease in Turkish population. Int J Dermatol 2006; 45: 1164-8.
4. Kim JK, Chung WK, Chang SE, Ko JY, Lee JH, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Prurigo pigmentosa: clinicopathological study and analysis of 50 cases in Korea. The Journal of Dermatology 2012; 39: 891-97.
5. Weedon D: Disorders of pigmentation, In: Weedon D (Ed): Weedon's skin pathology. 3th edition, Elsevier Churchill Livingstone, China 2010:281-99.
6. Choi JR, Kim JK, Won CH, Lee MW, Oh ES, Chang S. Prurigo pigmentosa treated with Jessner's peel and irradiation with an 830-nm light-emitting diode. JDA 2011; 39: 493-96
7. Shin JW, Lee SY, Lee JS, Whang KU, Park YL, Lee HK. Prurigo pigmentosa in Korea: clinicopathological study. JDA 2012; 51: 152-57.



Otalgia as the first presenting complaint in a patient with beta thalassemia: A Case report

İlk prezentasyon şikayeti otalji olan beta talasemi: olgu sunumu

Talih Özdaş¹, Kürşat Murat Özcan², Fatih Özdoğan³, Gökhan Celbek⁴

¹Yenimahalle Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Ankara

²Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Kliniği, Ankara

³Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Kocaeli

⁴Yenimahalle Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Özet

Beta talasemi gen mutasyonlarının sebep olduğu hematolojik bir hastalıktır ve Türkiye'yi de içeren tüm Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı problemi teşkil etmektedir. Talasemi intermedia talasemi major ve talasemi minor arasındaki bir ara formdur. Temporal kemik tutulumu talasemi intermediada oldukça nadirdir. Literatürde otalji ile birlikte olan ve talasemi minor tanısı alan vaka bulunmamaktadır. Bizim hastamız 10 aydır sol kulak ağrısı ve işitme kaybı çekmektedir. Bu vakada, yapılan tetkikler sonucunda talasemi intermedia tanısı alan ve manyetik rezonans görüntüleme temporal kemik tutulumu olan 44 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi intermedia, otalji, temporal kemik.

Abstract

Beta thalassemia is a hematological disease caused by gene mutations and represents an important public health problem in all Mediterranean countries, including Turkey. Thalassemia intermedia is an intermediate form between thalassemia major and thalassemia minor. Temporal bone involvement is quite rare in thalassemia intermedia. There are no cases in the literature who presented with otalgia and was subsequently diagnosed with thalassemia intermedia. Our patient had suffered from left ear pain and hearing loss for 10 months. In this case report, a 44-year-old male patient is presented who was diagnosed with thalassemia intermedia based on the examinations performed and had temporal bone involvement on magnetic resonance imaging.

Keywords: Thalassemia intermedia, otalgia, temporal bone.

Introduction

Thalassemia is a group of hereditary hematological diseases in which there is an impairment of globin chain synthesis due to an unbalanced synthesis of alpha- and beta-globin chains during the production of hemoglobin molecule (1-3). Beta thalassemia is a heterogeneous hereditary hemoglobin disorder characterized by a decrease in beta-globin synthesis and divided into three groups as thalassemia major, minor and intermedia. Thalassemia intermedia is caused by a defective gene which causes a partial depression of the beta-globin protein production. In this disease, the lifespan of erythrocytes is decreased to a level that causes anemia but no regular blood transfusions are required (1-3).

The disease has a broad clinical spectrum ranging from one form that remains completely asymptomatic until adulthood to another form that causes growth and

development retardation between the ages of 2-6 years. The degree of clinical severity in beta thalassemia is related to ineffective erythropoiesis, anemia and iron accumulation. Erythroid hypertrophy aggravates ineffective erythropoiesis in medullary and extramedullary regions, resulting in characteristic deformities in the head and face. Cortical thinning and pathological fractures of the long bones may be seen (2-4). Ear complaints are very rare in patients with beta thalassemia. In this article, we present a patient who presented with the complaint of otalgia and was subsequently diagnosed with beta thalassemia intermedia.

Case Report

A 44-year-old male patient admitted to our clinic with the complaints of pain and hearing loss in the left ear that had been present for 10 months. The otoscopic examination of the patient revealed an intact left tympanic

membrane and a red-purple appearance was observed behind the tympanic membrane. No pulsation was observed (Figure 1).



Figure 1. The otoscopic examination of the patient revealed an intact left tympanic membrane and a red-purple appearance was observed behind the tympanic membrane.

The patient had a history of surgery in the right ear 10 years ago and the graft membrane was intact. Pure tone audiogram revealed a mild hearing loss of 42/32 dB in the right ear and a severe hearing loss of 70/30 dB in the left ear (Figure 2).

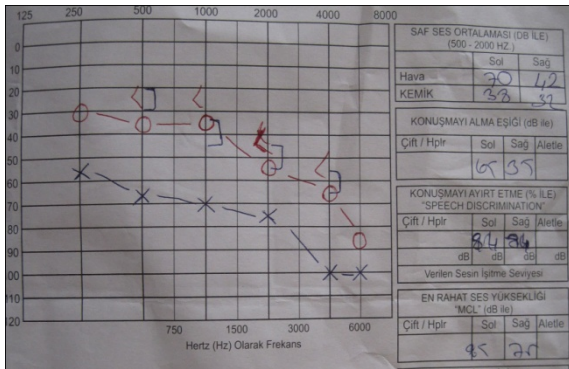


Figure 2. Pure tone audiogram

The computerized tomography of the temporal bone revealed a soft tissue filling the antrum and middle ear on the left side (Figure 3). The MR imaging of the temporal bone revealed a dense effusion in mastoid cells and middle ear on the left side and a hypointense active bone marrow signal on T1A and T2A sequences instead of normal medullary signals in the clivus, bilateral petrous apices and other bony structures of the skull base (Figure 4).



Figure 3. The computerized tomography of the temporal bone

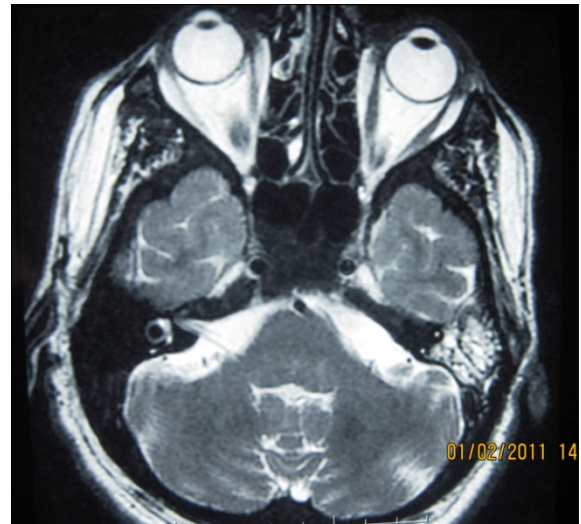


Figure 4. The MR imaging of the temporal bone

The patient was consulted to the hematology clinic with these findings. The complete blood count results were as follows: hemoglobin, 14.1 g/dl (13.6- 17.2); hematocrit, 41.8% (39.5- 50.3), MCV was 77.3 fl (80- 100), and MCH was 26.1 pg (27- 34), platelet count, 214 x 10³ / μ L (156-373); and erythrocyte count, 5.41 x 10³ / μ L (4.38- 5.77). The bone marrow aspiration smear revealed a marked increase in M:E ratio and megaloplastic / dysplastic changes in the erythroid series that were considered as primarily attributable to rapid proliferation. The hemoglobin electrophoresis of the patient showed that the hemoglobin F level was 83.4% (1-2%). Upper abdominal ultrasonography revealed hepatosplenomegaly. Thoracic and abdominal computerized tomography demonstrated a 35x36 mm soft tissue

bilaterally at the level of T9-11 vertebrae, which was considered as extramedullary hematopoiesis. The patient was diagnosed with beta thalassemia based on these findings and taken under treatment and follow-up by the hematology clinic. No ENT treatment was deemed necessary and the patient was taken under follow-up. The examination performed during 6-month follow-up revealed a decrease in ear pain and in the red-purple appearance behind the tympanic membrane.

Discussion

In patients with beta thalassemia intermedia, extramedullary hematopoiesis may be observed as erythropoietic tissue masses in the spleen, liver, lymph nodes, thorax and vertebrae due the increased bone marrow activity compensatory to chronic anemia and occurrence of normal blood cells outside the bone marrow. Lesions in close proximity to the chest and vertebrae may cause several neurological disorders, including spinal cord compression, paraplegia and cauda equina syndrome (1,5,6).

In their article published in 2007, Malik et al(5). reported that a 27-year-old male with thalassemia intermedia presented with paraplegia and spinal magnetic resonance imaging revealed a mass located in the paravertebral space between spinal levels T5 and T10 was associated with extramedullary hematopoiesis.

Similarly, in our case, extramedullary hematopoiesis was found as bilateral 35x36 mm soft tissue masses at the level of T9-11 vertebrae on thoracic and abdominal computerized tomography. These masses caused no neurological disorders.

In their case report published in 1992, Sheikh et al (7) reported the presence of temporal bone involvement in 3 siblings with thalassemia intermedia. One of these siblings, an 18-year-old male patient had been suffering from hearing loss in the left ear for 3 years. However, he had no ear pain.

Our patient had complaints of ear pain and hearing loss. Our literature review revealed no cases who presented with ear pain and was subsequently diagnosed with thalassemia intermedia.

Craniofacial abnormalities with maxillary hypertrophy may be seen in patients with thalassemia intermedia. Sheikh et al(7). noted that their patient had thalassemic facies with maxillary hypertrophy. Our patient did not have such a facial appearance.

Sheikha et al. (7) reported that the otoscopic examination of their case revealed intact pars tensa and granulation tissue superior to pars flaccida in the left tympanic membrane. The otoscopic examination of our patient revealed an intact left tympanic membrane and a red-purple appearance was observed behind the tympanic membrane. No pulsation was observed.

In case of red-purple discoloration in the tympanic membrane, differential diagnosis should include ear diseases such as acute otitis media, glomus tympanicum, serous otitis media, tympanic membrane hemangioma, vascular malformations of the middle ear, and temporal bone fractures as well as hematological diseases such as acute leukemia, lymphoma, and hemorrhagic diatheses as possible causes. For this purpose, complete blood count, hemostasis parameter tests and peripheral blood smear should be performed and magnetic resonance imaging should always be requested. Thereby, increase in morbidity and mortality is avoided by the prevention of an unnecessary surgical operation. In the case presented by Sheikh et al(7). mastoid exploration had been performed with the prediagnosis of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma. Soft tissue was observed in the mastoid. A similar tissue was also observed in mesotympanum and hypotympanum around ossicular chain in the middle ear. Histopathologically, the tissue was considered as a hematopoietic tissue.

Physical examination of patients with beta thalassemia may reveal hepatosplenomegaly



(3). Physical and ultrasonography examination of our patient showed hepatosplenomegaly.

The complete blood count of patients with thalassemia intermedia generally reveal values between 7- 10 g/dl, 50- 80 fl and 16- 24 pg for Hb, MCV and MCH, respectively (1). In our patient Hb value was 14.1 g/dl, MCV was 77.3 fl, and MCH was 26.1 pg.

Temporal bone involvement in hematological diseases can be best demonstrated using magnetic resonance imaging. On the computerized tomography scan of the temporal bone, soft tissue may mimic cholesteatoma, causing unnecessary large surgical interventions. In the case presented by Sheikha et al(7). temporal bone computerized tomography showed an osteolytic cavity in the left mastoid and the patient underwent cholesteatoma surgery. In our case, the computerized tomography of the temporal bone revealed a soft tissue filling the antrum and middle ear on the left side. In our literature review, we could not find any studies where an MRI scan of a patient with beta thalassemia was presented. In our case, the MR imaging of the temporal bone revealed a dense effusion in mastoid cells and middle ear on the left side and signal changes of hypointense active bone marrow on T1A and T2A sequences instead of normal fatty medullary signal changes were detected in the clivus, bilateral petrous apexes and other bony structures of the base of the skull included in the area of examination. Surgical intervention was deemed unnecessary based on the MR imaging of the temporal bone.

In conclusion, beta thalassemia is an important hematological disease in all Mediterranean countries, including Turkey. Patients may very rarely admit to otolaryngology clinics with otological complaints due to temporal bone involvement. It should be kept in mind that a red-purple discoloration in the tympanic membrane may be a sign of a hematological disease and the patients should be evaluated in collaboration with the hematology clinic. In such cases, it should be kept in mind that computerized tomography of the temporal bone may cause misinterpretations and that

magnetic resonance imaging should be used. Thereby, the delays in the diagnosis will be prevented as well as surgical interventions causing an unnecessary increase in mortality and morbidity will be avoided.

References

1. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 21: 5-11.
2. Karakas Z. Beta Talasemi Intermedia. *Turkiye Klinikleri J Peditr Sci.* 2007; 3: 34-41.
3. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion.* 2007; 47: 792-800.
4. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 37:12-20.
5. Malik M, Pillai LS, Gogia N, Puri T, Mahapatra M, Sharma DN, Kumar R. Paraplegia due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia treated successfully with radiation therapy. *Haematologica.* 2007; 92: 28-30.
6. Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci.* 2004; 328: 299-303.
7. Sheikha A, Kameswaran M, Okafor BC, al-Saigh AA. Otological manifestations of thalassaemia intermedia: evidence of temporal bone involvement and report of a unique cholesteatoma-like lesion. *J Laryngol Otol.* 1992; 106: 316-321.



Reversible Alcoholic Cardiomyopathy: Letter to Editor*Düzelebilen Alkolik Kardiyomiyopati: Editöre Mektup***Dursun Çayan Akkoyun, Aydın Akyüz, Seref Alpsoy, Kubilay Erselcan, Hasan Değirmenci, Niyazi Güler**

Department of Cardiology, Namık Kemal University, School of Medicine, Tekirdag, Turkey

Dear Editor;

Severe alcohol consumption is one of the important causes of dilated cardiomyopathy (DCMP). Although beneficial effects of moderate alcohol intake on cardiovascular system has been shown, long term and severe alcohol intake may cause clinical cases from asymptomatic left ventricle diastolic dysfunction to DCMP due to alcohol. Pathophysiology of DCMP dependent on alcohol is not known certainly but many mechanisms are condemned. Heavy alcohol consumption has been associated with ventricular myocyte loss in some animal models and heavy drinking (by abnormalities in calcium balance) can lead to myocyte dysfunction (1,2).

If the patient who developed alcoholic DCMP goes on alcohol intake or doesn't decrease the amount of intake, the disease progresses gradually and may occur severe complications such as death. But if patients who developed alcoholic DCMP leave alcohol and take proper heart failure treatment, certain clinical improvement may occur.

In this report we'll present a rare case who has come with acute pulmonary edema due to alcoholic DCMP and after leaving alcohol has occurred certain improvement on left ventricle systolic functions by heart failure treatment.

A 53 year-old male patient who had a story of exercise dyspnea for last 4 months, came to the emergency room with resting dyspnea became stronger for 2 days. In physical examination, general condition was poor, he was cold, pale, cyanosed, dyspneic and orthopneic. In auscultation, there were widespread rales extending to apex in bilateral lungs. The patient with blood pressure 80/40

mmHg, pulse 110 bpm, arterial blood gas sO_2 %60, intubated and admitted to the coronary intensive care unit because of respiratory failure due to acute pulmonary edema. There were sinus rhythm and incomplete left bundle branch block (LBBB) on ECG. There were global widespread severe hypokinesia of the left ventricle and left ventricular systolic dysfunction due to dilatation on echocardiography. Left ventricular end-diastolic diameter (LVDD) was 61mm, left ventricular systolic diameter (LVSD) was 55mm, EF was %21, mitral regurgitation was moderate (Figure 1-2).

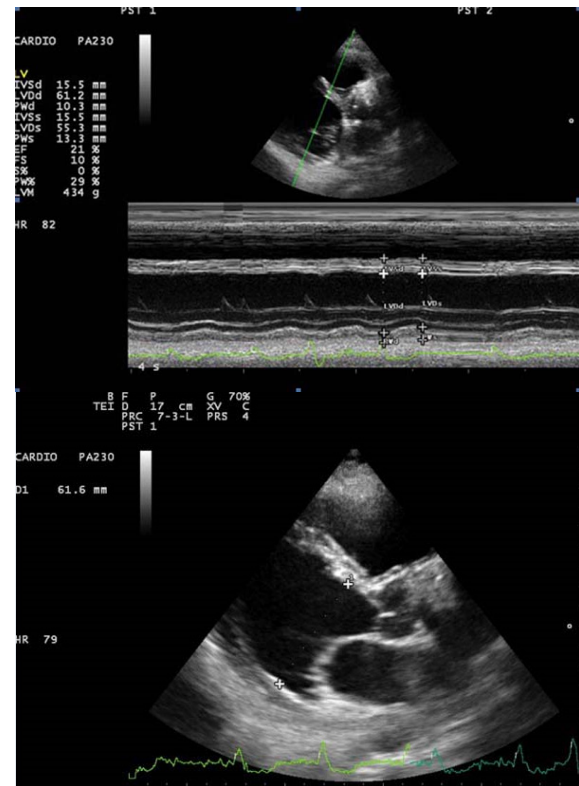


Figure 1. Parasternal long axis M-mode echocardiographic measurement before treatment. **Figure 2.** Parasternal long axis echocardiographic view before treatment.

İletişim Bilgisi / Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Dursun Çayan Akkoyun, Department of Cardiology, Namık Kemal University, School of Medicine, Tekirdag, Turkey

E-mail: cayanakkoyun@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 11.10.2013 Kabul tarihi / Accepted: 26.11.2013

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

CBC and biochemical parameters was normal. After one-day mechanic ventilation patient was extubated as his own spontaneous respiration was enough and after five-day treatment coronary angiography was performed and normal coronary arteriogram was detected. There was alcohol consumption as 50 gr per day in patient medical history. There wasn't any known cardiovascular disease. The patient diagnosed as alcoholic DCMP because of he had non-ischemic cardiomyopathy (CMP), chronic alcohol intake, normal thyroid function, no story of myocarditis and drug usage. A treatment of ASA 100 mg 1x1, carvedilol 6,25 mg 2x1, spironolactone-hydrochlorothiazide 25 mg 1x1, trandolapril 2 mg 1x1, furosemide 40 mg 1x1 (once in two days) was ordered to the patient and suggested him to leave the alcohol and he discharged from the hospital. In 2 year-follow, an improvement was determined on left ventricle diameters and systolic function of the patient who accomodate himself attentively to drugs and suggestions. On the last control LVDD was 51mm, LVSD was 37mm, EF was %54 and mitral regurgitation was mild (Figure 3-4).

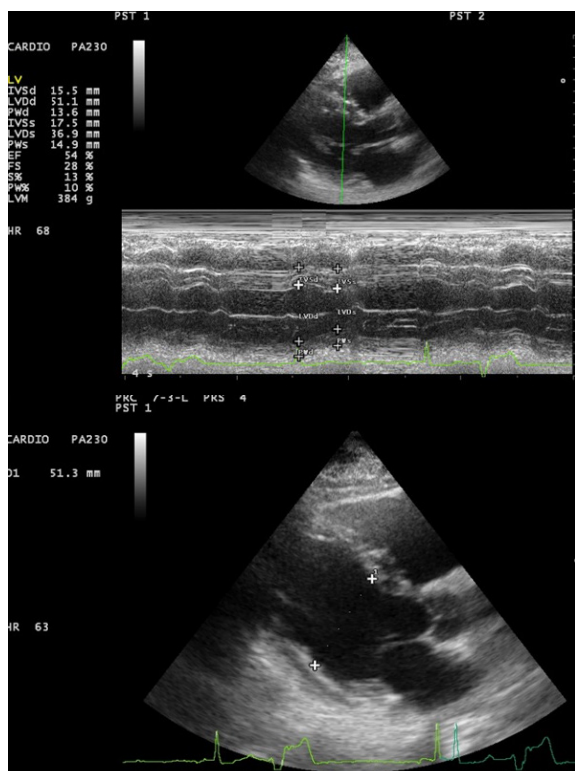


Figure 3. Parasternal long axis M-mode echocardiographic measurement after alcohol left and heart failure treatment.

Figure 4. Parasternal long axis echocardiographic view after alcohol left and heart failure treatment.

Although moderate alcohol consumption has protective effects on cardiovascular events (3), its potentially harmful effects appear with increasing amount and time of alcohol consumption. Daily consumption of alcohol less than 25 grams is described as mild consumption and as severe consumption when it's greater than 90 grams (4). Alterations in cardiac structure and functions may be seen in those who've consumed alcohol for more than 5 years (5).

Alcoholic cardiomyopathy is diagnosed in DCMP patients with chronic alcohol consumption in the absence of ischemia, cardiotoxic drug intake and myocarditis. Ischemic heart disease which may cause DCMP, myocarditis history and intake of cardiotoxic drugs were not found in our case. Alcohol is considered as the reason of dilated cardiomyopathy due to the history of daily alcohol consumption of 50 grams for 30 years in our case.

It is reported that approximately 20-50% of all dilated CMP's are related to alcohol (6,7) the reason of these different rates may be related to the prevalence of alcoholism in a population. Prognosis of patients with alcohol related cardiomyopathy is poor in case they continue to consume alcohol, 3-year mortality rates are reported nearly 42% (8). There are studies indicating that the effects of alcohol on myocarditis may be reversible. Additionally, significant improvements are determined clinically and echocardiografically in systolic heart functions at least 6 months after the alcohol is given up (9, 10, 11). Although this situation is presumed to be related to giving up alcohol before the development of fibrosis, it is still in question.

Our patient gave up alcohol after he had been discharged and fully recovered by a regular treatment. Although alcohol related DCMP has high morbidity and mortality, our case is important when the reported cases are also considered, since it shows that the situation may be reversed if the alcohol is given up and a good heart failure treatment is carried out.



References

1. Chen DB, Wang L, Wang PH: Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardio-myocytes. *Life Sci* 2000, 67:1683–1693
2. Bristow MR: Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000, 101:558–569
3. Beulens JWJ, Algra A, Soedamah-Muthu SS, Visseren FLJ, Grobbee DE, van der Graaf Y. Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: the Second Manifestations of Arterial (SMART) disease study. *Atherosclerosis* 2010;212:281e6.
4. Fauchier L, Babuty D, Poret P, Casset-Senon D, Autret ML, Cosnay P, Fauchier JP. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:306e14.
5. Kupari M, Koskinen P, Suokas A. Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics. *Am J Cardiol* 1991;67:274e9.
6. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA* 1990;264: 377e81.
7. Segel LD, Klausner SC, Gnadt JT, Amsterdam EA. Alcohol and the heart. *Med Clin North Am* 1984;68:147e61.
8. Nethala V, Brown EJ Jr, Timson CR, Patcha R. Reversal of alcoholic cardiomyopathy in a patient with severe coronary artery disease. *Chest* 1993;104:626.
9. Guillo P, Mansourati J, Maheu B, Etienne Y, Provost K, Simon O, Blanc JJ. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol* 1997;79:1276-8.
10. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and histologic features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J* 1993;125:808-17.
11. S Mahmoud, LM Beauchesne, DR Davis, C Glover. Acute reversible left ventricular dysfunction secondary to alcohol. *Can J Cardiol* 2007;23(6):475-477.



Fenitoin Kullanımı Sonrası Gelişen Toksik Epidermal Nekrolizis

Toxic Epidermal Necrolysis After Phenytoin Use

Hakan Oğuztürk, Muhammet Gökhan Turtay, Mustafa Safa Pepele, Taner Güven, Kasım Turgut

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Malatya

Sayın Editör,

Daha sık olarak ilaçlar tarafından tetiklenen TEN ciddi, akut mukokutanöz büllöz bir hastalıktır. Sorumlu etiyolojik ajanlar arasında sülfonamidler, antiepileptikler, ve penisilinler ön sıralarda yer almaktadır (1-5). Daha az sıklıkta ise enfeksiyonlar, neoplazmlar, otoimmün hastalıklar ve radyoterapi yol açabilmektedir. Mortalite oranı fazla olan TEN' de yüksek ateş, makülopapüler döküntüler, büllöz deri lezyonları ve sistemik organ tutulumları görülür (1-5). Hemorajik infarktli bir hastada 3 haftalık profilaktik fenitoin başlanması sonrasında ortaya çıkarak vücudun %25 sini kaplayan TEN sunularak tedavi yaklaşımı literatür eşliğinde ele alınmıştır.

Bir ay önce beyin kanaması geçiren hastaya fenitoin başlanmasını takiben giderek artan yaygın vücut döküntüleri başlamış. Acil servise getirilen Diabetes mellitus ve hipertansiyon öykülü hastanın yapılan fizik muayenesinde; genel durumu ortaydı, vital bulguları: vücut ısısı 37.1 °C, nabız 102/dk, solunum 23/dk, kan basıncı 100/60 mmHg idi. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 10600/ml, CRP 19 mg/dl idi. Tüm vücutta yaygın purpurik, yer yer büllöz makül ve papüller; ekstremitelerde, oral konjonktival ve genital mukozada erode alanlar saptandı (Şekil 1-3). Büller tüm vücut yüzeyinin yaklaşık %25'sinde bulunmaktaydı (Şekil 1), Nikolski bulgusu pozitif. Hastanın cilt biopsisinde TEN ile uyumlu olarak epidermal nekroz, epidermis altında ayrılmalar ve vokualizasyon ile dermiste perivasküler hücre infiltrasyonu saptandı. Fenitoin kullanım öyküsü, mukoz membranların ve cildin birlikte tutulmuş olması ve tüm vücut yüzeyinin %20'den fazlasında erozyon bulunması nedeniyle hastaya TEN tanısı konuldu.



Şekil 1-3. Vücudun değişik yerlerinde TEN lezyonları

Fenitoin kullanımı durdurulan hastanın Dermatoloji, Plastik cerrahi, Göz hastalıkları, Enfeksiyon hastalıkları ve Endokrinoloji konsültasyonları sonrası tedavisinin devamı için yoğun bakım ünitesine yatırışı yapıldı. Enfeksiyon hastalıkları tarafından piperasilin ve teikoplanin düzenlenen hastaya eş zamanlı intravenöz immünglobulin 5g/kg/total doz 5 güne bölünüp infüzyon şeklinde uygulandı. İkinci haftadan sonra epitelizasyon gelişen hasta toplamda 3 hafta sonra taburcu edildi.

TEN'de mukozit, vücut yüzeyinin %20'sinden fazla büllöz eroziv lezyonlar, vücut ısısı yüksekliği, halsizlik, yorgunluk gibi spesifik olmayan semptom ve bulgular sık olarak görülmektedir (1-5). Hastamıza bu kriterlere uygun şekilde tanı konuldu. Antiepileptik ilaç kullanımı sonrası TEN gelişimiyle ilgili birçok hipotez ortaya atılmıştır. Bunların en yaygın kabul görenleri antiepileptiklerin toksik metabolitlerinin emiliminde görev alan epoksit hidrosilaz eksikliği ile T lenfosit supresyonudur (4) Güncel açıklamalardan kabul göreni ise keratonisitlerde apoptotize sebep olan tetikleyici ajanların apoptotik ligand yapımını arttırdıklarıdır. Bu yaklaşıma göre üretilen ligandlar da CD95'e bağlanarak apoptotize neden olur (5).

Morbidite ve mortalite oranlarının yüksekliği tedavinin önemini artırmaktadır. Sepsis en önemli ölüm nedenidir (2). Ayrıca bu hastalarda konjonktivit, kornea laserasyonu, entropion gibi göz problemleri de oluşabilir (3). Hastamızda gelişen konjonktivit erken dönemde kontrol altına alınarak komplikasyon gelişimine engel olunmuştur. Hastalığın tedavisinde temel nokta, neden olan ilacın saptanması ve kesilmesi ile birlikte semptomatik ve sistematik tedavilerin uygulanmasıdır. Bu aşamada güncel tedavi yaklaşımları arasında apoptozisin regülasyonunu sağlayan intravenöz immünglobulinden (İVİG) de söz edilmelidir. Geniş bir kullanım alanı olan İVİG'in TEN'de kullanım şekli ve dozu konusunda tam bir standardizasyon oluşturulamamasına rağmen bu ilacın etkin doz aralığı 0.25-.0,75 gr/kg/gün olarak kabul görmektedir (6). Hastamızda bu doz aralığına uygun olarak toplamda 5 gr/kg lık total doz 5 güne bölünerek İVİG uygulanmış ve

deri ayrılmasının durduğu, hızlı iyileşme sağlandığı gözlenmiş ve yan etki saptanmamıştır. Buna karşın İVİG tedavisinin mortalite, reepitelizasyon hızı üzerine etkisi konusunda yapılan araştırmalarda kesin tedavi edici etkinliği açısından yeni prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (7).

Bu hastalığın hayatı tehdit eden acil bir dermatolojik sorun olması nedeniyle acil servise makülopapüler ve büllöz lezyonlarla başvuran hastalarda TEN tanısı konulması önem arz etmektedir. Buna ek olarak da nedenler arasında ilaçların kullanımını da akılda tutmak ve sorgulamak gerekir.

Not: Bu çalışma Mayıs 2013'te 9. Acil Tıp Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Cleah LL, Roujeau JC. Toxic shock syndrome. J Dermatol Treat 1998; 4: 17-19.
2. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Pns D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Arch Dermatol 1987;123:1166-1170.
3. Sever C, Külahcı Y, Oksüz S, Duman H. Amoksisilin neden olduğu toksik epidermal nekroliz. J Clin Anal Med 2011;(3):121:3.
4. Scheinfeld N. Phenytoin in cutaneous medicine: its uses mechanisms and side effects. Dermatol Online J 2003;9:6.
5. Tükenmez G, Mansur AT, Tütüncü D, Serdar AŞ, Aydingöz İE. Toksik epidermal nekrolizde intravenöz immünglobulin tedavisi: İki Olgu Sunumu. TÜRKDERM 2005;39:136-41.
6. Soyer ÖZ, Durmaz E, Akçören Z, Demirgüneş E. Şekerel BE. Toksik epidermal nekroliz ve Steven-Johnson sendromunda intravenöz immünglobülin kullanımı. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2010;53:136-140.
7. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):33-40.



İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatörde farklı uygunsuz şok nedeni

Different cause of inappropriate ICD shocks

Kerem Can Yılmaz, Begüm Yetiş, İlyas Atar, Bülent Özın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

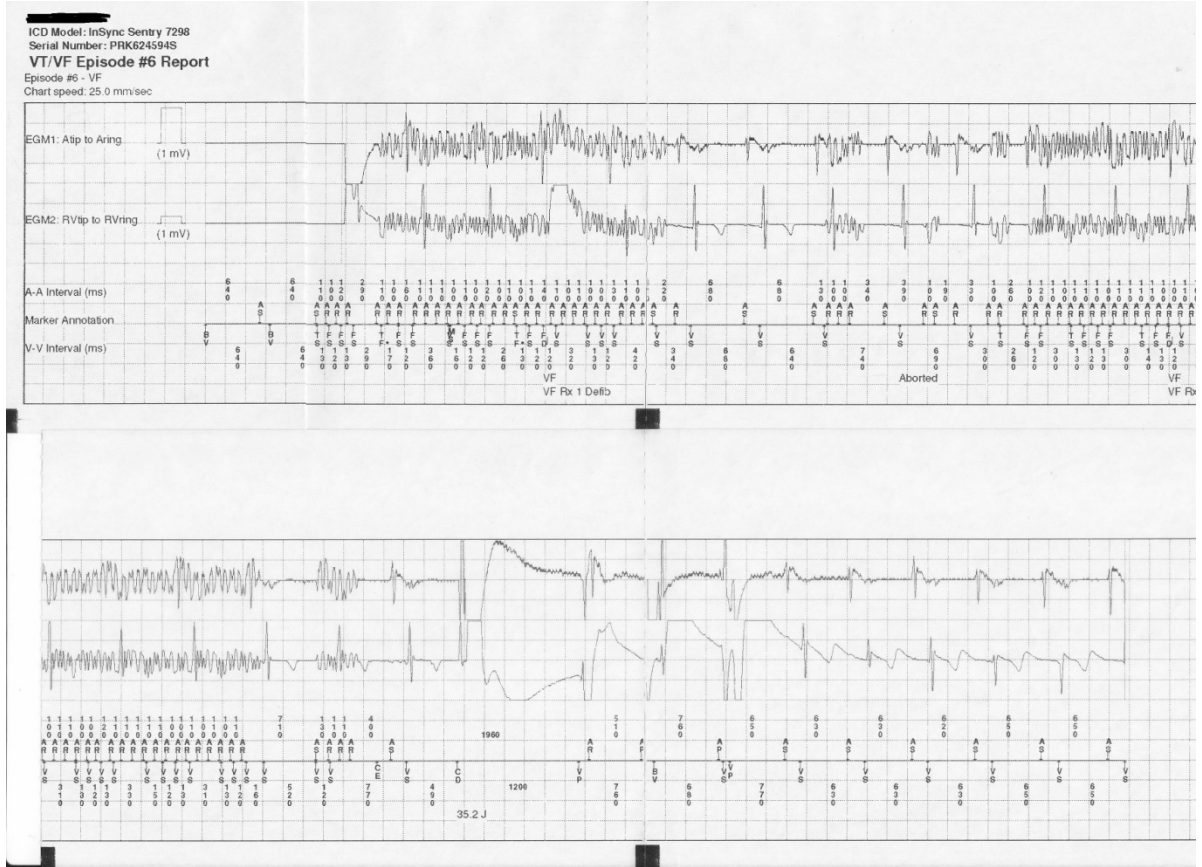
Sayın Editör,

İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatörlerin (İKD) şok tedavisi hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisinde en etkin tedavi yöntemidir. İKD'li hastaların %50-70'inde implantasyondan sonraki iki yıl içerisinde VT/VF nedeniyle uygun şok aldığı saptanmıştır (1). Tedavi etkinliğinin yüksek olmasına rağmen, İKD şokları acı verici ve tekrarlayan hastane başvuruları, anksiyete, depresyon ve post-travmatik stres bozukluğu ile sonuçlanabilen artmış morbidite ile ilişkilidir (2). Uygun olmayan şok, İKD ile ilişkili en sık görülen yan etkidir. İlk jenerasyon İKD'lerde uygunsuz şoklar %15-25 oranında bildirilirken (3) yeni kuşak cihazlarda da benzer oranlarda uygunsuz şok verildiği bildirilmektedir (4,5). Burada en önemli nokta uygunsuz şokların tanınmasıdır. En sık uygunsuz şok nedenleri, bir supraventriküler aritminin (sıklıkla atriyal fibrilasyonun) ventriküler aritmi olarak algılanması, aşırı duyarlılık (oversensing) nedeniyle T dalgasının algılanması, elektrod kırığı, cihaz fonksiyon bozukluğu, miyopotansiyellerin algılanması, elektriksel stimülasyon tedavileri ve elektromanyetik interferansdır (EMI). EMI elektrikli aletlerin normal işlev gördüğü sırada veya alternatif akım sızıntısı olduğunda görülebilir (6,7).

EMI ile uygunsuz şok alan hasta örnekleri literatürde bulunmaktadır. Bu vakada elektrik çarpması yaşayan bir hastanın İKD'sinin alternatif akım sızıntısından etkilenerek cihazın hastaya uygunsuz şok vermesi sonucunda hastanın ciddi elektrik çarpması sonucu gelişecek hasardan kurtulması anlatılmıştır.

55 yaşında erkek hastanın, ani kardiyak ölüm hikayesi ve ciddi kalp yetersizliği öyküsü mevcuttu. 2008 yılında, ekokardiyografide EF<%35, elektrokardiyografide QRS süresi 120 msn üzerinde olan ve NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre Sınıf 3 olan hastaya DDDR mod Medtronic marka, 7298 model biventriküler İKD implante edildi. İKD tanımlanması ve tedavi uygulaması üç zona ayrıldı. Takipte elektrod ve şok dirençlerinde değişiklik izlenmedi ve göğüs radyografilerinde elektrodların yerleşimi normaldi ve kırık saptanmadı. İKD'de fonksiyon bozukluğunu gösterir veri yoktu. Hasta ekim ayında kardiyoloji polikliniğine elektrik çarpması sırasında şok aldığı şikayetiyle başvurdu. Hasta mutfakta kahvaltı hazırlarken, prizde takılı halde olan eski tost makinesinin kablosuna ıslak halde olan sol eliyle dokunmuş, sonrasında elinde uyuşuklukla beraber acı hissetmiş, o esnada İKD şok uygulamış ve sonrasında hasta şokun etkisiyle tost makinesinin kablosundan ayrılmış. Kliniğimizde hastanın İKD kontrolü yapıldı ve o güne ait olan kayıtlar incelendi. İKD kontrolünde bir anormallik saptanmadı. Elektrodların ve cihazın direnci normaldi. Elektrodların eşikleri normal olarak bulundu. Aritmi kayıtları incelendiğinde hastaya bir kez 14 saniye süren ventriküler fibrilasyon (VF) tanısı ile 35 Joule ile şok uygulandığı tespit edildi ve hastadan alınan öyküyle yaşanan aritminin aynı saatte olduğu görüldü (Şekil 1). Böylece cihazın kontrolü ile ventriküler kanalda 50 Hz alternatif akım ile tipik bir elektromanyetik interferans olduğu görüldü. Şok uygulandıktan sonra hasta kas refleksine bağlı sol elini cihazdan çekebildi ve böylece biventriküler İKD hastayı ciddi bir elektrik çarpması hasarından korudu.





Şekil 1. EMI nedenli biventriküler İKD'nin uygunsuz şok uygulaması öncesi ve sonrası

Bu vaka elektriksel cihaz kullanımıyla ilişkili uygunsuz İKD şokunun olduğu tipik bir elektriksel interferans örneğidir. İKD cihazları kompleks mikrodevrelere dayanmakta ve iletişim için elektromanyetik dalgaları kullanmaktadır. Bu nedenle de çevresindeki elektromanyetik radyasyondan ve manyetik enerjiden etkilenebilmektedir. EMI dış bir sinyal nedeniyle cihazda geçici bir bozulma veya normal cihaz fonksiyonlarında dalgalanma meydana gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu manyetik alanlar hastane içinde ve dışında radyofrekans dalgaları, mikrodalgalar, iyonize radyasyon, akustik radyasyon ve elektrik akımları gibi kaynakları içermektedir. EMI kaynakları şu şekilde kategorize edilebilmektedir: 1) Frekansları 70 kHz ile 100 MHz arasında olan radyofrekans dalgaları (örneğin radyo ve televizyon alıcıları, elektrik) 2) 1 ile 300 GHz arasında olan mikrodalgalar (örneğin radar alıcıları, cep telefonları ve mikrodalga fırınlar) (8)

Bu vakada İKD düzenli 50-Hz lik alternatif akım kaçağından tipik EMI kaydetmiştir. EMI sonrasında İKD'nin şok uyguladığı vakalar mevcuttur (6,9,10) ancak bu vakada elektrik kaçağına bağlı şok uygulanması hastayı ciddi bir elektriksel hasardan korumuştur. İKD implantasyonundan sonra en sık görülen yan etki VF veya kararlı ventriküler taşikardi dışında bir ritme uygunsuz şok uygulanmasıdır. Elektrodların hasarının yokluğunda, elektriksel interferans nedeniyle İKD'lerin uygunsuz şok vermesi uygunsuz şokların nadir karşılaşılan nedenlerindedir (4,6,7). Sonuç olarak İKD implantasyonu yapılan hastalara elektrikli cihazlarla olan kullanımlarına ilişkin önerilerde bulunulmalı ve EMI nedeniyle uygunsuz şok alınması önlenmelidir.

Kaynaklar

1. Block M, Breithardt G. Long term follow-up and clinical results of implantable cardioverter-defibrillators. *Cardiac Electrophysiology-From Cell to Bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders 1995; 1412-1425
2. Bourke JP, Turkington D, Thomas G, McComb JM, Tynan M. Florida psychopathology in patients receiving shocks from implanted cardioverterdefibrillators. *Heart* 1997;78(6):581-583
3. Weber M, Block M, Brunn J, Bänsch D, Böcker D, Hammel D, Gietzen F, Breithardt G. Inadequate therapies with implantable cardioverter defibrillators: Incidence, etiology, predictive factors and preventive strategies. *Z Kardiol* 1996; 85:809-819
4. Rosenquist M, Bayer T, Block M, den Dulk K, Minten J, Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: A prospective multicenter study. *Circulation* 1998; 98:663-670
5. Nunain SO, Roelke M, Trouten T, Osswald S, Kim YH, Sosa-Suarez G, Brooks DR, McGovern B, Guy M, Torchiana DF. Limitations and late complications of third generation automatic cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1995; 91:2204-2213
6. Chan NY, Wai-Ling Ho L. Inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock due to external alternating current leak: Report of two cases. *Europace* 2005; 7:193-196
7. Barakpour H, Emkanjoo Z, Alizadeh A, Sadr-Ameli MA. Inappropriate Shock Delivered By Implantable Cardioverter Defibrillator - Cardiac Resynchronization Therapy (CRT-İKD) Due To Myopotential Oversensing. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009; 9:71-74
8. Dyrda K, Khairy P. Implantable rhythm devices and electromagnetic interference: myth or reality? *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008;6:823-832
9. Sabaté X, Moure C, Nicolás J, Sedó M, Navarro X. Washing machine associated 50 Hz detected as ventricular fibrillation by an implanted cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24:1281-1283
10. Lee SW, Moak JP, Lewis B. Inadvertent detection of 60-Hz alternating current by an implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25:518-519



Genital bölgede anogenital siğili taklit eden dev seboreik keratoz

Giant seborrheic keratosis of the genitalia clinically mimicking a genital wart

Sevil Alan¹, Cumhuri İbrahim Başsorgun²

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

Dear Editor,

Seborrheic keratosis is a benign epidermal proliferation that can be observed in whole body except from fingers, palms, and mucosa. (1) It is mostly located in trunk and can also be seen on face, scalp, arms, and legs. (2) Seborrheic keratosis is rarely located in the genital region. (3) Although the lesions are asymptomatic, they can cause to itching and bleeding. It can also cause bad appearance cosmetically. For this reason, a treatment can be necessary. (2) The reason for genital located SK has not been known. HPV has been blamed in etiology. In electron-microscopic studies, due to determining human papillomavirus (HPV) like particles in a little part of SK samples and encountering genital HPV types in some of SKs. (4) Unlike, in a study carried out by Serarslan et al., HPV DNA was not found in none of 12 SK samples in the paraffin-embedded blocks. (5) In a normal healthy human skin, HPV can be found as a part of microbiologic flora. (6) For this reason, determining HPV in skin tumor biopsies can only depend upon the contamination. Consequently, role of HPV on genital SK development has not recently been clarified exactly. Also clinical diagnosis of SK is hard. Genital region located seborrheic keratosis can be mistaken for condylomas. Indeed histopathologic diagnosis criteria of condyloma acuminata and SK reported in dermatology, dermatopathology and pathology textbooks show great similarities. (7)

Here we reported a rare genital located SK case that has been misdiagnosed as condyloma acuminata case. In our case, the diagnosis of SK was confirmed through the histopathology and dermoscopy.



Figure 1. Large, pigmented verrucous masses on groin and small pigmented verrucous papules on penis and mons pubis.

A 35-year-old man was presented with a large verrucous growth on the pubic area and penis of 10 years duration. The lesion started as a small pigmented verrucous papul on the pubic area, which slowly increased in size to become a large verrucous mass and in extent to involve the entire external genitalia. On physical examination, a large, pigmented few verrucous masses and small pigmented verrucous papulas were seen on the external genitalia involving both penis and mons pubis (Figure 1). We considered differential diagnosis of condyloma acuminata, Buschke Lowenstein, verrucous carsinom and giant SK. Dermoscopic examination was consistent with SK. The

histopathologic examination of a biopsy sample showed hyperkeratosis, acanthosis, and multiple horn cysts, which were also consistent with SK (Figure 2).

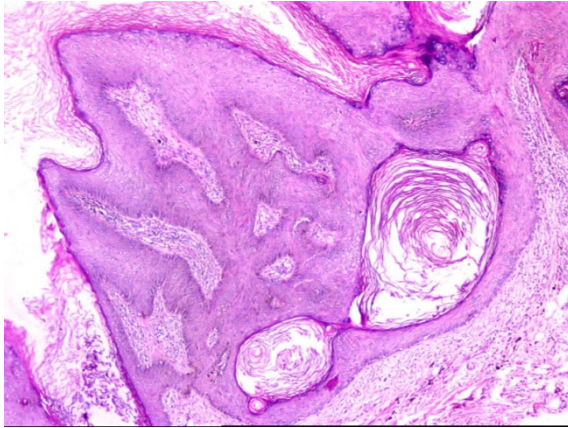


Figure 2. The acanthosis that include basaloid cell proliferation consisting of thick keratohyalin granules and a keratinized obturator structures drew attention on analysis of the sections (Hematoxylin-eosin stain; original magnification, $\times 400$).

HPV was determined on biopsy material through the PCR method. In performed HPV typing, HPV 6 and HPV 16, HPV 6 as the dominant, were determined. Due to the HPV positivity, 2 session 25% podophyllin was applied to the case. Degrowth occurred in lesions. Because there was no adequate response, the patient was directed to plastic and reconstructive surgery polyclinic for total excision.

References

1. Thakur JS, Thakur A, Chauhan C, Diwana VK, Chauhan DC. Giant pedunculated seborrheic keratosis of penis. *Indian J Dermatol* 2008; 53(1): 37-8.
2. Livaoglu M, Karacal N, Gücer H, Arvas L. Giant genital seborrheic keratosis. *Dermatol Surg* 2007; 33(11): 1357-8.
3. Tardío JC, Bancalari E, Moreno A, Martín-Fragueiro LM. Genital seborrheic keratoses are human papillomavirus-related lesions. A linear array genotyping test study. *APMIS* 2012; 120(6): 477-83.
4. Gushi A, Kanekura T, Kanzaki T, Eizuru Y. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis of immunopotential individuals. *J Dermatol Sci* 2003; 31(2): 143-9.
5. Serarslan G, Atik E, Otlu B, Bakariş S, Durmaz R. Expression of cell proliferation markers in benign, premalignant and malignant lesions and human papillomavirus isolation. *Turkderm* 2007; 41(2): 57-62.
6. Astori G, Lavergne D, Benton C, Höckmayr B, Egawa K, Garbe C, et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J Invest Dermatol* 1998; 110(5): 752-5.
7. Li J, Ackerman AB. 'Seborrheic keratoses' that contain human papillomavirus are condylomata acuminata. *Am J Dermatopathol* 1994; 16(4): 398-405.

Feokromositoma olgusunda anestezi deneyimimiz

Our experience in a case of pheocromocytoma

Abdullah Özdemir¹, Hızır Kazdal¹, Serap Baydur Şahin², Başar Erdivanlı¹, Ahmet Şen¹, Ahmet Fikret Yücel³

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Rize

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Rize

³ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Rize

Sayın Editör,

Feokromositoma, katekolamin salınımına bağlı olarak tansiyon ve nabız değişikliklerine neden olan ciddi bir patolojidir. Salgılanan katekolamine bağlı olarak feokromositoma cerrahisi sırasında bir takım güçlüklerle karşılaşılabilir. Tümör manipülasyonu ile salgılanan katekolamin düzeyinin yükselebildiği görülmüştür (1). Tümör genellikle sürrenal bezdeki kromafin hücrelerde tek taraflı bulunurken, nadir olarak bilateral yerleşimde gösterebilmektedir (2). Sürekli ya da paroksizmal hipertansiyon hastalığının en sık bulgusudur, ancak hastaların %5-15'inde kan basıncı normal olabilir (3). Bu mektupta feokromositomalı olguda peroperatif multidisipliner hazırlığın anestezi başarısını artıracağını vurgulamayı amaçladık.

46 yaşında erkek hastaya sağ sürrenal bezde 5 cm çapında adrenal kortikal karsinom ön tanısı ile operasyon planlandı. Normotansif olan ve takiplerinde hipertansiyon atağı olmayan hastanın preoperatif dönemde incelenen 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeyleri normaldi. Premedikasyon uygulanmadı. Operasyon masasında, kalp atım hızı, invazif ve noninvasif kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu ve idrar monitörizasyonu yapıldı. İnternal juguler ven kateterizasyonu yapıldı. Preoperatif kan basıncı 120/90 mmHg, kalp tepe atımı dakikada 88 ve periferik oksijen satürasyonu %99 idi. Anestezi induksiyonunda 0,03 mg/kg midazolam, 2 µcg/kg fentanil, 3 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandıktan sonra hastanın hızla nabız ve tansiyon değerleri yükseldi (160/dk, 240/180 mmHg). Ventriküler taşikardisi olan hastaya 1,5 mg/kg lidokain, 300 µcg nitrogliserin, 5 mg metoprolol verilerek tansiyon ve nabız değerleri normale düşürüldü. Operasyon baş-

lanmadan hasta uyandırılıp yoğun bakım ünitesine alındı. Kardiyoloji ve endokrinoloji ile konsülte edildi, antihipertansif tedavi başlandı. Bir ay boyunca oral fenoksibenzamin tedavisiyle preoperatif hazırlığı yapılan hasta tekrar ameliyata alındı. İndüksiyonda 0,03 mg/kg midazolam, 2 µcg/kg fentanil, 3 mg/kg propofol ve 0,5 mg/kg sisatrakuryum kullanıldı. Anestezi idamesinde 1-2 MAC sevofloran, %50 oksijen, %50 hava ve 0,25-0,4 µcg/kg/dk remifentanil infüzyonu uygulandı. Laparoskopik cerrahi esnasında sürrenal kitlenin kapsülüne dokunulduğunda kan basıncı 240/120 mmHg, kalp tepe atımı dakikada 152 olması üzerine esmolol HCl ve nitrogliserin ile müdahale edilip normal değerlere düşmesi sağlandı. Venöz klemleme sonrasında sistolik kan basıncı 80-85 mmHg seviyelerinde seyretti. İlave kolloid replasmanı yapılarak sistolik kan basıncı 100-110 mmHg değerlerine çıkarıldı. Operasyon 105 dakika sürdü ve hasta ekstübe edilip yoğun bakım ünitesine alındı. Patoloji sonucu feokromositoma ile uyumlu olan hasta bir gün sonra servise alındı, altıncı gün taburcu edildi.

Anestezi yönetimi feokromositomalı hastalarda oldukça zor bir durumdur. Perioperatif süreçte hastalarda ciddi hipertansif ataklar ve disritmiler gibi kardiyak komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonları önlemek için selektif alfa ve beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, magnezyum sulfat gibi antihipertansif ajanlar kombine yada ayrı ayrı kullanılabilir (4).

Feokromositoma cerrahisinde preoperatif dönemde alfa blokörlerin kullanımı ile mortalite riski azalmaktadır (5). Bizim olgumuz ikinci kez operasyona alındığında, preoperatif dönemde yaklaşık bir ay boyunca alfa blokörler



ile tedavi edildi. İntraoperatif hipertansif atak sırasında nitrogliserin ve esmelol ile kısa sürede hastanın stabil hale gelmesinde bu hazırlık döneminin katkısı olduğu kanaatindeyiz. Dirençli ve uzun süren hipertansif ataklarda farklı ajanlar kullanılabilirken günümüzde akut hipertansif ataklar sırasında kısa etkili bir kalsiyum kanal blokörü olan clevidipine butirat da kullanılmaktadır (6).

Rameşenko ve ark. (7) cerrahi olarak tedavi edilen, katekolamin salgılayan tümürlü 126 hastanın 2'sinde hormonal olarak inaktif olduğunu ve sessiz feokromositomalı vakaların preoperatif teşhisinin zor olabileceğini rapor etmişlerdir. Bizim hastamız da ilk operasyonundan önce yapılan tetkiklerde endokrinoloji tarafından nonfonksiyonel adrenal kitle olarak değerlendirildi. Bu nedenle preoperatif dönemde alfa blokör tedavisi önerilmedi.

Hastalarda ağrılı uyarılar (anestezi induksiyonu, entübasyon, cilt insizyonu), D2 (dopamin-2) ve beta reseptör antagonistleri, yüksek katekolamin deşarjı riski taşırlar. MAO (Monoamino oksidaz) inhibitörleri, sempatomimetikler ve glukokortikoidlerin zaman zaman katekolamin deşarjı yaptıkları da bilinmektedir. Ayrıca cerrahi esnasında tümör manipülasyonu ile de ataklar yaşanamaktadır (8).

İlk operasyonda induksiyon sırasında hipertansiyon ve ventriküler taşikardi ile karşılaştık ve bunun rokuronyumun taşikardik etkisi ile tetiklendiğini düşündük. İkinci operasyonda ise sürrenal bezin manipülasyonu sonucu hipertansif atak meydana geldi. Fakat preoperatif fenoksibenzamin tedavisi nedeniyle intraoperatif dönemde komplikasyon yaşanmadı.

İntraoperatif manüplasyonlar ve ağrı gibi katekolamin salınımına neden olan uyarıları yok etmek için remifentanil infüzyonu ile anestezi derinliği sağladık. Fakat anestezi derinliği sağlanmasına rağmen intraoperatif tümör manipülasyonu esnasında hipertansiyon ve taşikardi atağı görüldü. İntraoperatif dönemde hipertansif atağa hızlı müdahale etmek, tümör rezeksiyonu sonrası hızlı sıvı

replasmanı yapabilmek, ani tansiyon ve ritim değişikliklerinin yakın takibi için intraarteriyel monitörizasyon ve santral venöz kateterizasyon uygulandı.

Feokromositomalı hastalar preoperatif dönemde kardiyoloji, endokrinoloji ve anestezi ile koordineli olarak hazırlanmalıdır. Feokromositomada preoperatif değerlendirme ve multidisipliner hazırlığın hayatta kalmayı artıracacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Isık A, Taydas E, Ulukaya S, Balcioglu T, Aydın U, Kılıç M. Additive effect of propofol for attenuation of hypertension in a patient with undiagnosed pheochromocytoma. *Eur J Anaesth* 2007;24:561-2.
2. Avilla NA, Doppman JL, Walther MM, Keiser HR. Synchronous multicentric extraadrenal pheochromocytoma; implications for management. *Clin Radiol* 1999; 54: 772-80.
3. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002 Jan-Feb;4(1):62-72.
4. Bajwa SS, Bajwa SK. Implications and considerations during pheochromocytoma resection: A challenge to the anesthesiologist. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15: 337-44.
5. López SC, Fernández DE, Creagh O. Anesthetic management of a patient undergoing surgery for bilateral pheochromocytoma: a case report. *Bol Asoc Med P R*. 2010 Apr-Jun;102(2):31-2.
6. Awad AS, Goldberg ME. Role of clevidipine butyrate in the treatment of acute hypertension in the critical care setting: A review. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6: 457-64.
7. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Pashchenko OV. Silent Pheochromocytomas. *Vestn Khir Im II Grek* 2004;163(3):22-7
8. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. 2007;30(11):1031-62.



Giant Coronary Artery and Slow Flow Phenomenon in Young Patient with Acute Coronary Syndrome

Akut koroner sendrom geçiren genç hastada dev koroner arter ve yavaş akım fenomeni

Sabri Onur Çağlar¹, Fatma Erdem², Selim Suzi Ayhan², Mehmet Yazıcı²

¹ Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Bolu

A 32-year-old man, with no known coronary risk factors and no history of smoking or recreational drug use presented our emergency department with the complaint of chest pain in an unstable manner. His physical examination was unremarkable; his blood pressure was 125/80, his pulse rate was 82 beats/min and his electrocardiogram (EKG) demonstrated no speciality. But cardiac enzyme results were suggestive of myocardial damage (a creatinine phosphokinase level of 1126 U/L, a CPK-MB fraction of 106 ng/mL, and a troponin-I of 22,4 ng/mL). The patient was taken emergently to the coronary angiography laboratory, where he was found to have diffuse ectasia of the left anterior descending coronary artery (LAD) (Figure 1 A-F). Right coronary artery (RCA) (Figure 2 A-F) was also diffusely ectatic. The phenomenon of coronary slow flow (CSFP) as observed during coronary angiography is characterized by delayed opacification of the distal coronary segments in the absence of epicardial coronary disease.

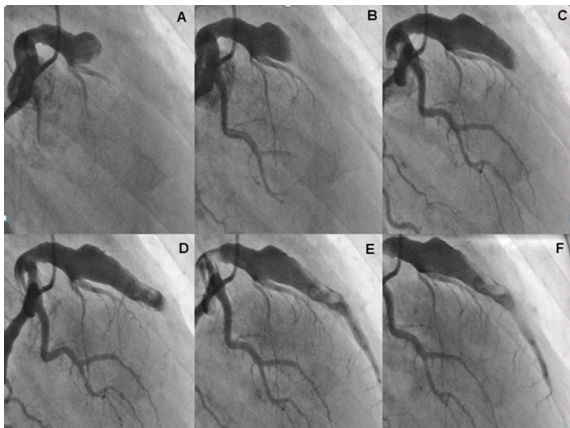


Figure 1 A-F. Selective left coronary angiogram demonstrating ectasia and slow flow phenomenon.

Coronary artery ectasia have been defined as a dilatation in a coronary artery segment to more than 1.5 times the diameter of adjacent normal coronary segments (1). CSFP during coronary angiography is characterized by the delayed passage of contrast in the absence of obstructive epicardial coronary disease. More hypotheses of its mechanism including early phase atherosclerosis, microvessel dysfunction, disproportion between vasoconstrictor and vasodilatory factors, and platelet function disorder were suggested (2).

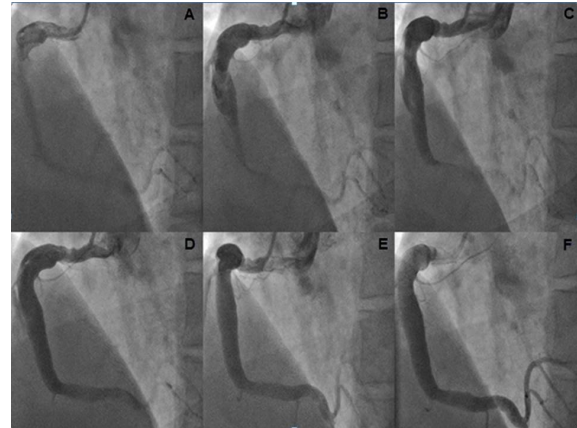


Figure 2 A-F. The right coronary angiogram shows ectasia and slow flow phenomenon.

References

1. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia: its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54: 392-5.
2. Li JJ, Xu B, Li ZC, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Med hypotheses* 2006; 66: 504-8.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Anestezi

Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Anesthesia

Çağla Bali, Şule Akın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD, Adana

Özet

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili bir solunum hastalığıdır. Prevalansı genel populasyonda %2-25 arasındadır. Horlama, apne periyotları, fragmente uyku ve gündüz uykulu olma hali en sık semptomlarıdır. Obstrüktif uyku apne sendromunun; metabolik problemler, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve serebrovasküler olaylara neden olarak mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Anestezik ilaçların üst havayolunda neden olduğu kollaps bu hastaları anestezide duyarlı hale getirmektedir. Günümüzde anestezi uzmanları elektif cerrahi geçirmek üzere tanısı konmamış birçok hastayla karşılaşabilmektedir. Bu hastaların anestezi uzmanları tarafından tanınarak gerekli önlemlerin alınması, perioperatif komplikasyon oranını ve mortaliteyi önemli oranda azaltacaktır. Bu derlemede, obstrüktif uyku apne sendromu olan hastaların tanınması ve anestezi yönetiminde dikkat edilmesi gereken noktaları vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi, anestezi, perioperatif komplikasyon.

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome is a sleep related breathing disorder. Its prevalence is % 2-25 in general population. Snoring, apnea periods, fragmented sleep and daytime sleepiness are the most common symptoms. It is demonstrated that obstructive sleep apnea syndrome increases the mortality by causing metabolic problems, hypertension, congestive heart failure and cerebrovascular events. Collapse in the upper airway that is contributed by anesthetic drugs makes these patients more sensitive to anesthesia. Today, anesthesiologists may encounter many undiagnosed patients for elective surgeries. Recognition of these patients by the anesthesiologists and taking appropriate measures will decrease perioperative complication rates and mortality substantially. In this review, we aimed to emphasize the diagnosis of obstructive sleep apnea patients and topics to be considered in anesthesia management.

Keywords: Obstructive sleep apnea, anesthesia, perioperative complication.

Giriş

Tanım ve Fizyopatoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst havayolunda kas tonusunun azalması veya anatomik faktörlere bağlı olarak tam veya parsiyel obstrüksiyon oluşması ile karakterize buna bağlı olarak horlama ve hipoksik dönemlerin görüldüğü klinik bir sendromdur (1-3). Bu sendrom, havayolu açıklığını yeniden sağlamak üzere hastanın sık sık uyanmasına ve sonuçta fragmente uyku nedeniyle gün içi yorgunluk, motorlu taşıt kazaları, iş performansında azalma, çocuklarda ise agresif davranışlar ve dikkat dağınıklığıyla okul başarısının düşmesine neden olabilmektedir (3,4). Havayolu açıklığındaki bu kesintiler sırasında ise episodik oksijen desatürasyonu ve hiperkarbi oluşmakta ve bu durum kardiyovasküler, metabolik ve serebrovasküler sorunlara yol açabilmektedir (2,5-8).

Dar ve yumuşak yapılı üst havayolu, OUAS'nun fizyopatolojik temelini oluşturur. Obesite gibi

önemli risk faktörleri ile doğumsal veya edinsel bazı durumlar da OUAS gelişimine katkıda bulunabilir (Tablo 1-2). Genellikle üst havayolundaki bu yapısal bozukluk, uyanıklık sırasında sorun oluşturmaz. Özellikle supin pozisyonda uyku ile kas tonusunun da kaybolması sonucu, üst hava yolu kollapsı artar. Bu yapısal değişiklik sonucu türbülant hava akımının yumuşak dokuda oluşturduğu vibrasyon horlamaya neden olur. Havayolundaki obstrüksiyon, hastanın uyanması ve kas tonusunun düzelmesine kadar devam eder (9,10).

Tablo 1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda risk faktörleri.

Obezite
İrk/genetik
İleri yaş
Alkol
Erkek cinsiyet
Sedatif ve anestezik ilaç kullanımı
Sigara alışkanlığı



Tablo 2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun eşlik ettiği muhtemel durumlar

• Nazal obstrüksiyon (Septum deviasyonu)
• Faringeal obstrüksiyon (Tonsil ve adenoid hipertrofisi)
• Larengeal obstrüksiyon (laringomalazi)
• Kranio fasial anormallikler (Down sendromu, akondroplazi, akromegali)
• Endokrin ve Metabolik hastalıklar (cushing, hipotroidi)
• Nöromusküler hastalıklar (serebral palsy, musküler distrofi)
• Depo hastalıkları (mukopolisakkaridozlar)

Tanı ve tedavi

Uyku apnesi tanısının konulmasında altın standart, gece boyunca polisomnografi (PSG) ile apnenin varlığı, tipi ve ciddiyetinin saptanmasıdır (9,11). Elektroensefalogram (EEG), elektro-okülogram ve submental elektromiyogram (EMG) kayıtları ile uykunun evrelendirilmesi sağlanır. Solunum ise oronazal akım, solunum eforu (indüktans veya impedans pnömografi ile torakoabdominal hareketin izlenmesi ve/veya diyafragmatik EMG) ve pulse oksimetre ile monitörize edilir. Ek olarak vücut pozisyonu, ses ve elektrokardiyogram monitörizasyonu da uygulanmaktadır. Tespit edilen uyku problemlerinin sayısı, süreleri ve desatürasyonun düzeyi gibi parametreler üzerinden skorlanarak tanı konulur (9). Saatteki apne ve hipopne sayısı apne hipopne indeksi (AHI) olarak tanımlanır. AHI<5 olanlar normal, AHI>5 olanlar OUAS olarak kabul edilir. OUAS grubu da hafif (AHI 5-15), orta (AHI 15-30), şiddetli (AHI>30) OUAS olarak 3'e ayrılır (9).

Hafif vakalarda kilo verme, sigara ve alkol alışkanlığından vazgeçme, sedatif ilaçlardan kaçınma gibi konservatif önlemler başarılı olabilir (12-14). Mandibulanın repozisyonu ve faringeal boyutların arttırılmasına yönelik oral cihazlar kullanılması da giderek daha sık uygulanan tedavi yöntemleri arasındadır (15,16). Daha ciddi vakalarda havayoluna pozitif basınç uygulaması [PAP; CPAP (sürekli

pozitif havayolu basıncı), BIPAP (iki seviyeli pozitif havayolu basıncı)], üst hava yollarının kollapsını önlemek için sıklıkla kullanılmaktadır (17-20).

Farinkteki obstrüksiyon oluşturan lezyonların ve çocuklarda tonsillerin ve adenoidin çıkarılması da OUAS tedavisinde önemli bir basamağı oluşturur (21). Palatal cerrahi de potansiyel bir tedavi seçeneği olarak OUAS'nden çok horlamanın tedavisinde yer bulan bir seçenektir (9).

Tablo-3. Uyku apnesinin potansiyel sonuçları (9)

Nöropsikolojik	Uykulu olma hali, hafıza ve bilişsel kapasitede bozulma, kaza riskinde artış, anksiyete ve depresyon, kronik baş ağrısı, intrakraniyal hipertansiyon
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, ritm bozuklukları, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, sol kalp yetersizliği
Pulmoner	Hipoksemi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği
Endokrin	Büyüme hormonu ve testosteron seviyelerinde azalma, diabetik dengersizlik
Gastrointestinal	Gastro özofageal reflü

Tablo-4. OUAS olan hastalarda STOP-Bang skorlama sistemi (32).

STOP - Bang sorgulaması	
1. Horlama (Snore): Yüksek sesle horluyor musunuz (kapı kapalı iken yan odadan duyulacak kadar)	
Evet	Hayır
2. Yorgunluk (Tiredness): Gün içinde kendinizi yorgun, bitkin veya uykulu hissettiğiniz oluyor mu?	
Evet	Hayır
3. Gözlem (Observed Apnea): Uykunuzda solunumunuzun durduğuna tanık olan birisi var mı?	
Evet	Hayır
4. Kan basıncı (Blood Pressure): Kan basıncı yüksekliğiniz / tedaviniz var mı?	
Evet	Hayır
5. Vücut kitle indeksi(Body Mass Index): 35 kg/m ² 'nin üzerinde mi?	
Evet	Hayır
6. Yaş(Age): Yaşınız 50'den daha fazla mı?	
Evet	Hayır
7. Boyun çevresi (Neck Circumference): Boyun çevreniz 50 cm'den daha fazla mı?	
Evet	Hayır
8. Cinsiyet (Gender): Erkek cinsiyet?	
Evet	Hayır

*Yüksek OUAS riski: 3 veya daha fazla soruya "Evet" yanıtı verilmesi

*Düşük OUAS riski: 3'den daha az soruya "Evet" yanıtı verilmesi

OUAS ve Anestezi

OUAS hastaları OUAS'a neden olabilecek sebepleri ortadan kaldırmaya yönelik cerrahiler dışında tanılarını konulmadan birçok cerrahi operasyona alınabilirler.

Cerrahi esnasında kullanılan sedatifler, anestezipler ve opioidler faringeal kollapsı artırır, ventilatuar dürtüyü baskılar ve uyanıklık yanıtını bozar (1,9). Bununla beraber zaten dar ve kollapsa meyilli üst havayolu, supin pozisyon, hastalar da fragmante uykuya bağlı uyku deprivasyonu, hastaların PAP tedavisine uyumsuzluğu ve özellikle postoperatif 3-5.günler de ortaya çıkan "REM uyku reboundu" denilen REM uykusunun derinleşmesine bağlı solunumsal ve kardiyovasküler olaylarda görülen artış nedeniyle uyku apnesi olan hastalarda

perioperatif komplikasyon riski yüksektir (1,22,23). Ayrıca OUAS'nun şiddeti, uygulanacak cerrahi prosedürün invazifliği ve postoperatif opioid ihtiyacı da perioperatif riski artırır (2). Özellikle abdominal, vasküler ve torasik cerrahilerde bu risk daha yüksektir (1). Perioperatif komplikasyonlar arasında hipoksemi, pnömoni, intübasyon güçlüğü, miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, atelektazi, kardiyak aritmiler ve planlanmamış yoğun bakıma kabul yer almaktadır (22,24-26). Uyku apnesi olan hastaların çoğu tanı konulmadan ameliyata geldiklerinden bu risk beklenenden daha da yüksek olmaktadır. Bu nedenle bu hastaların ayırt edilmesi, uygun tanı ve tedavi yöntemleri ile ameliyata hazırlanması, intraoperatif dönemde ve postoperatif bakım sürecinde dikkat edilecek noktaların önceden planlanması perioperatif riski önemli oranda azaltacaktır (1,2).

Preoperatif Değerlendirme

OUAS hastalarında perioperatif havayolu açıklığının sağlanmasını güçleştirebilecek havayolu karakteristikleri ile karşılaşılması mümkündür. Fizik muayene; mallampati skoru, tonsil çapı ve dil volümünün değerlendirilmesini de içermelidir (2). Hastanın önceki medikal kayıtları ve anestezi öyküleri, havayolu açıklığının sağlanmasında güçlük olup olmadığı sorgulanmalıdır (2). Buna ek olarak yüksek vücut kitle indeksi (>35 kg/m²) ve boyun çevresi kalınlığında artış da (erkeklerde>45 cm, kadınlarda>40 cm) fizik muayene de saptanabilir. Bariyatrik cerrahi için değerlendirilen hastalarda OUAS prevalansının %70 gibi yüksek bir oranda olması nedeniyle rutin olarak PSG uygulanmasını öneren çalışmalar mevcuttur (27,28). Hipertansiyon, diyabetes mellitus, aritmiler, kalp yetmezliği ve serebrovasküler sorunlar eşlik edebilir (Tablo 3). Çocuk hastaların değerlendirilmesinde Down sendromu, kraniyofasiyal anormallikler, musküler distrofi ve mukopolisakkaridozların OUAS'a neden olabileceği akılda tutulmalıdır (Tablo 2).

Tablo-5. OUAS hastalarında perioperatif riskin belirlenmesi (2)

	Puan
A. Uyku apnesinin ciddiyeti (uyku laboratuvarı çalışması sonucu, ya da klinik göstergelere göre karar verilen)	
Yok	0
Hafif OUAS	1
Orta OUAS	2
Ciddi OUAS	3
B. Cerrahi ve anestezinin invazifliği	
Lokal anestezi veya periferik blok altında sedasyon uygulanmadan yüzeysel cerrahi:	0
Orta derece sedasyon veya genel anestezi altında yüzeysel cerrahi:	1
Spinal/epidural anestezi (hafif/orta derece sedasyon) altında periferik cerrahi :	1
Genel anestezi altında periferik cerrahi:	2
Orta derece sedasyon altında havayolu cerrahisi	2
Genel anestezi altında majör cerrahi:	3
Genel anestezi altında havayolu cerrahisi:	3
C. Postoperatif opioid gereksinimi	
Opioid gereksinimi yok:	0
Düşük doz oral opioid:	1
Yüksek doz oral opioid, parenteral veya nöroaksiyel opioid:	3

**Perioperatif riskin değerlendirilmesi: A kategorisinden alınan puanla, B veya C kategorisinden alınan puanlardan yüksek olanının toplanması ile yapılır. Cerrahi öncesinde CPAP veya NIPPV kullanan hastalar ile istirahatte arteriyel karbon dioksit basıncı 50 mmHg'nın üzerinde olan hastalara 1 puan daha ilave edilebilir. 4'ün üzerinde puan alan hastalarda perioperatif riskin arttığından, 5 veya 6 puan alan hastalarda ise riskin anlamlı ölçüde arttığından bahsedilebilir.*

Preoperatif değerlendirme esnasında OUAS olabileceği düşünülen hastalara pratik (STOP, STOP-Bang, Berlin) anketler uygulanabilir (29,30). Bunlardan STOP-Bang anketi (Tablo 4) kolay uygulanabilen 8 adet soru ile OUAS'nu tespit etmede yüksek duyarlılığı olan bir ankettir (1). Anketlerin sonucuna göre yüksek riskli hasta grubu (≥ 2 STOP; ≥ 3 STOP-Bang) major elektif bir cerrahi geçirecekse ve önemli komorbiditeler (aritmler, kalp yetmezliği,

metabolik sendrom, serebrovasküler sorunlar, VKİ > 35) eşlik ediyorsa anestezi ve cerrahin ortak kararı ile operasyon ertelenip ve uyku ile ilgili hekime konsulte edilerek tanıda altın standard olan uyku çalışmalarına yönlendirilmeli ve PAP tedavisinde içerebilecek bir tedavi planı yapılmalıdır (2,9,31).

Bunun mümkün olmadığı durumlarda veya acil şartlar da ise hasta OUAS olarak kabul edilip gelişebilecek komplikasyonları azaltacak, perioperatif süreçte dikkat edilmesi gereken noktaları esas alacak bir protokol uygulanmalıdır (9). Bu noktada Amerikan Anesteziologlar Derneğinin (ASA) Obstrüktif Uyku Apne Sendromu olan hastaların perioperatif yönetimi ile ilgili kılavuzu yol gösterici olabilir (2). Anketlerin sonucuna göre düşük risk grubu hastalarda (≤ 2 STOP; ≤ 3 STOP-Bang) ileri tetkik veya özel bir anestezi yönetimine gerek yoktur (31).

OUAS tanısı olan hastalar değerlendirilirken; öykü ve PSG'ye göre değerlendirme yapılmalıdır. Hafif OUAS (AHI 5-15), Oksimetri ≥ 94 %, oda havası) olan hastalar da özel bir yönetime gerek yoktur (31). Ciddi OUAS tanısı olanlarda, CPAP kullanımının perioperatif komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (2,24). Bu nedenle orta ve şiddetli OUAS (AHI >15, Oksimetri < 94 %, oda havası) olup, OUAS durumunda değişiklik olmayan, PAP tedavisi alan hastaların preoperatif dönemde mutlaka tedavisine devam etmesi sağlanmalıdır. Cihazı olan hastaların operasyon günü cihazla birlikte gelmesi sağlanmalı ve kullanımı öğrenilmelidir. Perioperatif süreç yönetimin de ise gerekli noktalara özen gösterilmelidir (31). Ancak OUAS semptomlarında artış, PAP tedavisine uyumsuzluk, takipsiz hastalar, yakın zaman da uyku apnesine yönelik cerrahi geçiren hastalar gibi OUAS durumunda değişiklik olanlar konuyla ilgili hekime konsulte edilmeli, gerekirse yeniden PSG yapılarak ihtiyacı olan hastaların mutlaka PAP tedavisine başlaması sağlanmalıdır (31).

OUAS olduğu bilinen hastalar da operasyon öncesi mutlaka perioperatif risk belirlenmelidir. Perioperatif riskin belirlenmesinde Tablo 5'deki bir skorlama sistemi kullanılabilir. Bu tip skorlama sistemlerinin sadece bir kılavuz

olduğu, her hastada riskin klinik deneyimin de katkısı ile ayrı değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Perioperatif risk taşıdığı belirlenen hastalarda operasyonun gününbirlik veya yatarak yapılma seçeneği de operasyon gününden önce kararlaştırılmalıdır. Bu karar verilirken OUAS'nun şiddeti, anatomik-fizyolojik anormalliklerin ve komorbiditelerin varlığı, planlanan cerrahi ve anestezinin tipi, hastanın yaşı, postoperatif opioid ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır (2). Preoperatif değerlendirmenin sonunda hasta ve yakınları, hastanın mevcut durumunun neden olabileceği sorunlar ile ilgili olarak detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

Premedikasyon

Bu hastalarda sedatif premedikasyon tartışmalıdır (32). Yapılacaksa oksijen satürasyonunun sürekli izlenmesi ve hastanın gözlenmesi uygun olur. Bu hastalar için sürekli gözlem olanağının olmadığı preoperatif alanlar uygun değildir. Artmış gastroözafagial reflü riski nedeniyle aspirasyon profilaksisi ve sekresyon azaltılmasına yönelik premedikasyon da önerenler bulunmaktadır (32).

İntraoperatif Yönetim

OUAS nedeniyle perioperatif risk taşıyan hastaların intraoperatif yönetiminde dikkat edilecek noktalar havayolu yönetimi, uygun anestezi tekniği ve ilaçların seçimidir. Artmış cerrahi stres ve uzamış cerrahi sürenin komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir (1). Bilinen ya da kuşku edilen OUAS hastalarında havayolu sağlanmasında güçlük yaşanabileceği için, ASA'nın "Zor Havayolu Yönetimi Kılavuzu"na göre plan yapılmalıdır (2,33). İntübasyon öncesinde mutlaka preoksijenasyon uygulanmalıdır (31). Maske ile ventilasyon sağlanmasında güçlük yaşanabilir. Hatta bazen OUAS'nu düşündürecek ilk bulgu da maske ile ventilasyonda güçlük yaşanması olabilir (34). Bu hastalarda güç intübasyon olasılığı, normal hastalara kıyasla 8 kat daha yüksektir (31,35). Bu nedenle, intübasyon planlanmıyorsa bile, operasyonun herhangi bir aşamasında intübasyona ve zor havayolu yönetimine cevap verebilecekmiş gibi hazırlanmalıdır.

OUAS olan hastalar da farklı anestezi tekniklerinin etkilerini karşılaştıran yeterince çalışma olmamasına karşın cerrahi uygulanacak bölgeye göre, lokal anestezi, periferik sinir blokları ve santral blokların genel anesteziye tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (2). İntraabdominal girişimler içinde santral blokların genel anesteziye tercih edilmesi, genel anestezi uygulanacaksa rejyonel tekniklerle kombine edilmesi önerilmektedir (2). Yüzeysel girişimler, lokal anestezi veya periferik sinir blokları ile yapılabilir (2). Sedasyon altında yapılabilecek girişimlerde ise havayolu açıklığının garanti altına alındığı genel anestezi uygulaması daha güvenli gibi görünmekle birlikte havayolu sağlamadan sadece sedasyon tercih ediliyorsa solunum sürekli olarak kapnograf ile monitörize edilmelidir (2).

Bu hastalar; sedatif, opioid ve inhalasyon anesteziplerinin solunum ve havayolu üzerindeki depresan etkilerine daha hassastırlar. Bu nedenle intraoperatif medikasyonların seçiminde postoperatif solunumsal etkileri de dikkate alınmalıdır. Uzun etkili ilaçlar ile yüksek dozlardan kaçınılması uygun olacaktır (31). Propofol ve remifentanil gibi kısa etkili ilaçlar tercih edilebilir (31,36). Dexmedetomidin, düşük solunum depresyonu riski ve sağladığı hemodinamik stabilite nedeniyle noninvazif cerrahilerde uygun bir seçenektir (37,38).

Perioperatif risk taşıyan OUAS hastaları medikal veya cerrahi bir kontrendikasyon olmadığı sürece, operasyon bitiminde tamamen uyandıktan sonra ekstübe edilmelidirler. Ekstübasyon öncesinde nöromusküler bloğun tamamen sonlandırıldığından emin olunması da önemlidir (2,21,31). Hem ekstübasyon aşamasında hem de derlenme odasında bu hastaların yarı oturur veya lateral pozisyonda olmaları önerilmektedir (1,2,31).

Postoperatif Yönetim

OUAS olan hastaların postoperatif yönetiminde analjezi, oksijenasyon, pozisyon ve monitörizasyon kritik önem taşır. Derlenme



odası ekibi hastanın klinik durumu hakkında bilgilendirilmeli, hastalar hipoksi ve solunumsal problemler yönünden yakından izlenmelidir (1). Respiratuar depresyon yönünden risk faktörleri arasında sistemik ve nöroaksiyel opioid kullanımı, sedatif uygulaması, cerrahi işlemin yeri, invazifliği ve uyku apnesinin ciddiyeti yer alır (2). Operasyondan sonraki 3. ve 4. günlerde rebound REM uykusuna bağlı olarak uykunun derinleşeceği ve solunum depresyonunun bu günlerde artış gösterebileceği hatırd tutulmalıdır (39).

Analjezi. Bu hastalar, opioidlerin depresan etkilerine çok duyarlı olduklarından opioid dozu azaltılmalıdır ve uzun etkili opioid kullanımından kaçınılmalıdır (1,2,21). Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle opioid kullanılacaksa sürekli infüzyondan kaçınılmalıdır (2). Opioidlerin eklenmediği rejyonel analjezi teknikleri ile nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, asetaminofen, tramadol, ketamin, gabapentin, deksmedetomidin ve dexametazonun kullanıldığı multimodal analjezik teknikler sistemik opioid kullanımına tercih edilmelidir (2,40-44).

Oksijenasyon. Bu hastalarda erken postoperatif dönemde oksijen uygulamasının etkilerini değerlendiren yeterli çalışma bulunmama ile beraber ekstübasyon sonrasında oksijen saturasyonunu kabul edilebilir sınırlarda tutmaya yetecek kadar oksijen uygulaması önerilmektedir (1,2). Hastalar oda havasını solurken oksijen saturasyonlarını operasyon öncesindeki düzeyde tutmayı başarabildiklerinde de oksijen uygulaması sonlandırılmalıdır (2). Oksijen uygulamasının özellikle deneyimsiz derlenme odası personeli varlığında, obstrüktif atakların neden olabileceği karbondioksit retansiyonunu maskeleyebileceği akılda tutulmalıdır (9). Preoperatif dönemde CPAP kullanan hastalarda ekstübasyon sonrasında uygun olur olmaz CPAP uygulaması başlatılmalıdır (1,2,9,21).

Pozisyon. Yeterli literatür desteği olmamasına rağmen bu hastalar postoperatif derlenme odasında supin pozisyonda tutulmamalı, lateral ya da yarı oturur pozisyonda izlenmelidirler (1,2).

Monitörizasyon. Derlenme odasında hastayı takip eden hemşirenin OUAS hakkında bilgilendirilmesi, havayolu obstrüksiyonunu süratle tanıyıp ilk müdahaleyi yapabilecek kadar donanımlı olmasına dikkat edilmesi önemlidir. Sürekli pals oksimetre takibi ve kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. Derlenme odasından sonra hastanın monitorizasyon ihtiyacının değerlendirilmesinde ASA'nın önerdiği perioperatif riskin belirlendiği skorlama sistemi (Tablo 5) yol gösterici olabilir (2,31). Hastanın anesteziistin kararı da önemli olmakla beraber derlenme odasında solunumsal problemler (30 dakikalık bir takip süresi boyunca 3 kez oksijen desaturasyonu < % 90 veya bradipne < 8 soluk/dk ve 1 kez apne > 10 sn) yaşanma sıklığı da monitorizasyon ihtiyacı açısından iyi bir göstergedir (31). Ciddi OUAS olan, ağrı ve sedasyonu devam eden veya derlenme odasında tekrarlayan solunumsal problemler yaşayan hastalar monitorizasyon olanaklarının olduğu alanlara transfer edilerek CPAP uygulaması en kısa sürede başlatılmalıdır (31). CPAP kullanımı esnasında maske kaçağı, ağız-burun kuruluğu, basınç intoleransı gibi sorunlar olabilir. Tedaviye toleransı arttırmak için ısıtıcı-nemlendirici kullanımı, uygulanacak basıncın titrasyonu, basınç rampası kullanımı (uygun basıncın bulunabilmesi için en düşük basınçla başlamak) gibi durumlar da ilgili uzman hekimin görüşü mutlaka alınmalıdır. Minör cerrahi geçirip opioid ihtiyacı olmayan veya derlenme odasında solunumsal problem yaşamayan hastalar eve taburcu olabilir (2,10). Ancak bu hastalar normal hastalara kıyasla ortalama 3 saat daha fazla gözlenmelidir (2). Ciddi opioid gereksinimi olan, laparoskopik cerrahi, üst abdomen cerrahisi, havayolu cerrahisi, tedavi edilmemiş şiddetli OUAS, perioperatif riski yüksek hastalar (> 5) ile tekrarlayan solunumsal olaylar yaşayan hastalar mutlaka yatırılarak izlenmelidir (2,45-47). Ayrıca hastaların yaşı ve ek hastalıkların varlığında taburculuk kararı verilirken gözönünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

OUAS sıklığı genel popülasyonda % 2-25 gibi sık bir orandadır. Günümüzde obesitenin de her geçen gün artmasıyla ile prevalansı giderek



yükselmektedir. Ancak obesite dışında anatomik bozukluklar, edinsel ve konjenital bir çok hastalığa eşlik edebilmektedir. Tanısı konulmadan cerrahi için değerlendirilen hastaların anesteziyologlar tarafından tanınması, alınacak önlemlerle perioperatif mortaliteyi azaltması dışında mümkün olan hastalarda ileri tetkiklere yönlendirme ve OUAS tedavisinin düzenlenmesi açısından da son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 199-207.
2. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Coté CJ, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2006; 104: 1081-93; quiz 1117.
3. Rosen CL. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children: diagnostic challenges. *Sleep* 1996; 19: S274-S277.
4. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 573-581.
5. Sharma B, Owens R, Malhotra A. Sleep in congestive heart failure. *Med Clin North Am* 2010; 94: 447-464.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
7. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496-506.
8. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034-2041.
9. Loadsman JA, Hillman DR. Anaesthesia and sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2001; 86: 254-266.
10. Porhomayon J, Leissner KB, El-Solh AA, Nader ND. Strategies in postoperative analgesia in the obese obstructive sleep apnea patient. *Clin J Pain* 2013; 29: 998-1005.
11. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
12. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and

obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010; 137: 711-719.

13. Ulualp SO. Snoring and obstructive sleep apnea. *Med Clin North Am* 2010; 94: 1047-1055.
14. Moos DD, Prasch M, Cantral DE, Huls B, Cuddeford JD. Are patients with obstructive sleep apnea syndrome appropriate candidates for the ambulatory surgical center? *AANA J* 2005; 73: 197-205.
15. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1995; 18: 511-513.
16. O'Sullivan RA, Hillman DR, Mateljan R, Pantin C, Finucane KE. Mandibular advancement splint: an appliance to treat snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 194-198.
17. Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 68-79.
18. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.
19. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clinic proceedings* 2011; 86: 549-54; quiz 554.
20. Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loredó JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34: 121-126.
21. Patino M, McAuliffe J, Francis L, Mohamed M. Obstructive sleep apnea syndrome: anesthetic concerns. *Int Anesthesiol Clin* 2012; 50: 41-53.
22. Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141: 436-441.
23. Diffey PD, Beach MM, Cuellar NG. Caring for the patient with obstructive sleep apnea: implications for health care providers in postanesthesia care. *J Perianesth Nurs* 2012; 27: 329-340.
24. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clinic proceedings* 2001; 76: 897-905.
25. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth* 2009; 56: 819-828.
26. Hwang D, Shakir N, Limann B, Sison C, Kalra S, Shulman L, et al. Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest* 2008; 133: 1128-1134.



27. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 676-683.
28. O'Keeffe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 23-26.
29. Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 1020-1024.
30. Chung F, Ward B, Ho J, Yuan H, Kayumov L, Shapiro C, et al. Preoperative identification of sleep apnea risk in elective surgical patients, using the Berlin questionnaire. *J Clin Anesth* 2007; 19: 130-134.
31. Seet E, Chung F. Management of sleep apnea in adults - functional algorithms for the perioperative period: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2010; 57: 849-864.
32. Connolly LA. Anesthetic management of obstructive sleep apnea patients. *J Clin Anesth* 1991; 3: 461-469.
33. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2003; 98: 1269-1277.
34. Plunkett AR, McLean BC, Brooks D, Plunkett MT, Mikita JA. Does difficult mask ventilation predict obstructive sleep apnea? A prospective pilot study to identify the prevalence of osa in patients with difficult mask ventilation under general anesthesia. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 473-477.
35. Kurtipek O, Isik B, Arslan M, Unal Y, Kizil Y, Kemaloglu Y, et al. A study to investigate the relationship between difficult intubation and prediction criterion of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2012; 17: 615-620.
36. Hendolin H, Kansanen M, Koski E, Nuutinen J. Propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia for uvulopalatopharyngoplasty in patients with sleep apnea. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 694-698.
37. Patel A, Davidson M, Tran MCJ, Quraishi H, Schoenberg C, Sant M, et al. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg* 2010; 111: 1004-1010.
38. Dholakia C, Beverstein G, Garren M, Nemergut C, Boncyk J, Gould JC, et al. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1556-1559.
39. Rosenberg J, Wildschjødtz G, Pedersen MH, von Jessen F, Kehlet H. Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaesth* 1994; 72: 145-150.
40. Ejnell H, Björkman R, Wåhlander L, Hedner J. Treatment of postoperative pain with diclofenac in uvulopalatopharyngoplasty. *Br J Anaesth* 1992; 68: 76-80.
41. Göröcs TS, Lambert M, Rinne T, Krekler M, Modell S. Efficacy and tolerability of ready-to-use intravenous paracetamol solution as monotherapy or as an adjunct analgesic therapy for postoperative pain in patients undergoing elective ambulatory surgery: open, prospective study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 112-120.
42. Hullett BJ, Chambers NA, Pascoe EM, Johnson C. Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 648-653.
43. Luscri N, Tobias JD. Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during magnetic resonance imaging in three children with trisomy 21 and obstructive sleep apnea. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 782-786.
44. Raghavendran S, Bagry H, Detheux G, Zhang X, Brouillette RT, Brown KA, et al. An anesthetic management protocol to decrease respiratory complications after adenotonsillectomy in children with severe sleep apnea. *Anesth Analg* 2010; 110: 1093-1101.
45. Chung F. It may be unsafe for patients with untreated severe OSA requiring postoperative narcotic to undergo ambulatory surgery. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 111; author reply 112-111; author reply 113.
46. Ankichetty S, Chung F. Considerations for patients with obstructive sleep apnea undergoing ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 605-611.
47. Seet E, Chung F. Obstructive sleep apnea: preoperative assessment. *Anesthesiol Clin* 2010; 28: 199-215.



Tüberkülin deri testi

Tuberculin skin test

Mehmet Halil Çeliksoy

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Samsun

Özet

Tüberküloz, Dünya genelinde başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere, gelişmiş ülkeler de yaşayan milyonlarca insanı da tehdit eden enfeksiyon hastalıklarının başında gelmeye devam etmektedir. Dünya nüfusunun üçte birinin Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Tüberkülin, Mycobacterium tuberculosis'in metabolik aktivitesi tarafından üretilmiş bir antijenler solüsyonudur. Bu kompleks solüsyon, büyüyen organizmanın metabolizma ürünleri ve basilin kendisine ait çok çeşitli antijenler içerir. Tüberkülin deri testi evrensel olarak en sık tüberküloz tanısını doğrulamak için taramada ya da latent tüberküloz enfeksiyonunu belirlemede kullanılır. Latent enfeksiyon, tüberkülozun klinik semptomlarının olmamasına ek olarak, tüberkülin deri testinde kullanılan Mycobacterium tuberculosis purpuriye protein derivelere karşı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ya da Mycobacterium tuberculosis spesifik antijenlerine karşı T hücre yanıtı olarak tanımlanır. Tüberkülin deri testini uygulamak ve yorumlamak kolay değildir ve dikkat gerektirir. Deneyimsizlik hataya yol açar. Bu derleme yazısının amacı tüberkülin deri testini özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, Tüberkülin, Mantoux testi.

Abstract

Tuberculosis continues to be one of the major infectious diseases threatening millions of lives worldwide, mainly in developing but also in developed countries. It is estimated that approximately one-third of the world's population is infected with Mycobacterium tuberculosis. Tuberculin is a solution of antigens produced by the metabolic activity of the Mycobacterium tuberculosis. It is a complex solution containing many sorts of antigens, including those belonging to the bacillus itself and those by products of the metabolism of the growing organism. Worldwide, tuberculin skin testing is the most frequently used screening assay for the diagnosis of tuberculosis or for detection of latent tuberculosis infection. Latent infection is defined by the absence of clinical symptoms of tuberculosis in addition to a delayed hypersensitivity reaction to the purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis used in tuberculin skin test or a T-cell response to Mycobacterium tuberculosis specific antigens. The tuberculin skin test is not easy to administer or to interpret and requires careful. Inexperience leads to error. This review aims to summarize the tuberculin skin test.

Keywords: Tuberculosis, Tuberculin, Mantoux test.

Giriş

Tüberküloz başta yüksek endemik olduğu gelişmekte olan ülkeler olmak üzere, dünya çapında milyonlarca hayatı tehdit eden en öncelikli enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir. Dünya nüfusunun üçte birinin Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Tüberkülin deri testi genellikle Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonunu göstermek için kullanılır. Bunun dışında epidemiyolojik çalışmalarda ve latent tüberküloz enfeksiyonunun prevalansını değerlendirmek içinde kullanılır (2). Tüberküloz enfeksiyonuna maruz kalan kişi üç sonuçtan biri ile karşılaşır; Doğal immun sistem hiçbir iz bırakmadan direkt olarak enfeksiyonu temizleyebilir, Mycobacterium tuberculosis organizmaları doğrudan doğruya çoğalarak primer tüberküloz adı verilen hastalığa yol açar-

bilir veya mikroorganizmaların büyümesi kontrol edilebilir ya da devam edebilir ancak immun yanıt konak hasta tarafından durdurulamaz ve latent enfeksiyon meydana gelir (3). Latent enfeksiyonu olan bireyler aktif tüberküloz hastalığı açısından risk altındadırlar. Latent enfeksiyonu olan bireylerde yaşam boyu aktif hastalık gelişme riski tüberkülin deri testi aracılığıyla saptanabildiği gibi, bu oranın % 5 ile 10 arasında olduğu tahmin edilmektedir ve yine tahminen vakaların yarısında aktif hastalık latent enfeksiyon geliştikten sonraki ilk ya da ikinci yılda meydana gelmektedir. Latent enfeksiyon tedavisi, tüberküloz kontrolü için genel halk sağlığı planının önemli bir bileşenidir (4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre, dünyada iki milyardan fazla kişi latent Mycobacterium tuberculosis ile enfektedir (1).



II. TÜBERKÜLİN ANTİJENİ

PPD (saflaştırılmış protein türevi = purified protein derivative), tüberkül basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile elde edilir. Kültür filtresinde bulunan ve "tüberkülünler" adı verilen antijenleri içerir. İçeriğinin büyük kısmını yaklaşık 10.000 Da molekül ağırlığına sahip küçük proteinler oluşturur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir (5).

III. TÜBERKÜLİN REAKSİYONU

Bu reaksiyon geç tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Hücresel bir yanıtıdır. Enfeksiyon ile daha önce duyarlılaşan T hücreleri, tüberkülün cilt testi yapılan bölgeye gelerek ortama lenfokinler salgılar. Bu lenfokinler, o alanda vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve sonuç olarak endurasyon oluşur. Reaksiyon ortalama 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma düzeye ulaşır. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır (5).

IV. TESTİN HAZIRLIK AŞAMASI (6)

Mantoux testi için standard doz intradermal olarak 2TU/0,1 ml Tuberkulin PPD dir.

IV. A. Gerekli Materyaller:

Tuberculin PPD RT 23 SSI, 2 T.U./0,1 ml solüsyonu

1 doz = 0,1 ml 0,04 microgram Tuberculin PPD içerir.

+ 2°C ile +8°C saklanmalıdır, ışıktan korunmalıdır.

•1ml dereceli kısa eğime uygun 26G (0.45x10mm) iğne

Enjektörde tüberkülünün ayarlanması

Kesici kutusu

Hasta kaydı

Anafilaktik reaksiyonlar mantoux testi ile nadir görülmesine rağmen gerekli önlemlerin alınması

IV. B. Hasta ile Karar aşaması

Hastaya mantoux testinin neden yapıldığı konusunda ve uygulama prosedürleri hakkında açıklama yapılır. Testin yorumu hakkında hastaya gerekli bilgiler verilir ve uygulamadan sonra 48-72 saat uygulama alanını gözlemlemesi tembihlenir. Tüberkülün deri testi gebelik ve laktasyon da uygulanabilir. Daha önce tüberkülün ürünlerine aşırı duyarlılık veya şiddetli deri reaksiyonu gösterenlere yapılmamalıdır.

IV. C. Tüberkülün kontrolü:

Tüberkülün şişesinin son kullanım tarihi kontrol edilir. BCG aşısının ve Tüberkülün solüsyonunun buzdolabında ayrı bölmelerde korunur ve doğru ürünün uygulandığının doğruluğu sağlanır. Tüberkülünün uygun şartlarda yani +2 ile +8 derecede saklandığından ve ışıktan korunduğundan emin olunur.

V. TESTİN UYGULANMASI (7)

Mantoux testi latent tüberküloz infeksiyonunu, yakın geçmişte geçirilmiş infeksiyonu ve kısmen tüberküloz hastalığının tanısında kullanılır. Daha önce tüberküloz hastalığı geçirenlere ve önceki mantoux testi 15 mm den fazla saptananlara önerilmez.

V. A. Hasta eğitimini sağlama ve injeksiyon alanını belirleme

-Gerekli malzemeler biraraya getirilir ve Mantoux testinin neden yapıldığı ve ne tür prosedürler içerdiği hastaya açıklanır. Uygulamadan 48-72 saat sonra endurasyon ölçümü ve testin yorumu için hastaya mutlaka gelmesi gerektiği söylenir. Avuç içi yukarı bakacak şekilde ön kol sıkıca tutularak test alanı belirlenir. Dirsek ekleminden 5-10 cm uzakta yara, sıyrık, damar, kıl ve kas kenarlarından uzak bir alan seçilir ve iyice aydınlatılır. Gözle görülür şekilde kirli olan alanlar su ve sabun ile iyice yıkanır.

V. B. Şırınganın hazırlanması

Küçük şişenin 0,1 ml 'sinde 2 TU SSI tüberkülün içerdiğinden ve şişenin son kullanma tarihinin geçmediğinden emin olunmalıdır. Bir ml olarak derecelendirilmiş şırıngaya uygun numaralı (21 G) iğne güvenli bir şekilde takıldıktan sonra



sadece 0,1 ml tüberkülin çekilir. Tüberkülin çekiminde kullanılan iğne güvenli bir şekilde imha edilir ve 25G ya da 26G'lik kısa eğimli iğne güvenli bir şekilde takılır. Tam olarak 0,1 ml tüberkülin kalana kadar fazla tüberkülin ve hava dışarı atılır.

V. C. 0,1 ML Tüberkülinin injeksiyonu

Dirsek ekleminden 5-10 cm aşağıda seçilmiş alandaki deri başparmak ve işaret parmağı arasında gergin bir şekilde tutulur. 5-15 derecelik açıyla yukarı eğimli olacak şekilde iğne sokulur.

Eğim tamamen yok olana ve cilt altında görününceye kadar iğne yaklaşık 3 mm epidermis içinde ilerletilir. Gergin deri serbest bırakılır ve ön kol da seçilen alanda şırınga tutularak tüberkülin solüsyonu yavaşça enjekte edilir. Eğer iğne doğru yerleşmişse tüberkülin deriye girdiğinde tamamen sert bir direnç hissedilir ve 6-10 mm çaplı soluk renkli bir alan oluşur.

V. D. Deri testini kontrol et, bilgileri kaydet ve tekrar görüşmek için randevu ver

Eğer kabartı 6 mm den daha az ise orijinal test alanından 5 cm uzaklıkta bir alanda test tekrarlanmalıdır. Kaşıntı, kabarıklık ve irritasyonun olabileceği hastaya anlatılmalı, bunların normal reaksiyonlar olduğu ve tedavi gerektirmediği belirtilmelidir. Hastaya bölgeyi kaşımaması, bölgeyi temiz tutması, kremler, losyonlar ve yapışkan pansumanlardan sakınması söylenmelidir. Tüm gerekli bilgiler kaydedilir ve hastanın geri dönmesi ve testi okutması için bir randevu kartı sağlanır.

VI. TESTİN OKUNMASI (7)

Mantoux deri testi uygulamadan 48-72 saat sonra okunur. Deri testini okumanın temeli endurasyonun varlığı ya da yoklunun ölçümü ve kaydedilmesine dayanır. Mantoux testinin güvenilir şekilde okunması eğitim, kontrol, pratik ve prosedürlerin standardizasyonunu gerektirir. Bu aynı zamanda periyodik olarak testin güvenilirliğinin standardizasyonunu içerir.

VI. A. Alanı kontrol et

İyi aydınlatılmış yüzeyde alan görsel olarak muayene edilir. Kızarıklık ve yumuşak kabarıklık olsa bile sadece sert, yoğun ve kabarık formdaki endurasyon ölçülmelidir.

VI. B. Endurasyonun palpasyonu

Endurasyon her zaman görülmeyebilir yada bulunmayabilir ve parmak uçları ile palpasyonla belirlenebilir. Endurasyonun kenarlarını ve sınırlarını belirlemek için ışıktan yararlanılır, kibarca hareket edilir, ön kol yüzeyi boyunca parmak uçları sürüklenir.

VI. C. Endurasyonu işaretle

Endurasyon çapı ölçümü ön kol üzerinde kolun başparmak tarafından küçük parmak tarafına doğru yapılır. Ön kolda bir uçtan diğerine endurasyonun en geniş kenarını uygun noktayla kolayca işaretlemek için yol gösterici olarak parmak ucu kullanılır. Eğer endurasyonun kenarları düzensizse, işaretleme ve ölçüm ön kol üstünde en uzun çapla yapılır.

VI. D. Endurasyon ölçümü

Endurasyon çapı ölçümü yapılırken plastik fleksibl milimetre cetvel kullanılır. Cetvelin sıfırla başlayan tarafı sol kenar noktaya yerleştirilir ve cetvelin sağ kenar noktaya gelen taraf çizgisi okunur

VI. E. Endurasyon ölçüsünü milimetre olarak kaydet

Endurasyonun milimetre olarak tam ölçüsü kaydedilir. Eğer endurasyon yoksa '0' mm olarak kaydedilir. Sonuçlar pozitif yada negatif olarak kaydedilmez. Testin okunduğu gün ve tarih kaydedilir, testi okuyan personelin adı soyadı ve imzası ve yan etki olup olmadığı kaydedilir.

VII. TESTİN YORUMLANMASI (7)

Mantoux testi tüberküloza karşı immunitiyi ölçmez fakat tüberküline karşı aşırı duyarlılığın derecesini belirler. Endurasyonun büyüklüğü ile aktif tüberküloz hastalığının mevcudiyeti korelasyon göstermez ancak, endurasyonun büyüklüğü, ileride tüberküloz hastalığı gelişimiyle korelasyon gösterir.

Test sonucunun yorumu ilişkili klinik durumların esasına dayanır. Tüberküloz için spesifik risk faktörlerinin yokluğunda 6-15 mm arası endurasyon çapı büyük olasılıkla önceki BCG aşısına yada tüberküloz infeksiyonundan ziyade çevresel mikobakteriyal infeksiyonlara bağlıdır. Yüksek olasılıkla tüberküloz infeksiyonu olduğunda örneğin; infeksiyöz vaka ile temas, yüksek mesleki risk ya da prevalansın yüksek olduğu ülkelerde yaşamak eğer BCG aşısı öyküsü yoksa, 6 mm'den fazla endurasyon çapı büyük olasılıkla tüberkülozdan dolayıdır. Endurasyon çapının 6 mm ya da daha büyük olması, ya tüberküloz infeksiyonunu, çevresel mikobakteri infeksiyonunu ya da önceki BCG aşısına bağlıdır. (BCG ile aşılanmış bireylerde normalde 4-8 hafta sonra tüberkülin pozitifleşir). Amaçsız olarak BCG sonrası rutin Mantoux testi uygulamak ve tüberküloz hastalığına karşı koruma ve aşı sonrası Mantoux reaksiyonları arasında korelasyon yoktur. Endurasyon çapının 15 mm den büyük olması önceki BCG aşısına ya da çevresel mikobakteri infeksiyonlarına bağlı olma ihtimali düşüktür.

VII. A. Booster etkisi

Booster etkisi başlıca yıllar önce mikobakterilere karşı duyarlanmış erişkin ve yaşlı hastalarda görülen dolaşımdaki çok az sayıdaki duyarlanmış lenfositlerin Mantoux testine karşı oluşturduğu lokal reaksiyondur. İlk testin oluşturduğu immun yanıtın dolaylı olarak tekrarlanan testlerde daha büyük yanıtlar alınır. Doğru olan ikinci booster yanıtıdır. Booster yanıtı Mantoux testinden sonraki iki yıla kadar ortaya çıkabilir ve ilk Mantoux yanıtını karıştırabilir.

VII. B. İki adım testi

Booster yanıtına duyarlı kişilerde gerçek Mantoux değerini belirlemek için ilk testten bir hafta sonra test tekrarlanır. Önceki iki yılda Mantoux testi yapılanlarda ya da, infeksiyöz kişilerle temas edenlerde eğer bulaşma olmuşsa zaten duyarlı olacağından iki adım testi gereksizdir.

VII. C. Mantoux testinin eski haline dönmesi

Bir önceki testteki Mantoux yanıtına göre azalma olarak tanımlanan bu durum oldukça nadirdir ve daha çok önceki testte endurasyon

çapının 15 mm yada daha büyük saptandığı yaşlı kişilerde görülür.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün TDT Yorumlaması (8)

Pozitif test:

- >10 mm BCG aşısı olmayanlarda
- >15 mm BCG skarı olanlarda

Tablo 2. ABD'de TDT'nin Yorumlanması (9)

- Tüberkülin reaksiyonu 5 mm ve üzerinde ise aşağıdaki grupta pozitif olarak kabul edilir.
 - HIV-pozitif bireyler
 - Tüberkülozlu olgu ile yakın dönemde temaslı birey
 - Eski TB olgusunda akciğer grafisinde fibrotik değişiklikler olması
 - Organ nakli olan veya bağışıklığı baskılanmış olan hastalar
 - 15 mg/kg/gün dozunda >1 ay süredir steroid ile tedavi alanlar
- Tüberkülin reaksiyonu 10 mm ve üzerinde ise aşağıdaki grupta pozitif olarak kabul edilir.
 - Yüksek hastalık insidansı olan ülkeden son 5 yıl içinde göç edenler
 - Enjeksiyon ilaç bağımlıları
 - Yüksek riskli ortamda çalışanlar veya bulunanlar: mahkumlar, bakım evinde ve uzun süreli bakım ünitelerinde bulunanlar, hastane ve diğer sağlık ünitelerinde çalışanlar, AIDS hastalarına bakım sağlayan ünitelerde bulunanlar, evsizler yurdunda bulunanlar
 - Mikobakteri laboratuvarı çalışanları
 - Yüksek riskli hastalıkları olan bireyler
 - 4 yaş altındaki çocuklar, yüksek riskli erişkinler ile teması olan çocuklar ve adölesanlar
- Bilenen risk faktörü olmayan bireyde 15 mm ve üzeri tüberkülin yanıtı pozitif olarak kabul edilir.

VIII. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN YALANCI POZİTİF REAKSİYON VERDİĞİ DURUMLAR

Yalancı pozitif yanıt genellikle PPD antijeni ile paylaşılan diğer mikobakteri antijenlerinden kaynaklanmaktadır. Bu da tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) ile infeksiyona bağlı

çapraz reaksiyon veya BCG aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (10). Bu varsayımlar PPD proteomik içeriğinin kabaca %60'ını oluşturan dört ısı şok proteininin (GroEl, GroEs, DnaK, and HspX) moleküler analiz ile gösterilmesiyle doğrulandı (11). Bu proteinlerin yüksek homolojisi ortaktır (%70'ten fazla) ve birçok mikobakteri türleri arasında korunur(11). BCG aşısı ya da nontüberküloz mikobakterilerle enfeksiyonla olan potansiyel cross reaksiyondan dolayı Mycobacterium tuberculosis ile enfekte kişilerin belirlenmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarda tüberkülin deri testinin kullanımı zorlaşmaktadır (12). Aşağıdaki durumlarda reaksiyonun M. Tuberculosis enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir: 1) Endürasyon çapının büyük olması, 2) Tüberkülozlu birey ile temasın olması 3) Ailede tüberküloz hastalığı öyküsü olması veya ülkede tüberküloz enfeksiyonu prevalansının yüksek olması 4) Aşı ile test arasında uzun bir süre olması. Aşıya bağlı tüberkülin yanıtı zamanla azalma gösterir ve 10 yıldan daha uzun sürmesi beklenmez (13). Aşı sonrasında oluşan TDT reaksiyonu, aşının koruyuculuğunu göstermez ve BCG aşısından sonra geçen süreye bağlı olarak tüberkülin yanıtında azalma görülebilir (14).

Tablo 3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na Göre Tüberkülin Deri Testinin Yorumlanması (5)

- BCG skarı olmayan bireyler:
- 0-5 mm ise: Negatif olarak kabul edilir.
- 6-9 mm ise: Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır, yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.
- 10 mm ve üzeri: Pozitif kabul edilir.
- Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.
- BCG skarı bulunan bireyler:
- 0-5 mm: Negatif kabul edilir.
- 6-14 mm: BCG'ye bağlı kabul edilir.
- 15 mm ve üzeri: Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.

Tablo 4. Tüberküline Yanıtı Azaltan Faktörler

- Test Edilen Kişiyeye Ait Faktörler
- İnfeksiyonlar
- Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV)
- Bakteriyel (tifo, tifüs, brucella, boğmaca, yaygın tüberküloz, tüberküloz plörezi)
- Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu)
- Canlı virüs aşılı (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği)
- Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği)
- Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinopeni)
- Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz)
- İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç)
- Yaş (yenidoğanlar, "azalmış" duyarlılığı olan yaşlı hastalar)
- Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)
- Kullanılan Tüberküline Ait Faktörler
- Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet)
- Uygunsuz sulandırmalar
- Kimyasal denaturasyon
- Kontaminasyon
- Yapışma (adsorbsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
- Uygulama Yöntemine İlişkin Faktörler
- Çok az antijen enjekte etmek
- Cilt altına enjeksiyon
- Enjektöre çektikten sonra geç uygulama
- Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
- Okuma ve Kayıt ile ilgili Faktörler
- Deneyimsiz okuyucu
- Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar
- Kayıt hataları (15)

IX. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN YALANCI NEGATİF REAKSİYON VERDİĞİ DURUMLAR

TB basili ile enfekte olan bazı bireylerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu yıllar içinde giderek azalabilir. Bu bireyler enfeksiyondan yıllar sonra tekrar test edildiklerinde negatif yanıt verebilirler. Fakat TDT 1-3 hafta sonra tekrarlandığında tip 4 aşırı

duyarlılık reaksiyonunu uyarabilir (boosterfenomeni). Bu etki her yaş grubunda görülebilir, insidansı yaş arttıkça artar ve yaşlılarda daha sık görülür. Booster etkisi tüberküloz dışı mikobakterilerle enfekte olmuş bireylerde veya BCG aşısı ile aşılanmış bireylerde de görülebilir. İki aşamalı TDT booster etkisini ortadan kaldırmak için yapılır. Eğer yapılan ilk deri testi negatif olarak değerlendirilmiş ise, ikinci test 1 hafta sonrasında yapılmalıdır. İkinci teste alınan pozitif yanıt olasılıkla “booster” yanıtıdır (eski infeksiyon veya BCG aşılması). TDT’ den yararlanılabilmesi için o toplumdaki M. Tuberculosis infeksiyonunun prevalansı ve TDM infeksiyonları ile çapraz reaksiyonların prevalansının bilinmesi gereklidir (8).

X. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Kişinin TB geçirdiği biliniyorsa ya da tüberküloz tedavisi aldığı biliniyorsa, geçmişte tüberkülin cilt testinde bülülü reaksiyonu olmuşsa, aşırı yanıkları ya da egzeması varsa, son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs infeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olmuşsa TDT yapılmamalıdır (5).

Kaynaklar

1. WHO 2010. Global Tuberculosis Control 2010. Available at http://www.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V , Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis:estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282: 677–686.
3. Paige C, Bishai WR. Penitentiary or penthouse condo: the tuberculous granuloma from the microbe’s point of view. Cell Microbiol 2010; 12: 301-309.
4. Barry CE III, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. Nat Rev Microbiol 2009;7: 845 - 855.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. 2003;55-57.
6. The Mantoux test, Administration, reading and interpretation 2006. Available at http://www.immunisation.ie/en/Downloads/PDFFile_14983_en.pdf

7. Lyng P. The Mantoux Test 2008. Available at <http://web.up.ac.za/sitefiles/file/45/1335/877/MantouxFlipchart.pdf>
8. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. Am Rev Respir Dis 1979;119:587-97.
9. Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004;350:2060-7.
10. Harboe M. Antigens of PPD, old tuberculin and autoclaved Mycobacterium bovis BCG studies by crossed immunoelectrophoresis. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 80-7.
11. Borsuk S, Newcombe J, Mendum TA, Dellagostin OA & McFadden J. Identification of proteins from tuberculin purified protein derivative (PPD) by LC-MS/MS. Tuberculosis (Edinb) 2009; 89: 423–430.
12. Shingadia D, Novelli V. The tuberculin skin test: a hundred, not out? Arch Dis Child 2008; 93: 189–190.
13. Snider DE Jr. Bacille Calmette-Guerin vaccination and tuberculin skin tests. JAMA 1985; 253: 3438-9.
14. Centers for Disease Control. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1988; 37: 663-75.
15. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 221-247.

