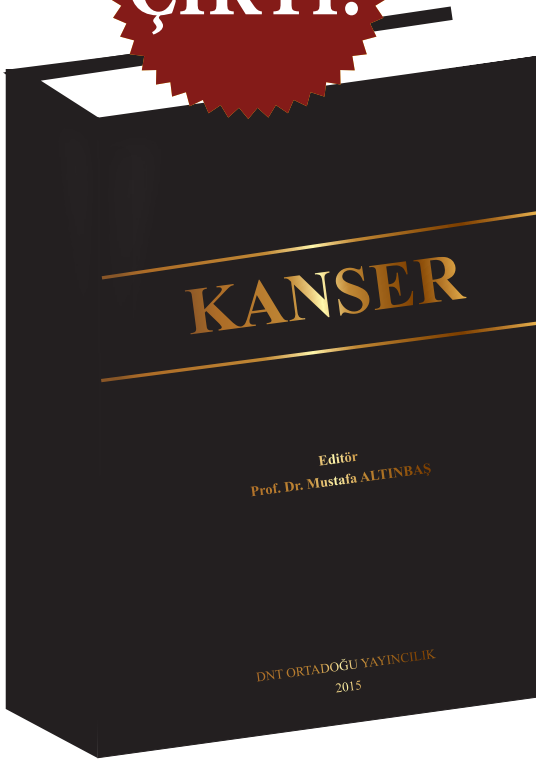


Ortadoğu
Yayincılık

ÇIKTI!



TÜRKİYE'DE BİR İLK!

154 UZMAN DOKTORUN HAZIRLADIĞI

KAYNAK KİTAP

Satış Noktaları

Dost Kitabevi
Nobel Kitabevi
Güneş Kitabevi

SİPARİŞ HATTI: 0 554 571 56 52

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR / HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

BAŞ EDİTÖR / EDITOR-in-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖRLER/ EDITORS

Dr. Serkan TURSUN

Dr. Aydın ÇİFCİ

EDİTÖR YARDIMCILARI / CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Mitat KOZ

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Salih CESUR

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

YAYIN YÜRÜTME KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ

İmtiyaz Sahibi / Franchise Owner

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına

Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör / General Coordinator

Uğur C. SEVİM

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Grafik Tasarım / Graphic Design

Başak AY KARABAK

Yayına Hazırlayan / Publisher

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

E-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Mart 2018, Cilt:10 Sayı:1

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Yazılarınız Dergipark Üzerinden Dikkate Alınacaktır.

Makale Gönderim Adresi

http://dergipark.ulakbim.gov.tr/ortadogutipdersisi

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM, EBSCO ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Dergimizin 10. Yıl 1. Sayısı ile 2018'e merhaba diyoruz. Evet, Ortadoğu Tıp Dergisi 10 yaşında; sizlerle birlikte büyüdük, güçlendik ve bu güzel noktaya geldik. Haklı gururumuz ve sevincimizi sizlerle paylaşmaktan onur duyuyoruz.

Yurtiçinde ve yurtdışında Dergi İndekslerinde hak ettiğimiz yeri almak için yoğun gayretimiz artarak sürüyor. Dergimizde kaliteyi artırmak için özel ve yoğun bir mesai harcıyoruz. Bu nedenle yeri gelmişken bu konularda özverili çalışmalarını esirgemeyen ekibime bir kez daha siz okuyucularımızın huzurlarınızda teşekkür etmek istiyorum.

Her zaman olduğu gibi Dergimizde yayınlanmasını istediğiniz özgün araştırma makalelerini ve ilginç vaka sunumlarını DergiPark üzerinden bekliyoruz.

Bu sayımızda aşağıdaki klinik çalışmaları, derleme ve vaka sunumlarını sizlere sunuyoruz, umarım beğeni kazanır.

MAKALELER

1-The effect of Ramadan fasting on fetal/obstetric B-mode and doppler ultrasound findings

2-Üriner inkontinans alt tiplerinin yaşam kalitesi üzerine etkileri: doktora başvurmada inkontinans alt tiplerinin önemi var mı?

3-The association of adenoma size with the biochemical parameters and cardio-metabolic risk factors in primary hyperparathyroidism

4-Obezite ile D vitamini, C-reaktif protein, hemogram parametreleri ve kan grupları arasındaki ilişki

5-Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme

6-Çocuklarda anogenital travmalar

7-Measurement of quality of life, depression and anxiety symptoms in chronic venous insufficiency

8-Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda oksidatif stress düzeyi

9-Is there any relation between intrauterine growth restriction and platelet distribution width (PDW), platelet crit (PCT), mean platelet volume (MPV)? A prospective study

10-Bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkütan transtorasik akciğer biyopsisi: tek merkez deneyimi

11-Kolon kanserinde lokalizasyon ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki

DERLEME

Güncel kılavuzlar ışığında hiponatremi yönetimi

VAKALAR

1-Herpes simplex virus-1 ile ilişkili limbik ensefalit: olgu sunumu

2-Bruselloza bağlı dalak infarktı gelişen olgu

3-Spontaneous conversion from Graves' disease to Hashimoto's thyroiditis: a case report

4-Colonic perforation due to the migration of an intrauterine device (IUD): surgical management for acute abdomen

Dergimize gösterdiğiniz yüksek ilgi için teşekkür ediyorum.

Tekraren altını çizmek istiyorum ki, bizi zorlayan ağır şartların bir gereği olan yeni yayın politikamızı desteklediğiniz için minnettarım. Buna karşılık artmış bir yazı kalitesi ile bu desteğinizin karşılığını alacak olmanız bizim için önemli bir teselli kaynağıdır.

Müteakip sayılarda buluşmak ümidiyle esen kalın !

Saygılarımla.



PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ
BAŞEDİTÖR

DANIŐMA KURULU / ADVISORY BOARD

Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. Muhammad Amanullah KHAN	Dr. Murat SÖNMEZER
Dr. Hüseyin AKAN	Dr. Ömer DİZDAR	Dr. Muzaffer KIRIŐ	Dr. Ömer ŐAKRAK
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. İbrahim DOĞAN	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Mustafa ŐAHİN
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Ayőenur DOSTBİL	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Őaziye ŐAHİN
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Emir DÖNDER	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. İrfan ŐENCAN
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Murat DURANAY	Dr. Bahadır KÜLAH	Dr. Dilek ŐENEN
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ	Dr. Engin DURSUN	Dr. Sayoki G. MFINANGA	Dr. İrfan TAŐTEPE
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Őamil ECİRLİ	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. OĞuz TEKİN
Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU	Dr. Yahya Cem ERBAŐ	Dr. Jamal MUSAYEV	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Murat ALBAYRAK	Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Yasin TOKLU
Dr. Murat ALPER	Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Öner ODABAŐ	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Dilek KOŐAN OĞUZ	Dr. Murat TULMAÇ
Dr. Őadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Sualp TURAN
Dr. Mustafa ALTINDİŐ	Dr. Mikhail EROPKIN	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŐ	Dr. Hamit ERSOY	Dr. Metin ORHAN	Dr. Serkan TURSUN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Mustafa ÖVDEN	Dr. Necla TÜLEK
Dr. Rajae El AOUAD	Dr. Ertuğrul ERTAŐ	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Turgut ANUK	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Dr. Kürőat Murat ÖZCAN	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Levent ARAL	Dr. Lanfranco FATTORINI	Dr. Fatih ÖZCAN	Dr. Engin UÇAR
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Ethem GELİR	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Faysal GÖK	Dr. Ahmet ÖZET	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Metin AYDIN	Dr. Erol GÖKA	Dr. Füsün ÖZMEN	Dr. Selman ÜNVERDİ
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Ülker GÜL	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Mustafa GÜLŐEN	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Mehmet GÜMÜŐ	Dr. Berkant ÖZPOLAT	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Hamit HANCI	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Őamil HIZLI	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Cemal BULUT	Dr. Levent İNAN	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Nesligül YILDIRIM
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Mehmet İLERİ	Dr. Gülay ÖZTÜRK	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. İsmail İŐLEK	Dr. Ayőenur PAÇ	Dr. Nezih YILMAZ
Dr. Abdurrahman COŞKUN	Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ	Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Ömer Faruk RECEP	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Aydın ÇİFCİ	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Remzi SAĞLAM	Dr. Sinan YOL
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Sinan SARICAOĞLU	Dr. Tahir YOLDAŐ
Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Hikmet SARIKATİPOĞLU	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Pathom SAWANPANYALERT	Dr. Yüksel YUTTAŐ
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Meral SAYGUN	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. İbrahim Serdar SERİN	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Özgür DEREN	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. Birgül Asuman SEVİN	
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Oskay KAYA	Dr. Tezcan SEZGİN	

İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

- The effect of Ramadan fasting on fetal/obstetric B-mode and Doppler ultrasound findings.....1**
Oruç tutmanın fetal obstetrik B-mod ve Doppler ultrasonografi bulgularına etkisi
Ayşegül Altunkeser
- Üriner inkontinans alt tiplerinin yaşam kalitesi üzerine etkileri: doktora başvurmada üriner inkontinans alt tipinin önemi var mı?.....8**
The effects of urinary incontinence subtypes on quality of life: does it matter urinary incontinence subtype on doctor consultation
Bora İrer, Volkan Şen, Ömer Demir, Ozan Bozkurt, Adil Esen
- The association of adenoma size with the biochemical parameters and cardio-metabolic risk factors in primary hyperparathyroidism.....13**
Primer hiperparatiroidide adenom hacmi ile laboratuvar parametreleri ve kardiyometabolik risk faktörlerinin ilişkisi
Muhammed Kizilgul, Mustafa Caliskan, Bekir Ucan, Erkam Sencar, Davut Sakiz, Erman Cakal, Mustafa Ozbek
- Obesite ile D vitamini, C-reaktif protein, hemogram parametreleri ve kan grupları arasındaki ilişki.....20**
Association of obesity with vitamin D, C-reactive protein, blood group and hemogram parameters
Ahmet Nalbant, Suat Konuk
- Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme.....26**
Urinary tract infection in children: an assessment between current data
Yaşar Topal
- Çocuklarda anogenital travmalar.....34**
Anogenital trauma in children
Metin Gündüz
- Measurement of quality of life, depression and anxiety symptoms in chronic venous insufficiency.....38**
Kronik venöz yetmezlikte yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete belirtilerinin ölçümü
Mehmet Kabalci, Ali Bolat, Turgut Kültür, Yıldırım Gültekin, Serap Yörübulut
- Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda oksidatif stress düzeyi.....45**
Oxidative stress level in patients with chronic kidney disease
İhsan Ateş, Nihal Özkayar, Fatma Meriç Yılmaz, Nergiz Bayrakçı, Salim Neşelioğlu, Özcan Erel, Ezgi Coşkun Yenigün, Fatih Dede
- Is there any relation between intrauterine growth restriction and platelet distribution width (PDW), platelet crit (PCT), mean platelet volume (MPV)? A prospective study.....51**
İntrauterin gelişme geriliği ile trombosit dağılım genişliği (PDW), platelet crit (PCT), ortalama trombosit hacmi (MPV) arasında bir ilişki var mı? Prospektif bir çalışma
Cemile Dayangan Sayan, Mahmut İlkin Yeral
- Bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkütan transtorasik akciğer biyopsisi: tek merkez deneyimi.....57**
CT-guided percutaneous transthoracic lung biopsy: one center experience
Pınar Tuncel, Onur Ergun, Nurcan Çetin, Tuğba Taşkın Türkmenoğlu, Hasan Ali Durmaz, Baki Hekimoğlu
- Kolon kanserinde lokalizasyon ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki.....64**
The relationship between localization and neutrophil lymphocyte ratio in colon carcinoma
Sema Türker, Cengiz Karaçin, G. İnanç İmamoğlu, Tülay Eren, Ramazan Esen, Ebru Çılbrı, Mustafa Altınbaş, Özlem Aydın İsak, Doğan Yazılıtaş
- Derleme (Review)**
- Güncel kılavuzlar ışığında hiponatremi yönetimi68**
Hyponatremia management in the light of current guidelines
İrfan Karahan, Çağlar Alp, Aydın Çifci
- Vaka Sunumu (Case Report)**
- Herpes simplex virus-1 ile ilişkili limbik ensefalit: olgu sunumu.....73**
Limbic encephalitis associated with herpes simplex virus-1: a case report
Ayşe Büyükdemirci, Necla Tülek, Meliha Çağla Sönmez, Şükran Sevim, Şebnem Erdiç, Günay Ertem, Pınar Koşar
- Bruselloza bağlı dalak infarkt gelişen olgu.....77**
A case of splenic infarct due to brucellosis
Kader Arslan, Salih Cesur, Esra Yüksekaya, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı
- Spontaneous conversion from Graves' disease to Hashimoto's thyroiditis: a case report81**
Graves hastalığından Hashimoto tiroiditine spontan dönüşüm: olgu sunumu
Muharrem Bayrak, Kenan Çadircı, Emine Kartal Baykan, Ünsal Aydın, Ayşe Çarlıoğlu
- Colonic perforation due to the migration of an intrauterine device (IUD): surgical management for acute abdomen.....85**
Rahim içi araç (RİA) migrasyonuna bağlı kolon perforasyonu: akut abdomenin cerrahi yönetimi
Emre Günakan, Hakan Buluş, Fatih Polat

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

The effect of Ramaddan fasting on fetal/obstetric B-mode and Doppler ultrasound findings

Oruç tutmanın fetal obstetrik B-mod ve Doppler ultrasonografi bulgularına etkisi

Ayşegül Altunkeser

University of Health Sciences, Konya Education and Research Hospital, Department of Radiology, Konya, Turkey

Geliş Tarihi: 20.12.2017

Kabul Tarihi: 23.12.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.369157

Abstract

Aim: Ramaddan is a month of religious fasting within a year in which eating and drinking are prohibited during the time between sunrise and sunset. We investigated whether there is an effect by prolonged periods with no fluid or food ingestion during long and hot days of Ramaddan in 2014 on obstetric B-mod and Doppler ultrasound parameters.

Material and Method: Our study included a total of 187 pregnant women admitted to our department with the request for obstetric ultrasound between June 28 and July 27, 2014. Ninety-five pregnant were recorded as the fasting group and 92 were recorded as the non-fasting control group. The fasting group was divided into two sub-groups based on the time of ultrasound examination during the day of fasting (between 0-8 hours and 9-16 hours) and three sub-groups according to the number of fasting days (1-10 days, 11-20 days and 21-30 days). We compared ultrasonographic parameters of two main and the subgroups.

Results: B-mode and Doppler ultrasound findings did not differ between the two main groups ($p > 0.05$). In the comparison made according to the number of fasting days, the resistive index (RI) of the umbilical artery (UMA) was lower in the sub-group of 1-10 days than the others ($p=0.019$).

Conclusion: In pregnant women who had sahur and iftar meals regularly, Ramaddan fasting during long and hot days did not significantly alter obstetric B mod and Doppler ultrasound parameters, but fasting decreased the resistive index of the umbilical artery in the early days.

Keywords: Pregnancy, Ramaddan, ultrasonography.

Öz

Amaç: Ramazan ayı, yıl içerisinde bir ay süren ve gün doğumu ile gün batımı arasındaki sürede yemek ve içmenin yasak olduğu oruç tutulan aydır. Çalışmamızda 2014 yılı Ramazan ayının sıcak ve uzun günlerinde açlık ve susuzluğun, obstetrik B-mod ve Doppler ultrasonografi (US) parametrelerine etkisi olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 28 Haziran-27 Temmuz 2014 tarihleri arasında obstetrik US istemiyle bölümümüze başvuran toplam 187 gebe çalışmamıza dahil edildi. Doksan beş gebe oruç tutan grubu oluştururken, 92 gebe de oruç tutmayan kontrol grubunu oluşturdu. Oruç tutan grup US inceleme esnasındaki, açlık süresine göre iki alt gruba (0-8 saat ve 9-16 saat) ve tutulan oruç gün sayısına göre de üç alt gruba (1-10 gün, 11-20 gün ve 21-30 gün) ayrıldı. İki ana ve alt grupların ultrasonografik parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: İki ana grup arasında B-mod ve Doppler US bulguları bakımından fark yoktu ($p>0.05$). Oruç gün sayısına göre yapılan karşılaştırmada ise, 1-10 gün alt grubunda umbilikal arter resistif indeks (UMARİ) değerleri, diğer alt gruplardan düşük çıktı ($p=0.019$).

Sonuç: Düzenli sahur ve iftar yapan gebelerde uzun ve sıcak günlerde oruç tutma, B-mod ve Doppler US parametrelerini anlamlı olarak değiştirmemekte, ancak oruç tutulan ilk günlerde UMARİ azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Ramazan, ultrasonografi.

Introduction

Ramadan is a lunar month (29-30 days) of fasting for Muslims, when eating and drinking are prohibited from sunrise to sunset. On average, this month gets 11 days earlier each solar year. This means that the season it falls in changes over the years. Pregnant and lactating women are permitted not to fast, as long as they make up the days later. Nonetheless, some persevere, as they do not wish to miss this religious activity at the special time. For pregnant women, fasting raises concern about their health as well as the health of their babies and this concern is higher when Ramadan falls in the summer, as the day, and therefore fasting, time is longer and the weather is hotter than in other seasons.

The uteroplacental blood flow must be sufficient for a normal fetal growth and development [1]. B-mode and Doppler ultrasonography (US) are valuable for evaluating fetal growth and fetomaternal circulation [2,3]. There is no sufficient number of studies investigating the effects of fasting in these days on B-mode and Doppler ultrasound parameters. Moreover, some of these studies were conducted in the autumn months which have a shorter period of fasting and dehydration and lower temperature values [2,4,5].

The average daytime temperature in the shade during long and hot days of Ramadan in Konya in July 2014 was approximately 31°C [6]. The total daily fasting duration

was about 17 hours. Therefore, we planned this study to evaluate fetal development and fetomaternal circulation in pregnant women who fast in long and hot days. In this study, we evaluated amniotic fluid index (AFI), fetal biometric measurements, fetal bladder volume (FBV) and Doppler ultrasound indices in pregnant women fasting during Ramadan and investigated whether there is an effect of fasting on these parameters.

Material and Method

The present study included a total of 187 pregnant women admitted to our department for the request of obstetric ultrasound, a kind of routine follow up method in our department, in the second and third trimesters in Dr. Faruk Sükan Maternity and Children's Hospital. For this study, the approval of ethics committee was obtained from Necmettin Erbakan University and informed consent forms were filled for every pregnant woman. All pregnant women are healthy individuals who make their normal daily activities and have a singleton pregnancy. The study excluded pregnant women with a proven oligohydramnios and with growth retardation in their fetus on B-mode ultrasound examination. Ninety-five pregnant were accepted as the fasting group (group 1) and 92 pregnant women were accepted as the non-fasting control group (group 2). For both groups, we paid attention to create a

balanced allocation according to the gestational week. In addition, the fasting group was divided into two sub-groups 1a and 1b based on the time of ultrasound examination during the day of fasting (between 0-8 hours and 9-16 hours) and three sub-groups 1x, 1y and 1z according to the number of fasting days (1-10 days, 11-20 days and 21-30 days). For all participants, we recorded demographic characteristics including age, weight, gravidity, parity, last menstrual period and average gestational age according to fetal biometric measurements. B-mode and Doppler ultrasound examinations were performed by a single experienced radiologist using Siemens Acuson Antares and Toshiba Famio 8 devices. Using B-mode ultrasound examination, we recorded fetal biometric measurements including biparietal diameter (BPD), femoral length (FL), abdominal circumference (AC) and estimated fetal weight (EFW), and amniotic fluid index (AFI) as measured by the total of four quadrant measurement and FBV. The gestational age that was associated with fetal biometric measurements was calculated using Hadlock's formula (Benson, 2004). Doppler ultrasound examination included the resistive index (RI), pulsatility index (PI) and systolic/diastolic ratio (S/D) of umbilical artery (UmA), middle cerebral artery (MCA) and uterine artery (UA), and the value of umbilical vein flow (UVf). Of these, MCA and UA were unilaterally measured. The measurements of UA and UmA were performed from the side of placental localization and free part of the umbilical cord, respectively. The results were compared between group 1 and group 2 and the subgroups of group 1. Moreover, we investigated the correlation between FBV and AFI and the relationship of FBV and AFI with the number of fasting days.

Statistical Analysis

Student's t test and Mann-Whitney U test were used for the comparison of B-mode and Doppler ultrasound findings of groups 1 and 2 and of subgroups 1a and 1b, whereas ANOVA and Kruskal-Wallis tests were used for the comparison of the subgroups 1x, 1y and 1z. Tukey's HSD multiple comparison test was used to determine the groups with statistically significant differences according to the ANOVA test. The relationship of fasting days and FBV and AFI was examined with Spearman's Rho correlation coefficient. The

Kolmogorov–Smirnov test was used to confirm the normality of variables. The power calculation was 81.9%. Statistical analyses were performed using IBM SPSS for Windows 13.0, and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

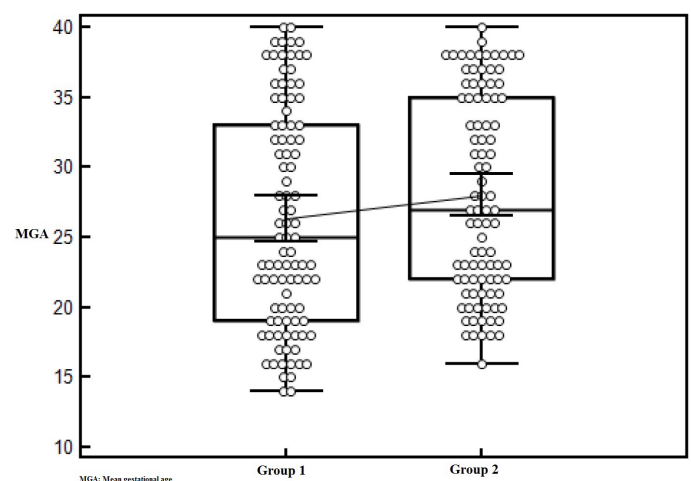
Results

The study was conducted between June 28 and July 27, 2014 on 187 pregnant women. In spite of the fact that all of them underwent B-mode ultrasound examination, due to not to tolerate prolonged supine of some pregnant women, Doppler ultrasound examination could be performed in 107 pregnant women. Because of improper position of the fetus, FBV could be measured in 108 fetuses. The mean age was 26.9 years in the fasting group, whereas 26.1 in the control group. Demographic characteristics including age, weight, gravidity, parity, and mean gestational age were similar between the groups (Table 1). The distribution characteristics according to gestational week were similar between two groups (Figure 1).

Table 1. Descriptive characteristics

	Fasting (n=95)		Non-fasting (n=92)		p
	Mean±SD	IQR	Mean±SD	IQR	
Age	26.93±6.46	10	26.12±5.93	10	0.399
Weight	68.88±11.77	15	71.84±12.95	16	0.072
Gravidity	2.83±1.91	3	2.46±1.60	2	0.200
Parity	1.47±1.37	2	1.15±1.35	2	0.071
MGA	26.33±7.89	14	28.02±7.15	13	0.109

MGA: The mean gestational age, IQR: Interquartile Range



Subtitle of Figure 1: The distribution of groups 1 and 2 by MGA.

PI, RI and S/D ratio of UmA, MCA, UA, and UVf, FBV, AFI and EFW were compared between the two groups. No statistically significant difference was found between the two groups ($p > 0.05$) (Table 2). According to the comparison according to the time of ultrasound examination during the day of fasting, there was no statistically significant difference between all parameters of the subgroups 1a and 1b ($p > 0.05$) (Table 3). In the comparison between the subgroups 1x, 1y and 1z, UmA

RI was lower in the subgroup 1x than subgroups 1y and 1z and this difference was statistically significant ($p = 0.019$). There was no statistically significant difference in the other parameters between the groups ($p > 0.05$) (Table 4). In addition, there was no correlation between the number of fasting days and FBV and AFI. There was a negative correlation between FBV and AFI (Spearman's $\rho = -0.532$, $p < 0.001$) (Table 5).

Table 2. A comparison of B-mode and Doppler ultrasound findings between Groups

	Fasting			Non-fasting			Test	p
	n	Mean±SD	IQR	n	Mean±SD	IQR		
UmA PI	47	0.97±0.21	0.32	60	1.03±0.20	0.28	-1.539	0.127
UmA RI	47	0.61±0.10	0.15	60	0.64±0.08	0.10	-1.720	0.088
UmA S/D	45	2.82±0.72	1.05	50	3.02±0.71	0.44	-1.369	0.174
OSA PI	47	1.61±0.39	0.46	59	1.50±0.35	0.39	1.580	0.117
MCA RI*	47	0.78±0.09	0.14	59	0.79±0.22	0.09	-1.003	0.316
MCA S/D*	45	5.52±2.67	4.05	49	4.88±2.58	1.48	-1.007	0.284
UA PI*	46	0.82±0.37	0.36	53	0.86±0.44	0.43	-0.260	0.795
UA RI	46	0.53±0.17	0.16	53	0.52±0.14	0.17	0.547	0.586
UA S/D	46	2.25±1	0.65	53	2.34±1.09	0.77	-0.207	0.836
UVf*	47	197.70±159.77	213	58	202.17±147.03	190.2	-0.477	0.633
FBV*	50	6.18±8.34	8	58	8.67±9.42	10.50	-1.399	0.162
AFI*	95	13.11±1.91	3	91	12.60±3.23	3	-1.769	0.077
EFW*	88	1372.32±1210.61	2064	86	1500.14±1189.02	2252	-1.201	0.230

*: Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed groups, IQR: Interquartile Range

UmA: Umbilical artery PI: Pulsatility index RI: Resistive index S/D: Systolic and diastolic velocity ratio
MCA: Middle cerebral artery UA: Uterine artery UVf: Umbilical vein flow FBV: Fetal bladder volume
AFI: Amniotic fluid index EFW: Estimate fetal weight

Table 3. A comparison of B-mode and Doppler ultrasound findings according to the time of ultrasound examination

	0-8 hours (Group 1a)			9-16 hours (Group 1b)			Test	p
	n	Mean±SD	IQR	n	Mean±SD	IQR		
UmA PI	25	0.98±0.22	0.41	22	0.96±0.18	0.29	0.319	0.752
UmA RI	25	0.63±0.09	0.15	22	0.60±0.11	0.14	0.982	0.331
UmA S/D	24	2.88±0.81	1.08	21	2.76±0.62	1.07	0.573	0.570
MCA PI	25	1.67±0.37	0.49	22	1.54±0.40	0.48	1.205	0.235
MCA RI*	25	0.79±0.08	0.13	22	0.77±0.11	0.15	-0.502	0.616
MCA S/D*	24	5.70±2.76	4.34	21	5.32±2.61	4.35	-0.853	0.394
UA PI*	25	0.80±0.31	0.36	21	0.84±0.43	0.41	-0.210	0.834
UA RI	25	0.51±0.10	0.14	21	0.56±0.22	0.21	-1.067	0.292
UA S/D	25	2.15±0.61	0.55	21	2.36±1.33	0.89	-0.099	0.921
UVf*	25	219.24±190.02	247.5	22	173.23±116.05	230	-0.544	0.587
FBV*	30	8.03±10.21	9.25	20	3.40±2.58	5	-1.507	0.132
AFI*	59	12.88±2.01	2	36	13.47±1.70	2	-1.479	0.139

*: Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed groups, IQR: Interquartile Range

UmA: Umbilical artery PI: Pulsatility index MCA: Middle cerebral artery RI: Resistive index AFI: Amniotic fluid index
UA: Uterine artery S/D: Systolic and diastolic velocity ratio UVf: Umbilical vein flow FBV: Fetal bladder volume

Table 4. A comparison of B-mode and Doppler ultrasound findings according the number of fasting days

	0-10 days (Group 1x)			11-20 days (Group 1y)			11-20 days (Group 1z)			Test	p
	n	Mean±SD	IQR	n	Mean±SD	IQR	n	Mean±SD	IQR		
UmA PI	7	0.91±0.18	0.24	20	1.02±0.22	0.39	20	0.94±0.18	0.20	1.004	0.375
UmA RI	7	0.52±0.13a	0.13	20	0.64±0.97b	0.14	20	0.62±0.67ab	0.10	4.325	0.019
UmA S/D	7	2.53±0.62	0.72	19	3±0.79	1.11	19	2.75±0.67	0.74	1.269	0.292
MCA PI	7	1.69±0.35	0.55	20	1.48±0.29	0.21	20	1.72±0.45	0.77	2.185	0.124
MCA RI*	7	0.81±0.08	0.15	20	0.75±0.08	0.05	20	0.80±0.09	0.16	4.330	0.115
MCA S/D*	7	6.15±2.85	4.38	19	4.49±1.68	0.65	19	6.33±3.15	5.76	3.182	0.204
UA PI*	7	0.62±0.17	0.28	19	0.93±0.49	0.66	20	0.78±0.22	0.36	3.287	0.193
UA RI	7	0.58±0.33	0.18	19	0.54±0.15	0.23	20	0.51±0.09	0.15	0.528	0.594
UA S/D	7	1.81±0.29	0.51	19	2.56±1.43	1.09	20	2.10±0.43	0.63	3.338	0.188
UVf*	7	175.86±122.8	167	20	153.1±137.7	199	20	249.95±181.4	207.5	4.430	0.109
FBV*	2	2±1.41	-	24	5.33±9.70	5.75	24	7.38±7.08	7	5.719	0.057
AFI*	35	13.46±1.82	2	36	13.14±1.84	3	24	12.54±2.06	2.75	2.695	0.260

a,b : There are significant differences between different letters. There is no significant difference between the same letters.

*: Kruskal-Wallis test was used for non-normally distributed groups. Tukey HSD multiple-comparison test was used to determine the differences between the groups.

IQR: Interquartile Range UmA: Umbilical artery PI: Pulsatility index MCA: Middle cerebral artery
 RI: Resistive index UA: Uterine artery S/D: Systolic and diastolic velocity ratio UVF: Umbilical vein flow
 FBV: Fetal bladder volume AFI: Amniotic fluid index

Table 5. Correlation between fetal bladder volume - amniotic fluid index – the number of fasting days

	n	r (Rho)	p	95% confidence interval for r (Rho)
FBV-AFI	108	-0.532	<0.001*	-0.655 to -0.382
FBV-Days	50	0.099	0.493	-0.184 to 0.367
AFI-Days	95	-0.084	0.415	-0.281 to 0.119

*: p<0.05 indicates statistical significance

FBV: Fetal bladder volume AFI: Amniotic fluid index

Discussion

In our study, we investigated whether there is an effect by prolonged periods with no fluid or food ingestion despite normal physical activity during long and hot days of Ramaddan. Therefore, we examined the effect of Ramaddan fasting on B-mode and Doppler ultrasound findings and no statistically significant difference was observed between the fasting group and non-fasting control group. In previous studies conducted in September and November that have lower temperatures and a shorter period of fasting, there was no significant difference in AFI between the fasting and non-fasting groups [2,4]. In another study investigating the effects of fasting on UA flow there was no significant difference in UA RI, PI and S/D ratio between the fasting and non-fasting groups and thus it was indicated that the fasting has no significant

effect of UA flow [8]. In another study investigating the effects of fasting in September and October on fetal development, it was determined that the fasting does not affect fetal growth, AFI and UmA flow [5].

We believe that our study has different characteristics from similar studies conducted so far in terms of its period and analysis parameters. Our study also was conducted in June and July that have a long fasting period of 17 hours and average temperature of 310 in the shade [6]. Therefore, we believe that the studies conducted during these months are more significant to assess the effects that may be caused by hunger and thirst due to Ramaddan fasting. We observed no significant differences between the two groups in terms of the effects of long-term hunger and thirst on B-mode and Doppler ultrasound findings. In a similar study conducted by Moradi [9], in which the month of Ramaddan had coincided with August and September, it was noted that Ramaddan fasting had no effect on UA and UmA RI, PI and S/D ratio and AFI. Another study that was conducted during the summer season assessed both AFI and MCA and UmA S/D ratios and showed that fasting has no effect on these parameters [10]. In one of the other two studies conducted during the summer season, Sakar et al. [11] showed an increase in AFI in non-fasting group and Seckin et al. [12] showed in the latter study that there was no alteration in Doppler ultrasound indexes but a decrease in AFI.

In this study, we have also compared the flow in the umbilical vein which carries oxygen and nutrient rich blood from mother to fetus and showed no significant difference between the groups. In the relevant literature, we have found no studies evaluating UVf. As it is known, the value of UVf directly reflect placental function [13]. There is also a correlation between fetal growth and the value of UVf [14,15]. In some studies, it was shown that a decrease in the value of UVf was occurred before the changes in the flow of UmA in fetuses with intrauterine growth retardation [16]. Furthermore, in a study conducted in term fetuses, it was reported that the measurement of the amount of UVf is important for risk stratification before delivery and the risks during delivery increase in fetuses with low flow values [17]. In the light of these results, we believe it is important and valuable to evaluate the effects of fasting on UVf.

As known, fetal urine is one of the most important sources of amniotic fluid especially in the 3rd trimester [18]. In our study, we also measured FBV to increase objectivity in quantitative evaluation of AFI. Indeed, we believe that the negative correlation that was found between FBV and AFI in our study is an indicator of the contribution of fetal urine to the amniotic fluid. Our results showed no significant difference in both AFI and FBV between the two groups. Furthermore, there was no correlation between the number of fasting days and FBV and AFI. Mirghani et al. [19] in their study conducted in autumn season evaluated the FBV and determined that fasting does not cause a difference in bladder volume. In this study, we have determined that long-term hunger and thirst in the hot weather has no effect on AFI and FBV.

Considered studies related to fasting during pregnancy, we noticed that Ramaddan fasting has no effect on Doppler USG indices both in the summer and autumn. However, there are different results in AFI values in the studies conducted in the summer. We must emphasize that all the pregnant women in our study are healthy individuals who have sahur and iftar meals regularly and pay attention to

fluid intake. In our study, we think that the absence of a change in AFI values despite hunger and thirst in long and hot days can be explained by an optimal food and fluid intake during iftar and sahur meals. Along with this, the lack of significant difference should have been interpreted with caution because of possible lack of power calculation.

In addition, the present study showed that, in the sub-group comparisons made according to the number of fasting days, UmA RI values in the sub-group 1x (1-10 days) were observed to be lower than the other subgroups. In the study conducted by Moradi et al. [9], there was a decrease in UmA RI values in fasting and non-fasting groups at the beginning and end of the Ramaddan month. Therefore, they reported that this change was not statistically significant as it was detected in both groups and accept as a normal change that can be seen during the month. In our study, the decrease in UmA RI was attributed a compensation that occurred in order to increase fetomaternal blood flow in the early days of Ramaddan fasting. However, not affected of UmA PI and S/D ratios and the low number of cases give our thesis a speculative nature.

Our study has some limitations. First, the number of fasting pregnant included to study was not enough to draw power statistic. Second, Doppler ultrasound examination could not be performed to all pregnant in view of not tolerating prolonged supine position. However, having made of the study in the long and hot Ramaddan days, its strength side is. It should be mentioned that there are needs large and new researchs so that these data can be used in the clinical practice.

In conclusion, in pregnant women who have sahur and iftar meals regularly, Ramaddan fasting during long and hot days does not significantly alter AFI, FBV and UVf value, and indices of UMA, MCA and UA, but fasting decreases UMA RI in the early days of fasting in the small sized study.

Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

References

1. Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology* 2009;24:58-71.
2. Dikensoy E, Balat O, Cebesoy B, Ozkur A, Cicek H, Can G. Effect of fasting during Ramadan on fetal development and maternal health. *J Obstet Gynaecol Res* 2008.;4:494-8.
3. Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:121-6.
4. Kamyabi Z, Naderi T. The effect of Ramadan fasting on amniotic fluid volume. *Saudi Med J* 2004;5:45-6.
5. Dikensoy E, Balat O, Cebesoy B, Ozkur A, Cicek H, Can G. The effect of Ramadan fasting on maternal serum lipids, cortisol levels and fetal development. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:119-23.
6. Accuweather, Inc. Weather in July 2014 [Internet data]. Retrieved from <http://www.accuweather.com/tr/tr/konya/318795/july-weather/318795>.
7. Benson CB, Doubilet PM. Fetal measurements; normal and abnormal fetal growth. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JA, eds, *Diagnostic Ultrasound 3rd ed.* St. Louis, Missouri: Mosby;2004;1499-503.
8. Mirghani HM, Salem M, Weerasinghe SD. Effect of maternal fasting on uterine arterial blood flow. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:151-4.
9. Moradi M. The effect of Ramadan fasting on fetal growth and Doppler indices of pregnancy. *J Res Med Sci* 2011;16:165-9.
10. Hizli D, Yilmaz SS, Onaran Y, Kafali H, Danişman N, Mollamahmutoğlu L. Impact of maternal fasting during Ramadan on fetal Doppler parameters, maternal lipid levels and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:975-7.
11. Sakar MN, Gultekin H, Demir B, et al. Ramadan fasting and pregnancy: implications for fetal development in summer season. *J Perinat Med* 2015;43:319-23.
12. Seckin KD, Yeral MI, Karşlı MF, Gultekin IB. Effect of maternal fasting for religious beliefs on fetal sonographic findings and neonatal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;126:123-5.
13. Galan HL, Jozwik M, Rigano S, et al. Umbilical vein blood flow determination in the ovine fetus: comparison of Doppler ultrasonographic and steady-state diffusion techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1149-53.
14. Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo M, et al. Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:432-8.
15. Laurin J, Marsal, Persson PH, Lingman G. Ultrasound measurement of fetal blood flow in predicting fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:940-8.
16. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:834-8.
17. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Umbilical venous flow rate in term fetuses: can variations in flow predict intrapartum compromise? *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:61.
18. Gilbert WM, Brace RA. The missing link in amniotic fluid volume regulation: intramembranous absorption. *Obstetrics and Gynecology* 1989;74:748-54.
19. Mirghani HM, Weerasinghe DS, Ezimokhai M, Smith JR. The effect of maternal fasting on the fetal biophysical profile. *Int J Gynaecol Obstet* 2003.;81:17-21.

Corresponding Author: University of Health Sciences,
Konya Education and Research Hospital, Department of
Radiology, Hacı Şaban Mah, Meram Yeniyol Cad, No:97,
42090, Meram, Konya, Turkey

E-mail: aaltunkeser@hotmail.com

Üriner inkontinans alt tiplerinin yaşam kalitesi üzerine etkileri: doktora başvurmada üriner inkontinans alt tipinin önemi var mı?

The effects of urinary incontinence subtypes on quality of life: does it matter urinary incontinence subtype on doctor consultation

Bora İrer¹, Volkan Şen², Ömer Demir², Ozan Bozkurt², Adil Esen²

¹Eşrefpaşa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 24.07.2017

Kabul Tarihi: 16.10.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.330654

Öz

Amaç: Üriner inkontinanslı hastalarda inkontinans alt tiplerinin hastaların yaşam kalitesi skorlarına ve doktora başvurma oranlarına etkilerini araştırma amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İzmir Enternasyonal Fuar'ında 8 Mart Dünya Kadınlar Günü nedeniyle yapılan etkinlikte anket doldurmayı kabul eden 18 yaş üzeri kadınlar çalışmamıza dahil edildi. Katılımcılara; sosyodemografik karakteristikler, üriner inkontinans farkındalığı, üriner inkontinansın ciddiyeti ve yaşam kalitesi üzerine etkisi, doktora başvuru oranları, üriner inkontinans olası risk faktörlerini ve valide edilmiş ICIQ-SF formunu da içeren anket yapıldı. Sıkışma ve stres tip inkontinansın yaşam kaliteleri üzerine ve doktora başvuru oranları üzerine etkileri karşılaştırıldı. Bilinen kognitif bozukluğu olan ya da 18 yaşından küçük olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Toplam 719 kadın çalışmaya dahil edildi ve üriner inkontinans prevalansı %50,3 olarak hesaplandı. Stres üriner inkontinans %34,8 oranla (250 hasta) katılımcılarda en fazla saptanan üriner inkontinans alt tipi oldu. Sıkışma tipi üriner inkontinans ve karışık tip üriner inkontinans sırasıyla 50 (%6,9) ve 62 (%8,6) katılımcıda saptandı. Her ne kadar urge üriner inkontinans ve stres üriner inkontinanslı katılımcılar arasında semptomların ciddiyeti bakımından ICQ-SF 4 ve ICQ-SF total skorları arasında anlamlı farklılık saptanmasa da ($2,4 \pm 0,9$ vs $2,3 \pm 0,9$, $p=0,085$; $8 \pm 3,9$ vs $7,5 \pm 4,0$ $p=0,590$); urge üriner inkontinanslı katılımcılarda stres üriner inkontinanslı katılımcılara göre ortalama QoL değerleri daha kötü ($3,8 \pm 2,5$ vs $3,3 \pm 2,4$; $p=0,042$) ve tedavi amaçlı doktora başvuru oranları anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%45,1 vs %24; $p<0,001$).

Sonuç: Üriner inkontinans katılımcıların yaklaşık yarısını etkileyecek kadar yüksek prevalansa sahip önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda her ne kadar stres üriner inkontinans yüzdeleri daha fazla olarak saptansa da sıkışma tipi üriner inkontinans, hastaların yaşam kalitesini daha kötü olarak etkilediğinden doktora tedavi amaçlı başvuru oranları daha yüksek olarak saptanmıştır. Diğer taraftan bu kadar sık olarak saptanan stres üriner inkontinanslı hastaların doktora başvuru oranlarını ve hastalığın farkındalık oranlarını arttırabilmek amacıyla çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yaşam kalitesi, sıkışma tipi üriner inkontinans, stres üriner inkontinans, üriner inkontinans

Abstract

Aim: We wanted to evaluate the effect of incontinence subtypes on the quality of life scores of patients and the status of doctor consultation in patients with urinary incontinence.

Material and Method: The cohort consisted of all women who accepted to participate in the study on a weekend for International Women's Day Campaign at Izmir International Fair were included. A questionnaire including socio-demographic characteristics, data regarding UI, risk factors of UI and the validated International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) were filled by urologists with face-to-face interviews.

Women with cognitive disability impeding response to the questionnaire or those suffering from dementia and under the age 18 years old were excluded. Urge and stress urinary incontinence was compared in terms of the quality of life scores and the status of doctor consultation.

Results: A total of 719 women were included and the prevalence of urinary incontinence was 50.3% in our study. SUI was the most common type of urinary incontinence with a rate of 34.8%. MUI and UUI were detected in 50 (6.9%) and 62 (8.6%) women, respectively. There were no statistical differences between UUI and SUI in terms of ICQ-SF 4 question score (2.4 ± 0.9 vs 2.3 ± 0.9) and ICQ-SF total scores ($8\pm 3,9$ vs $7,5\pm 4$) ($p=0.085$ and $p=0.590$). Mean QoL (ICQ-SF 5) of UUI was worse than SUI ($3,8\pm 2,5$ vs $3,3\pm 2,4$; $p=0.042$) and treatment seeking rates were higher in women with UUI compared to women with SUI (45.1% vs 24%; $p<0.001$).

Conclusions: Urinary incontinence is a highly prevalent health problem affecting almost half of the adult women with a rising prevalence with aging. Although the prevalence of stress urinary incontinence is higher than urge incontinence; urge incontinent patients tend to consult a doctor more than stress urinary incontinent patients because of worsen quality of life scores.

Keywords: Quality of life, stress urinary incontinence, urge urinary incontinence, urinary incontinence

Giriş

Üriner inkontinans prevalansı yapılan çalışmalarda %25-45 arasında değişmekle birlikte Amerika'da yıllık maliyeti yaklaşık olarak 26 milyar doları aşan dünya çapında ciddi bir sağlık sorunudur [1-3]. Stres üriner inkontinans; fiziksel zorlanma, öksürme ve hapsirme gibi karın içi basınç artış durumlarında meydana gelen istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır ve en sık görülen üriner inkontinans alt tipidir [4-6]. Diğer en sık görülen üriner inkontinans alt tipleri sıkışma tipi üriner inkontinans (aciliyet hissi ile birlikte istenmeyen idrar kaçırma) ve mikst tip (stres ve sıkışma tip birlikte) üriner inkontinanstır [4]. International Continence Society (ICS) tarafından çeşitli üriner inkontinans risk faktörleri tanımlanmış; en sık saptanan risk faktörleri yaş, obezite-adipozite, doğum sayısı, gebelik, menopozal replasman tedavisi, etnik köken ve ırk, histerektomi öyküsü, diyet, sosyoekonomik durum, sigara, fiziksel aktivite ve hasta komorbiditelerinden oluşmaktadır [7]. Üriner inkontinans alt tipleri bu risk faktörlerinden çeşitli düzeylerde etkilenebilmektedir.

Üriner inkontinans prevalansı bu kadar yüksek olmasına karşın, tedavi amacıyla doktora başvuranların yüzdesi oldukça azdır. Dünya çapında üriner inkontinanslı kadınların sadece %13-55'i tedavi amaçlı doktora

başvurmaktadırlar [8-10]. Biz bu çalışmada kadınlar arasındaki üriner inkontinans farkındalığını arttırmayı, üriner inkontinans alt tiplerinin yaşam kalitesi ve doktora başvurma oranlarındaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 8 Mart Dünya Kadınlar Günü nedeni ile yapılan etkinlikte anket doldurmayı kabul eden kadınlar dahil edildi. Kadınlara; sosyodemografik karakteristikleri, üriner inkontinans farkındalığını, üriner inkontinans risk faktörlerini içeren bir değerlendirme anketi ve Türkçe'ye valide edilmiş International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) anket formu üroloji uzmanları tarafından yüz-yüze görüşme tekniği uygulanarak dolduruldu. Demans ya da sorulara cevap verme yetisini bozabilecek kognitif bozukluğu olan kadınlar ve 18 yaşın altındaki kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Üriner inkontinans alt tiplerinin tanımlanmasında ICS tarafından standardize edilmiş tanımlar kullanıldı [4]. Uygulanan anket formu iki bölümden oluşmaktaydı. İlk bölümde hastanın yaşı, mesleği, eğitim durumu, obstetrik öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid bezi hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbid hastalıkları, medeni durumu, geçirilmiş

operasyon öyküsü ve doktora başvuru durumunu değerlendiren sorular ikinci bölümde ise valide edilmiş ICIQ-SF anket formu mevcuttu [11]. ICIQ-SF anket formunda üriner inkontinans sıklığı, miktarı, tipi ve günlük yaşam üzerinde etkileri sorgulanmakta olup 0-21 değerleri arasında skora yapılmaktadır.

Stres üriner inkontinans ve sıkışma tipi üriner inkontinans olan hastalar risk faktörleri, QoL skorları, inkontinans şiddeti ve doktora başvuru oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular

Toplamda 719 kadın çalışmaya dahil edildi ve katılımcıların yaş ortalaması 51,2±11,1 (18-85) yaş idi. Katılımcıların büyük bir çoğunluğu ev hanımı (406 kadın, %56,5) iken, 125 (%17,4) katılımcı aktif çalışmaktaydı ve 188 (%26,1) katılımcı emekliydü. Üriner inkontinans prevalansı %50,3 olarak hesaplandı. Stres üriner inkontinans %34,8 oranla (250 hasta) katılımcılarda en fazla saptanan üriner inkontinans alt tipi oldu. Sıkışma tipi üriner inkontinans ve karışık tip üriner inkontinans sırasıyla 50 (%6,9) ve 62 (%8,6) katılımcıda saptandı. ICIQ-SF 4. sorusuna göre üriner inkontinans miktarı değerlendirildiğinde; 290 (%80,1) kadında az miktarda idrar kaçırma, 60 (%16,6) kadında orta derecede ve 12 (%3,3) kadında ileri derecede idrar kaçırma mevcuttu. Her ne kadar urge üriner inkontinans ve stres üriner inkontinanslı katılımcılar arasında semptomların ciddiyeti bakımından ICQ-SF 4 ve ICQ-SF total skorları arasında anlamlı farklılık saptanmasa da (2,4±0,9 vs 2,3±0,9, p=0,085; 8±3,9 vs 7,5±4, p=0,590); urge üriner inkontinanslı katılımcılarda stres üriner inkontinanslı katılımcılara göre ortalama QoL değerleri daha kötü (3,8±2,5 vs 3,3±2,4; p=0,042) ve tedavi amaçlı doktora başvuru oranları anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%45,1 vs %24; p<0,001) (Tablo 1).

Tablo 1. Sıkışma tipi üriner inkontinans ve stres üriner inkontinanslı hastaların ICQ-SF skorları ve doktora başvuru durumlarının karşılaştırılması

	Sıkışma tipi üriner inkontinans (n=62)	Stres üriner inkontinans(n=250)	p
ICQ-SF 4 (ort±SD)	2.4±0.9	2.3±0.9	0.085
ICQ-SF 5 (ort±SD) (QoL)	3.8±2.5	3,3±2,4	0.041
ICQ-SF Total (ort±SD)	8±3.9	7.5±4	0.590
Doktora başvuru (n,%)	30 (48.4%)	60 (24%)	<0.001

ICQ-SF; International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form, SD; standart deviasyon

Stres üriner inkontinans ve sıkışma tipi inkontinans olası üriner inkontinans risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; sıkışma tipi inkontinansla yaş ortalaması daha fazla iken (54,9±11,4 vs 52,7±9; p=0,017) stres üriner inkontinanslı hastaların vücut kitle indeksi ortalaması anlamlı olarak fazla olarak bulundu (28±2,3 vs 30,4±3,0; p=0,001). Buna karşın hipertansiyon, hipertiroidizm, koroner arter hastalığı, KOAH gibi kronik hastalıklar, parite ve eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Üriner inkontinans alt tiplerinin olası risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Sıkışma tipi inkontinans (n=62)	Stres inkontinans (n=250)	p
Yaş (ort±SD)	54.9±11.4	52.7±9.2	0.017
Parite (doğum sayısı±SD)	1.1±0.6	1.1±0.6	0.479
VKİ (ort±SD)	28±2.3	30.4±3.0	0.001
Diabetes mellitus (n,%)	20 (%32.3)	34 (%13.6)	<0.001
Hipertansiyon (n,%)	30 (%48.4)	96 (%38.4)	0.151
Hipertiroidizm (n,%)	3 (%4.8)	6 (%2.4)	0.304
Koroner arter hastalığı (n,%)	5 (%8.1)	9 (%3.6)	0.129
KOAH (n,%)	1 (%1.6)	3 (%1.2)	0.796
Eğitim düzeyi (n,%)			
İlk ve orta okul	31 (%50)	127 (%50.8)	0.691
Lise	20 (%32.3)	69 (%27.6)	
Üniversite	11 (%17.7)	54 (%21.6)	

SD; standart deviasyon, VKİ; vücut kitle indeksi, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Tartışma

Üriner inkontinans prevalansı ülkeler ve ırklar arasında farklılık gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda üriner inkontinans prevalansı Norveç'te %23,7, Nijerya'da %5,2, Brezilya'da %52,3, Amerika'da %38,6, Katar'da %20,7 ve Kore'de %23,8 olarak saptanmıştır [1,12-15]. Ülkemizde üriner inkontinans prevalansını araştıran az miktarda çalışma bulunmaktadır [16-18]. Koçak ve ark. [16] yaptıkları çalışmada üriner inkontinans prevalansını %23,9 olarak saptarken; inkontinans kadınların %25,6'sında sıkışma tipi, %33,1'inde stres tip ve %41,3'ünde ise mikst tip üriner inkontinans mevcuttu. Kaşıkçı ve ark. [18] Erzurum'da yaptıkları çalışmada üriner inkontinans prevalansı %51,6 olarak hesaplanırken, inkontinans olan katılımcıların %39,3'ünde stres, %44,1'sinde sıkışma tipi ve %34,2'unda

mikst tip üriner inkontinans saptandı. Çalışmamızda ise üriner inkontinans prevalansı %50,3 olarak hesaplanırken; bu kadınların %69,1'i stres, %17,1'i sıkışma tipi ve %13,8'i ise mikst üriner inkontinanstı. Prevalans yüzdelerinin bu kadar farklı çıkmasındaki nedenler çalışma dizaynlarının ve dahil edilme kriterlerinin farklı olmasından, sosyokültürel farklılıklardan ve bölgeler arası doğum sayılarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Yapılan çalışmaların birçoğu retrospektif dosya üzerinden, bir kısmı kliniğe başvuran hastalar üzerinden yapılmış olsa da çalışmamızda literatürde oldukça nadir bulunan uzman ürolog ile yüz-yüze görüşme metodu kullanılmıştır [12-18].

Üriner inkontinans prevalansı bu kadar yüksek olmasına karşın, tedavi olmak amacıyla doktora başvuranların yüzdesi oldukça azdır. Dünya çapında üriner inkontinanslı kadınların sadece %13-55'i tedavi amaçlı doktora başvurumaktadırlar [8-10]. Kadınların büyük bir kısmı semptomları anormal ya da ciddi olarak görmedikleri için ya da zamanla geçeceğine inandıkları için, bir kısmı da bu sebeple doktora başvurmadan utandıkları için tedavi ihtiyacı duymamaktadırlar [8-10]. Yaşlı kadınlar idrar kaçırma olayını yaşlanmanın normal bir sonucu olarak görmektedirler. Stres üriner inkontinanslı kadınların büyük bir bölümü özellikle jinekolojik muayene yapılması gerekliliğinden ve etkin tedavi yöntemi olan operasyondan çekindikleri için de doktora başvurmamaktadırlar [10,19]. Üriner inkontinanslı kadınlar sık tuvalete gidip mesane boşaltarak, sosyal etkileşimleri sınırlayarak ve hijyen önlemlerini kullanarak günlük yaşamlarında üriner inkontinansı gizleme eğilimindedir [20]. Çalışmamızda ise üriner inkontinans olan kadınların sadece 88'i (%28,2) tanı-tedavi amaçlı doktora başvurduğu saptandı. Doktora başvurmayan 224 kadının 125'i (%55,8) inkontinansın yaşa bağlı normal bir durum olduğunu düşündüğünden ve önemsemediğinden, 61'i (%27,2) utanma hissinden dolayı ve 38'i (%17) ise muayene ya da operasyon olasılığından korktuğu için başvurmadığını belirtmiştir. Ayrıca çalışmamızda genel olarak üriner inkontinansın yaşam kalitesi üzerine olan etkisi ICQ-SF 5 sorusuna verilen cevaplarla değerlendirilmiş olup; her iki inkontinans alt tipinde de hafif-orta derecede bir etkilenme olduğu görülmüştür. Bu değerler karşılaştırıldığında çalışmamızda sıkışma tipi üriner inkontinansın stres inkontinansa göre yaşam kalitesini daha çok bozduğu gözlenmektedir. Aynı şekilde doktora başvurular göz önüne alındığında sıkışma tipi üriner inkontinanslı olan kadınlar stres üriner inkontinanslı olan hastalara göre anlamlı olarak daha

fazla şekilde doktora başvurmuşlardı. Gamberio ve ark. [21] ve Stewart ve ark. [22] yaptıkları araştırmalarda da çalışmamıza benzer şekilde sıkışma tipi inkontinanslı olan hastalarda yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Bunun nedeni sıkışma ve aciliyet hissinin kadınları ciddi oranda rahatsız etmesi ve bu nedenle profilaktik işeme ve sıvı kısıtlaması gibi yaşam tarzı değişikliklerine yönelmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Üriner inkontinans her ne kadar mortaliteye etkisi olan bir hastalık olarak görülmesi de genital kandidiyazis, sellülit, süregen deri irritasyonu ve noktüriye bağlı uyku bozuklukları gibi önemli morbiditelere yol açabilmektedir. Üriner inkontinans ayrıca sosyal geri çekilme, azalmış benlik saygısı, depresyon, utanmaya bağlı cinsel disfonksiyon gibi psikiyatrik morbiditelere de neden olabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda etkilemektedir [23]. Literatürde depresyon ve üriner inkontinans birlikteliğini araştırmış çeşitli kohort çalışmaları bulunmaktadır [24]. Üriner inkontinanslı hastalarda depresyon sıklığı artmış olmakla birlikte; depresyonlu hastalarda merkezi sinir sistemindeki azalmış serotoninin özellikle sıkışma tipi üriner inkontinans riskini arttırdığına dair yayınlar da mevcuttur [25].

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Çalışmanın dizaynı nedeni ile üriner inkontinans prevalansı katılımcılarının subjektif cevaplarına göre hesaplanmıştır. Objektif değerlendirme için stres inkontinansta jinekolojik muayene yapılmalı ve üriner enfeksiyonları dışlamak için de idrar tahlili bakılmalıdır. Ancak literatürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışma dizaynından dolayı bu değerlendirmeler yapılamamaktadır.

Sonuç: Üriner inkontinans katılımcıların yaklaşık yarısını etkileyecek kadar yüksek prevalansa sahip önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda her ne kadar stres üriner inkontinans yüzdeleri daha fazla olarak saptansa da sıkışma tipi üriner inkontinans, hastaların yaşam kalitesini daha kötü olarak etkilediğinden doktora tedavi amaçlı başvuru oranları daha yüksek olarak saptanmıştır. Diğer taraftan bu kadar sık olarak saptanan stres üriner inkontinanslı hastaların doktora başvuru oranlarını ve hastalığın farkındalık oranlarını arttırabilmek amacıyla çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Reigota RB, Pedro AO, de Souza Santos Machado V, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. Prevalence of urinary incontinence and its association with multimorbidity in women aged 50 years or older: A population-based study. *Neurourol Urodyn* 2016;35:62-8.
2. Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: Longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC Urol* 2013;13:27.
3. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, Leblanc K, Zhou SZ, Hunt T. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *Urology* 2004;63:461-5.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al; International Urogynecological Association; International Continence Society. An international Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29:4-20.
5. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int.* 2004 Feb.;93:324-330.
6. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-14; discussion 1314-5.
7. Moore K, Dumoulin C, Bradley C, et al. Adult Conservative management. In: Abrams P, Cardoza L, Khoury AE, Wein A, editors. *International consultation on urinary incontinence. 5th edition.* Plymouth, UK: Health Publications Ltd.; 2013. pp. 1101-95.
8. Reymert J, Hunskaar S. Why do only a minority of perimenopausal women with urinary incontinence consult a doctor? *Scand J Prim Health Care* 1994, 12:180-183.
9. St. John W, Griffiths S, Wallis M, McKenzie S. Women's management of urinary incontinence in daily living. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2013, 40(5):524-532.
10. Perera J, Kirthinanda DS, Wijeratne S, Wickramarachchi TK. Descriptive cross sectional study on prevalence, perceptions, predisposing factors and healthseeking behaviour of women with stress urinary incontinence. *BMC Womens Health.* 2014 Jul 2;14:78.
11. Cetinel B, Ozkan B, Can G. The validation study of ICIQ-SF Turkish version. *Turk J Urol* 2004;30:332-8.
12. Choi H, Park JY, Yeo JK, et al. Population-based survey on disease insight, quality of life, and health-seeking behavior associated with female urinary incontinence. *Int Neurourol J* 2015;19:39-46.
13. Luo X, Chuang CC, Yang E, Zou, KH, Araiza AL, Bhagnani T. Prevalence, management and outcomes of medically complex vulnerable elderly patients with urinary incontinence in the United States. *Int J Clin Pract* 2015;69:1517-24.
14. Badejoko OO, Bola-Oyebamiji S, Awowole IO, Salako AA, Ogunniyi SO. Urinary incontinence: prevalence, pattern and opportunistic screening in Ile -Ife, Nigeria. *Int Urogynecol J* 2016;27:269-73.
15. Felde G, Ebbesen MH, Hunskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *Neurourol Urodyn.* 2015 Nov 20. doi: 10.1002/nau.22921. [Epub ahead of print]
16. Zumrutbas AE, Bozkurt AI, Tas E, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: results of a population-based survey. *Int J Urol* 2014;21:1027-33.
17. Kocak I, Okyay P, Dundar M, Erol H, Beser E. Female urinary incontinence in the west of Turkey: prevalence, risk factors and impact on quality of life. *Eur Urol* 2005;48:634-41.
18. Kaşıkçı M, Kılıç D, Avşar G, Sirin M. Prevalence of urinary incontinence in older Turkish women, risk factors, and effect on activities of daily living. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;61:217-23.
19. Hemachandra NN, Rajapaksa LC, Manderson L. A "usual occurrence": stress incontinence among reproductive aged women in Sri Lanka. *Soc Sci Med* 2009, 69:1395-1401.
20. St. John W, Griffiths S, Wallis M, McKenzie S. Women's management of urinary incontinence in daily living. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2013, 40:524-532.
21. Gameiro MO, Moreira EC, Ferrari RS, Kawano PR, Padovani CR, Amaro JL. A comparative analysis of pelvic floor muscle strength in women with stress and urge urinary incontinence. *Int Braz J Urol.* 2012;38:661-6.
22. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20:327-36.
23. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, McClish D, Fantl JA. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Continence Program in Women (CPW) Research Group. Qual of Life Res* 1994, 3:291-306.
24. Herzog AR, Fultz NH, Brock BM, Brown MB, Diokno AC. Urinary incontinence and psychological distress among older adults. *Psychol Aging* 1988;3:115-21.
25. Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD. Urinary incontinence and depression. *J Urol* 1999;162:82-4.

Sorumlu Yazar: Volkan Şen, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Yerleşkesi, İnciraltı, 35340, İzmir, Türkiye
E-mail: sen_volkan@yahoo.com

The association of adenoma size with the biochemical parameters and cardio-metabolic risk factors in primary hyperparathyroidism

Primer hiperparatiroidide adenom hacmi ile labaratuvar parametreleri ve kardiyo-metabolik risk faktörlerinin ilişkisi

Muhammed Kizilgul, Mustafa Caliskan, Bekir Ucan, Erkam Sencar, Davut Sakiz, Erman Cakal, Mustafa Ozbek

Department of Endocrinology and Metabolism, University of Health Sciences, Diskapi Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 17.10.2017 Kabul Tarihi: 05.12.2017 Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.344895

Abstract

Aim: The studies conducted to investigate the association between biochemical manifestations of hyperparathyroidism such as serum parathyroid hormone, serum calcium, and serum phosphate levels, and parathyroid adenoma weight and volume have conflicting results. We aimed to investigate whether there is an association of preoperative size of adenoma with laboratory parameters and cardio-metabolic risk factors in patients with primary hyperparathyroidism.

Material and Method: Seventy-five patients with PHPT and 96 control subjects were enrolled in the study. Demographic, anthropometric and biochemistry data were recorded. Correlation analysis was used for determining the relation between adenoma volume and cardio-metabolic parameters. Preoperative adenoma volume was calculated by the ellipsoid model formula.

Results: Mean age was similar between groups (52.69 ± 10.91 to 53.33 ± 7.70 , $p:0.667$). Mean size of adenoma was 1.42 ± 2.62 cm³. Size of adenoma was positively correlated with calcium and parathormone levels and negatively correlated with vitamin D level ($p<0.05$). Size of adenoma was not correlated with cardio-metabolic risk factors including systolic blood pressure, diastolic blood pressure, age, fasting plasma glucose, lipid profile, body mass index, carotis intima media thickness, CRP and HOMA-IR ($p>0.05$). PTH, calcium, phosphorus or vitamin D levels were also not correlated cardio-metabolic risk factors.

Conclusions: Adenoma volume has a correlation with parathormone, calcium, phosphorus and vitamin D levels, however, it is not associated with cardio-metabolic risk factors.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, adenoma volume, cardio-metabolic risk factors

Öz

Amaç: Primer hiperparatiroidili hastalarda, paratiroid adenom ağırlığı veya hacminin hiperparatiroidinin biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada, primer hiperparatiroidili hastalarda preoperatif adenom hacmi ile laboratuvar parametreleri ve kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya primer hiperparatiroidisi olan 75 hasta ve 96 kontrol olgusu alındı. Demografik, antropometrik ve biyokimyasal veriler kaydedildi. Adenom hacmi ile laboratuvar ve kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişki korrelasyon analizi ile değerlendirildi. Preoperatif adenoma hacmi ellipsoid model formülü ile hesaplandı.

Sonuçlar: Ortalama yaş her iki grupta benzerdi (52.69 ± 10.91 to 53.33 ± 7.70 , $p=0.667$). Ortalama adenom hacmi 1.42 ± 2.62 cm³ idi. Paratiroid adenom hacmi, parathormon ve kalsiyum düzeyleri ile pozitif korrele iken, vitamin D düzeyleri ile negatif korrele idi ($p<0.05$). Paratiroid adenom hacmi, kardiyometabolik risk faktörleri olan sistolik ve diyastolik kan basıncı, yaş, açlık plazma glukozu, lipid profili, vücut kitle indeksi, karotis intima media kalınlığı, CRP ve HOMA-IR ile ilişkili değildi ($p>0.05$). Parathormon, kalsiyum, fosfor veya vitamin D düzeyleri ile kardiyometabolik risk faktörleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Paratiroid adenoma hacmi ile parathormon, kalsiyum ve vitamin D düzeyleri arasında korrelasyon olmasına rağmen paratiroid adenoma hacmi ile kardiyometabolik risk faktörleri arasında ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidi, adenoma hacmi, kardiyometabolik risk faktörleri

Introduction

Elevated serum calcium and elevated or non-suppressed levels of parathyroid hormone (PTH) characterize primary hyperparathyroidism (PHPT) [1]. A single benign parathyroid adenoma is the most common lesion found in PHPT patients. There is a substantial increase in the incidence of PHPT in countries where biochemical screening tests become available [2]. Cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells express PTH receptors [3], and experimental and clinical studies have shown that increased PTH was associated with myocardial fibrosis, calcification, and hypertrophy [4]. Increased levels of PTH have been demonstrated in hypertension [5], left ventricular hypertrophy [6], atrial fibrillation [7] and could predict cardiovascular mortality [8], which may suggest the hypothesis that increased PTH is associated with cardiovascular disease risk. On the other hand, some studies did not support this hypothesis [9,10]. Even mild primary hyperparathyroid patients have increased cardiovascular abnormalities and dysfunction and mortality many of which improved with parathyroidectomy [11–15]. Preoperative biochemical markers of calcium homeostasis and ultrasonographic features of parathyroid adenoma may affect the surgical decisions related to the extent of neck exploration and parathyroid gland excision. The studies conducted to investigate the association between biochemical manifestations of hyperparathyroidism such as serum parathyroid hormone, serum calcium, and serum phosphate levels, and parathyroid adenoma weight and volume have conflicting results [16–21].

We aimed to investigate whether there is an association of preoperative size of adenoma with laboratory parameters and cardio-metabolic risk factors in patients with primary hyperparathyroidism.

Material and Method

Patient selection

Seventy-five patients with PHPT diagnosed in Diskapi Training and Research Hospital between 2012 and 2017 and 96 control subjects were enrolled in the study. Ethics committee approval and written informed consent of participants were obtained before the study. Patients with multiple endocrine neoplasia, parathyroid cancer, thyroid cancer, hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and patients had known to interfere with calcium and vitamin D metabolism for at least 2 weeks before hospital admission were excluded. Patients diagnosed with familial hypocalciuric hypercalcemia were also excluded. None of our patients used any medicine that have effect on calcium metabolism. PHPT was diagnosed by demonstrating persistent hypercalcemia in the presence of inappropriately normal or elevated PTH concentrations [22]. All patients underwent parathyroidectomy. Seventy patients had pathologically confirmed single parathyroid adenoma, 1 patient had parathyroid carcinoma, 2 patients had parathyroid hyperplasia, 2 patients had double parathyroid adenoma.

Clinical, biochemical and hormonal measurements

Baseline demographic data, clinical characteristics, blood sampling were obtained in all study subjects. Weight, height, circumferences of waist (WC) and hip (HC), body

mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure (BP) were measured. BMI was calculated as weight (kg)/height (m)². All patients underwent a biochemical, and hormonal examination including serum glucose, albumin, total calcium, 24-hour urinary calcium, phosphorus, creatinine, hs-CRP, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels the morning after an overnight fast, by using colorimetric methods. The concentration of plasma parathyroid hormone (PTH) was measured using an intact PTH assay (chemiluminescent immunoassay with an Immulite 2000; normal range 12–65 pg/ml). Plasma 25-OH vitamin D was measured via radioimmuno assay. Insulin resistance was calculated by the homeostasis model assessment (HOMA-IR) [23].

Parathyroid ultrasonography (US) was performed using High-resolution B-mode ultrasound images (EUB 7000 HV; Hitachi, Tokyo, Japan) with a 13-MHz linear array transducer. The volume of parathyroid adenoma was calculated by the ellipsoid model formula (length x thickness x width x 0.52) [24].

Carotid intima-media thickness (CIMT) was measured for assessing carotid atherosclerosis. CIMT was defined as the distance between the blood-intima and media-adventitia boundaries on B-mode imaging high-resolution ultrasound system (EUB 7000 HV; Hitachi, Tokyo, Japan).

Blood pressure was measured from both arms using mercury sphygmomanometer based on Korotkoff phase I and phase V sounds with the subject rested in a sitting position for a minimum of 10 minutes. A second measurement was taken

from the arm that had a higher value. The mean systolic and diastolic blood pressure values were calculated from the two measurements, which were taken at least three minutes apart.

Statistical analysis: Statistical analysis was performed using JMP 13.0.1 software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Descriptive analyses were expressed as mean±standard deviation (SD) and percentages (%). Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk W was used for normality. Chi-square test or Fisher's exact test, where appropriate, was used for categorical variables. The Student's t-test for normally distributed continuous variables and Mann-Whitney U test for continuous variables, which were not normally distributed were used. Correlations were analyzed using Pearson and Spearman's correlation. P<0.05 was considered as statistically significant.

Results

Seventy-five patients with PHPT and 96 controls were included in the study. Mean age was similar between groups (52.69 ± 10.91 to 53.33 ± 7.70, p:0.667). Mean size of adenoma was 1.42 ± 2.62 cm³. Sex distribution, BMI was similar between groups (p>0.05). Vitamin D, fasting plasma glucose, creatinine, HDL-C, LDL-C, triglyceride and CRP levels were similar between groups (p>0.05). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, calcium and parathormone levels were significantly higher in PHPT group (p<0.0001). Phosphorous was significantly lower in PHPT group (p<0.0001). CIMT and HOMA-IR were significantly higher in PHPT group (p<0.05) (Table 1).

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients and controls

	PHPT Group (n:75)		Control Group (n:96)		P
	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	
Age (years)	52.69	10.91	53.33	7.70	0.667
Sex (Female)	65	87	73	76	0.081
BMI (kg/m ²)	30.61	5.12	29.55	4.34	0.159
Systolic blood pressure (mmHg)	136.56	15.10	121.72	10.57	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.81	7.46	78.76	5.56	<0.0001
Calcium (mg/dL)	11.11	0.81	9.37	0.38	<0.0001
Phosphorous (mg/dL)	2.68	0.43	3.44	0.50	<0.0001
Parathormone (pg/mL)	236.89	223.96	60.55	25.40	<0.0001
Vitamin D (ng/mL)	14.76	12.71	15.31	11.76	0.776
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	90.59	8.79	88.27	8.11	0.079
Creatinine (mg/dL)	0.76	0.20	0.90	1.00	0.191
LDL-Cholesterol (mg/dL)	123.93	32.18	119.25	24.04	0.299
HDL-Cholesterol (mg/dL)	51.54	11.99	51.95	11.66	0.825
Triglyceride (mg/dL)	147.19	61.83	142.43	69.79	0.641
CIMT (cm)	0.67	0.13	0.60	0.10	0.0009
CRP (mg/L)	3.41	3.31	3.34	2.98	0.882
HOMA-IR	2.93	1.87	2.20	1.35	0.005

Size of adenoma was positively correlated with calcium and parathormone levels and negatively correlated with phosphorous level ($p < 0.05$). Size of adenoma was not correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, age, fasting plasma glucose, creatinine, LDL-C, HDL-C, triglyceride, BMI, CIMT, CRP and HOMA-IR ($p > 0.05$) in PHPT group (Table 2).

Table 2. Correlation of the adenoma size with the clinical and laboratory parameters in PHPT group

	Correlation Coefficient	p
Systolic blood pressure (mmHg)	0.110	0.377
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.046	0.710
24-hour urinary calcium (mg/day)	0.057	0.661
Age (years)	0.034	0.781
Calcium (mg/dL)	0.307	0.011
Phosphorous (mg/dL)	-0.170	0.166
Parathormone (pg/mL)	0.522	<0.0001
Vitamin D (ng/mL)	-0.457	<0.0001
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	-0.226	0.064
Creatinine (mg/dL)	0.037	0.762
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.200	0.102
Triglyceride (mg/dL)	0.018	0.884
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.105	0.395
BMI (kg/m ²)	0.068	0.584
CIMT (cm)	0.025	0.839
CRP (mg/L)	0.017	0.893
HOMA-IR	-0.125	0.314

Parathyroid hormone levels were positively correlated with calcium levels, and negatively correlated with phosphorous

and vitamin D levels ($p < 0.05$). Parathyroid hormone levels were not correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, age, fasting plasma glucose, creatinine, LDL-C, HDL-C, triglyceride, BMI, CIMT, CRP and HOMA-IR in PHPT group ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 3. Correlation of the parathormone levels with the clinical and laboratory parameters in PHPT group

	Correlation Coefficient	p
Systolic blood pressure (mmHg)	-0.042	0.724
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.107	0.371
24-hour urinary calcium (mg/day)	0.107	0.385
Age (years)	-0.041	0.728
Calcium (mg/dL)	0.341	0.0028
Phosphorous (mg/dL)	-0.242	0.037
Vitamin D (ng/mL)	-0.621	<0.0001
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	0.071	0.546
Creatinine (mg/dL)	-0.224	0.053
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.386	0.0007
Triglyceride (mg/dL)	-0.169	0.151
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.013	0.912
BMI (kg/m ²)	0.059	0.618
CIMT (cm)	0.011	0.924
CRP (mg/L)	-0.080	0.500
HOMA-IR	-0.005	0.969

Calcium, phosphorus or vitamin D levels were not correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, age, fasting plasma glucose, creatinine, LDL-C, HDL-C, triglyceride, BMI, CIMT, CRP and HOMA-IR in PHPT group ($p > 0.05$) (Table 4).

Table 4. Correlation of the calcium, phosphorus and vitamin D levels with the clinical and laboratory parameters in PHPT group

	Calcium		Phosphorus		Vitamin D	
	CC	p	CC	p	CC	p
Systolic blood pressure (mmHg)	0.096	0.423	-0.063	0.599	0.006	0.962
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.031	0.793	0.004	0.975	-0.148	0.216
24-hour urinary calcium (mg/day)	0.152	0.215	-0.165	0.178	0.117	0.341
Age (years)	0.028	0.813	0.044	0.710	-0.070	0.553
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	-0.197	0.091	-0.117	0.316	-0.128	0.273
Creatinine (mg/dL)	0.224	0.054	0.111	0.342	0.101	0.390
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.225	0.054	0.137	0.245	0.108	0.358
Triglyceride (mg/dL)	0.004	0.976	0.151	0.198	0.085	0.474
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.236	0.043	0.170	0.148	-0.134	0.254
BMI (kg/m ²)	0.041	0.732	0.088	0.455	-0.110	0.350
CIMT (cm)	0.170	0.144	0.014	0.907	0.006	0.960
CRP (mg/L)	-0.064	0.591	0.206	0.080	0.065	0.588
HOMA-IR	-0.028	0.814	0.073	0.538	0.119	0.311

CC: Correlation coefficient

Discussion

In our study, the preoperative adenoma volume was positively correlated with calcium and parathormone levels and negatively correlated with vitamin D levels, however, it did not have an association with cardio-metabolic risk factors including blood pressure, age, BMI, lipid profile, CRP, HOMA-IR, CIMT.

Several studies evaluated the relation between adenoma size and laboratory findings in PHPT. Rutledge et al reported an association between PTH and calcium levels with adenoma volume [18]. Williams et al found a considerable correlation between adenoma weight and serum PTH level, however, this correlation was lost after excluding of two extraordinarily heavy adenomas from the analysis [25]. Bindlish et al found a positive correlation between PTH and adenoma weight and a negative correlation between adenoma weight and phosphate [17]. In a retrospective study, Mozes et al demonstrated a positive correlation between PTH and gland weight [26]. A study showed that the adenoma weight was significantly associated with the risk of death after treatment of PHPT [21]. Kamani et al found a substantial correlation between serum PTH and calcium levels regarding parathyroid adenoma volume and weight [27]. On the other hand, some authors have failed to support a relationship between biochemical parameters of hyperparathyroidism with adenoma size [16,19]. In our study, the preoperative adenoma volume was positively correlated with calcium and parathormone levels and negatively correlated with vitamin D levels.

Several studies suggested a positive correlation between PTH and cardiovascular risk. A recent study demonstrated an independent association between PTH and nocturnal systolic blood pressure, mean 24-hour pulse wave velocity, and left ventricular mass index. PTH may induce vascular and cardiac remodeling in primary hyperparathyroidism [28]. However, some studies did not support this hypothesis [9,10]. Although there was a correlation between adenoma size and PTH, we did not observe an association between parathormone levels and cardio-metabolic risk factors in our study.

Hypertension, hyperlipidemia, CIMT, CRP, and insulin resistance are all associated with increased risk for

cardiovascular disease [29,30]. Patients with PHPT have increased the risk for cardiovascular disease and these patients have increased mortality, substantially due to cardiovascular death [31]. Several risk factors for cardiovascular disease (CVD) are observed in PHPT patients, including hypertension and, elevated CIMT, insulin resistance and CRP [32–35]. In our study, SBP, DBP, HOMA-IR, and CIMT were higher in PHPT group, however, CRP, lipid profile and fasting plasma glucose were similar. None of the cardio-metabolic risk factors were associated with adenoma volume.

Adenoma weight is correlated with the degree of vitamin D deficiency in PHPT [36]. However, Moosgaard B et al demonstrated that low vitamin D levels were associated with an aggravated clinical presentation of PHPT but did not have an effect on adenoma size [37]. In our study, preoperative adenoma volume is negatively correlated with vitamin D levels.

During last decades, the clinical presentation of PHPT has changed from classic symptomatic disease in which renal and/or skeletal manifestations are observed to asymptomatic disease. Most of the patients are diagnosed in very early stage of the disease. Many studies support the association of PTH and hyperparathyroidism with cardiovascular disease risk. We found a positive correlation between PTH and parathyroid adenoma volume however, neither PTH nor adenoma volume were associated with cardio-metabolic risk factors. These findings might be explained by most of our patients could be in the early stage of the disease that are not able to represent an association with cardio-metabolic risk factors.

Being a single center study and small sample size are main limitations of our study.

In conclusion, adenoma size is correlated with parathormone, calcium, phosphorus and vitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism, however, it is not correlated with cardio-metabolic risk factors which have been demonstrated to increase in these patients

Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

References

1. Minisola S, Pepe J, Piemonte S C, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;350: h2723.
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2:16033.
3. Schluter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 34-41.
4. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6: 77-83.
5. Taylor EN, Curhan GC, Forman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 1390-4.
6. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24: 2054-60.
7. Rienstra M, Lubitz SA, Zhang ML, Cooper RR, Ellinor PT. Elevation of parathyroid hormone levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2542-3.
8. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119:2765-71.
9. Welsh P, Doolin O, McConnachie A, et al. Circulating 25OHD, dietary vitamin D, PTH, and calcium associations with incident cardiovascular disease and mortality: The MIDSPAN family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4578-87.
10. Folsom AR, Alonso A, Misialek JR, et al. Parathyroid hormone concentration and risk of cardiovascular diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2014; 168: 296-302.
11. Smith JC, Page MD, John R, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3515-9.
12. Yu N, Donnan PT, Flynn RW V, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:30-4.
13. Nilsson IL, Åberg J, Rastad J, et al. Circadian cardiac autonomic nerve dysfunction in primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Surgery* 2003; 134: 1013-9.
14. Piovesan A, Molineri N, Casasso F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 321-8.
15. Stefenelli T, Abela C, Frank H et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106-12.
16. Randhawa PS, Mace AD, Nouraei SAR, Stearns MP. Primary hyperparathyroidism: Do perioperative biochemical variables correlate with parathyroid adenoma weight or volume? *Clin Otolaryngol* 2007; 32: 179-84.
17. Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ, Asa SL. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck* 2002; 24: 1000-3.
18. Rutledge R, Stiegel M, Thomas Jr. CG, Wild RE. The relation of serum calcium and immunoparathormone levels to parathyroid size and weight in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1985; 98: 1107-12.
19. Dubost C, Bordier PJ, Ferry J GJ. The estimation of parathormone in primary hyperparathyroidism. *Nouv Press Med* 1978; 7: 21-5.
20. Wagner PK, Rothmund M. Correlation of tumor weight and typical pathologic laboratory parameters in primary and secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Chir* 1983; 360: 133-9.
21. Hedbäck G, Odén A, Tisell LE, Hedback G, Oden A. Parathyroid adenoma weight and the risk of death after treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 117: 134-9.
22. Bilezikian JP, Potts JT, El-Hajj Fuleihan G et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 5353-61.
23. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: Implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5457-64.
24. Vitti P, Rago T, Mazzeo S et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 857-61.
25. Williams JG, Wheeler MH, Aston JP, Brown RC, Woodhead JS. The relationship between adenoma weight and intact (1-84) parathyroid hormone level in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1992; 163: 301-4.
26. Mózes G, Curlee KJ, Rowland CM et al. The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 126-30.
27. Kamani F, Najafi A, Mohammadi SS, Tavassoli S, Shojaei SP. Correlation of Biochemical Markers of Primary Hyperparathyroidism with Single Adenoma Weight and Volume. *Indian J Surg* 2013; 75: 102-5.

28. Wetzel J, Pilz S, Grübler MR et al. Plasma parathyroid hormone and cardiovascular disease in treatment-naive patients with primary hyperparathyroidism: The EPATH trial. *J Clin Hypertens* 2017; Aug 20. [Epub ahead of print]
29. Akhabue E, Thiboutot J, Cheng J-W et al. New and emerging risk factors for coronary heart disease. *Am J Med Sci* 2014; 347: 151–8.
30. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone* 2007; 8: 11–28.
31. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Hear J* 2004; 25: 1776–87.
32. Walker MD, Fleischer J, Rundek T et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3849–56.
33. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 373–7.
34. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71: 139–44.
35. Luigi P, Chiara FM, Laura Z et al. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: Preliminary results. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 408295
36. Rao DS, Honasoge M, Divine GW et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: Pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1054–8.
37. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 506–13.

Corresponding Author: Muhammed Kizilgul, Department of Endocrinology and Metabolism, Dışkapı Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey

E-mail: muhammedkzgl@gmail.com

Obezite ile D vitamini, C-reaktif protein, hemogram parametreleri ve kan grupları arasındaki ilişki

Association of obesity with vitamin D, C-reactive protein, blood group and hemogram parameters

Ahmet Nalbant¹, Suat Konuk²

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adapazarı, Sakarya

²Düzce Özel Dal Merkezi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Düzce

Geliş Tarihi : 26.12.2016

Kabul Tarihi : 04.01.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.283272

Öz

Amaç: Obezite günümüzde giderek artan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu çalışmada, obez hastaların vitamin D düzeyleri, C-reaktif protein (CRP), hemogram parametreleri ve kan grupları ile beden kitle indeksi arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya iç hastalıkları polikliniğine kilo vermek için başvuran ve diyet yapmak isteyen 161 kişi alındı. Hastalar beden kitle indeksine göre iki gruba ayrıldı. Demografik ve laboratuvar verileri hasta kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 161 olgunun yaş ortalaması 31±8, kadın olgu sayısı 150 (%93) ve erkek olgu sayısı 11 (%7) idi. Obez olan bireyler obez olmayanlarla karşılaştırıldığında yaş, bel çevresi, yağ, yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu, bazal metabolizma hızı artmış iken yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. Obez bireylerde obez olmayanlara göre açlık kan şekeri, HbA1c, insülin direnci ve C-reaktif protein, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri arasında anlamlı fark vardı. Obezite ile cinsiyet arasında ilişki yoktu (Pearson Ki-kare test 0.455, p=0.500). Obez olan ve olmayan gruplar arasında D vitamini düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu (Mann-Whitney U test 2881, p=0.653). Ancak gruplar D vitamini yeterli ve yetersiz diye kategorize edildiğinde D vitamini ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (Pearson Ki-kare test 5.575, p=0.0189). Obezite ile hemoglobin, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı bakımından anlamlı fark yoktu. Obezite ile kan grupları ve Rh bakımından anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: D vitamini yetersizliği ile obezite arasında anlamlı ilişki vardı. D vitamini yetersizliği artmış insülin direnci ile birlikte idi. Bu durum D vitamini yetersizliğinin kendisi veya obezite gelişim sürecinde D vitamini metabolizmasındaki farklılıklarla açıklanabilir. Ayrıca CRP'nin artması obez bireylerde enflamasyonu göstermede yararlı bir marker olabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, D vitamini, C-reaktif protein, hemogram, kan grubu

Abstract

Aim: Obesity is one of the most important and growing health problems of today. We aimed to search for possible association between obesity and vitamin D as well as inflammatory and hemogram parameters.

Material and Method: In this study 161 patients presented to internal medicine outpatient clinic with an intention to enter a weight loss program for obesity has been included. Patients were divided into obese and non obese groups. Demographic and laboratory data were recorded.

Results: Mean age was 31 ± 8 and 93% of patients were women. Age, waist circumference, fat%, fat mass, free fat mass, total body water and basal metabolic rate were significantly higher while high density lipoprotein was significantly lower in obese patients. Similarly, fasting blood sugar, insulin resistance, C-reactive protein (CRP) and blood pressure were significantly higher in the obese group. Obesity and gender were not associated (Pearson Chi square test 0.455, $p=0.500$). Vitamin D levels did not differ significantly between groups (Mann-Whitney U test 2881, $p=0.653$). But there was significant association between vitamin D and obesity when vitamin D status was categorized (Pearson Chi square test 5.575, $p=0.0189$). There was no significant difference in hemoglobin, neutrophil, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio between obese and non obese groups. Obesity was not associated with blood groups and Rh status.

Conclusion: Obesity and vitamin deficiency were associated. This might be explained by vitamin D deficiency per se, or changes in vitamin D metabolism in obese persons. Also increased CRP in obese it might show a general inflammatory status in this group of patients.

Keywords: Obesity, vitamin D, C-reactive protein, hemogram, blood group

Giriş

Obezite, günümüzde tüm dünyada giderek artan bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "Sağlığı riske edecek şekilde aşırı yağ birikimi" olarak tanımlanmaktadır [1].

Beden kitle indeksi (BKİ) değerinin ≥ 25 kg/m² olması aşırı kiloluk ≥ 30 kg/m² olması ise obezite olarak tanımlanmaktadır. Obezite; diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalık için major risk faktörüdür [2]. Yağ dokusu birçok metabolik olayda yer alan adipokinleri sentezleyen ve 250'den fazla peptid-protein salgılayan endokrin bir organdır [3].

Vitamin D, ekstrasellüler kalsiyum (Ca) konsantrasyonunun düzenlenmesi ve pankreas β hücrelerine Ca girişinin sağlanmasında fonksiyon görmektedir. Bu mekanizmayla pankreastan insülin salgılayan β -hücrelerinde vitamin D reseptörlerini (VDR) ve 1-alfa-hidroksilaz enzimlerinin sentezi uyarılır. Öte yandan insülin üretim ve sekresyonu

da uyarılır. Ayrıca vitamin D iskelet kaslarında glukoz transporter 4 (GLUT-4) ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Yağ dokusunda GLUT-4 translokasyonunu uyarır [4-5]. D vitamini eksikliğinde bu mekanizma bozulur. Obezlerde açlık plazma insülin düzeyi artar, hepatik ve periferik insülin duyarlılığında büyük düşüşlerle birlikte periferik glukoz kullanımının uyarımında belirgin azalma oluşur. Aktif D vitamininin adipozitlerde intrasellüler iyonize kalsiyum sinyalizasyonunu modüle ettiğine dair, uncoupling protein-2 (UCP-2) proteinini inhibe ederek lipolizi azalttığı ve lipogenezi artırdığına dair güçlü kanıtlar vardır [6].

D vitamini küresel bir sağlık sorunu olup araştırmalarda, Amerika, Avustralya, Afrika ve Asya'dan gelen raporlarda tüm dünyada yaygın vitamin D yetersizliği bildirilmiştir [7-9]. Ülkemizde %51.8 oranında vitamin D eksikliği ve %20.7 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir [10-11]. Bu durum iklim ve coğrafi koşullar, yaşam tarzı, koruyucu kremlerin kullanımı, beslenme ile açıklanabilir.

Vitamin D yağda eriyen bir molekül olduğundan, obezlerde yağ dokuda birikir ve biyoyararlanımı azalır. Bu nedenle vücutta yeterli miktarda olmasına rağmen serum düzeyi düşük ölçülebilir. Hepatik steatoza bağlı KC'de 25(OH) D3 sentezinin azalması da D vitamini düzeylerinde düşüşe neden olabilir [12]. Obezite klinik belirti göstermeden enflamasyon oluşturur. Klinik uygulamalarda lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), nötrofil/lenfosit oranı (N/L) enflamasyon belirteçleri arasında görülür. Ayrıca enflamatuvar belirteçler obez ve metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler risk göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntem

01.01.2016-01.12.2016 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniklerine kilo vermek ve diyetisyene muayene olmak için gelen hastaların demografik, klinik, laboratuvar (hemogram, CRP, biyokimya (açlık kan şekeri (AKŞ), tiroid stimulan hormon (TSH), D vitamini, insülin, HbA1c verileri hasta kayıt dosyalarından elde edildi. Olgular BKİ'ne göre obez ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Obez olanlarla olmayanların D vitamini, insülin direnci (HOMA-IR), hemogram parametreleri ve diğer laboratuvar değerleri ve kan grupları arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. Obezite sıklığının belirlenmesinde BKİ ≥ 30 kg/m² olanlar WHO ölçütlerine göre obez olarak tanımlandı [13]. Bel çevresi, hasta ayakta iken alt kosta ile spina iliaka anterior süperior arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü [14]. Arteriyel kan basıncı ölçümleri, hastalar en az 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda iki koldan uygun manşonlu bir tansiyon aleti kullanılarak Korotkoff faz 1 ve faz 4 sesleri temel alınarak yapıldı. En az 3 dakika ara ile iki ölçüm yapılarak ortalama kan basıncı kaydedildi. Tıp Fakültemizden etik kurul onayı alındı.

Ölçümler: Vücut bileşenleri Tanita SC 330S cihazıyla değerlendirildi. Euglobulin Clot Lysis Assay (ECLA) kit

(Roche, Germany) kullanarak 25(OH)D3 düzeyleri çalışıldı ve Endokrin Derneği kriterlerine göre (≥ 30 ng/mL) yeterli olarak tanımlandı. Hemogram parametreleri (nötrofil, lenfosit, trombosit) Celldyn 3700 cihazı ile çalışıldı.

İstatistik: Verilerin analizi SPSS, version 10.0 [SPSS Inc, Chicago, IL] kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analiz için ortalama±standart sapma (SD) veya ortanca (interquartil range) kullanıldı. Grupların karşılaştırılması one-way ANOVA ve Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel veriler $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 161 olgunun yaş ortalaması 30.6 ± 8 , kadın olgu sayısı 150 (%93) ve erkek olgu sayısı 11 (%7) idi. Obez olan bireyler obez olmayanlarla karşılaştırıldığında yaş, bel çevresi, yağ (FAT%), yağ kitlesi (FAT MASS), yağsız vücut kitlesi (FFM), total vücut suyu (TBW), bazal metabolizma hızı (BMR) ile anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Obez bireylerde olmayanlara göre sistolik ve diyastolik tansiyonlar arasında, AKŞ, HbA1c, HOMA-IR ve CRP düzeyleri arasında da Mann-Whitney U testi ile anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo 1). Obezite ile cinsiyet arasında ilişki yoktu (Pearson Ki-kare testi 0.455, $p = 0.500$). Obez olan ve olmayan gruplar arasında vitamin D düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu (Mann-Whitney U testi 2881, $p = 0.653$). Ancak gruplar D vitamini yeterli ve yetersiz diye ayrıldığında D vitamini ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (Pearson Ki-kare testi 5.575, $p = 0.0189$). D vitamini yetersizliği obezlerde fazlaydı. Obezite ile hemoglobin, lenfosit, trombosit ve ürik asit değerleri bakımından Anova ile anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Obezite ile TSH, nötrofil, NLR ve PLR arasında Mann-Whitney U ile anlamlı fark yoktu. Obezite ile kan grupları ve Rh bakımından anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla Pearson Ki-kare testi 0.910, $p = 0.823$ ve 0.830, $p = 0.380$) (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların BKİ'ne göre genel özellikleri ve P değerleri.

	BKİ <30 kg/m ² n=66	BKİ ≥30 kg/m ² n=95	P
Yaş (yıl) (SD)	28.68±8	31.92±8.9	0.019
BKİ (kg/m ²) (SD)	26.33±3.49	35.5±4.10	0.001
Belçevresi (cm) (SD)	84.89±8.27	104.66±10.16	0.001
Sistolik tansiyon (mmhg) (IQR)	110 (16)	120 (20)	0.001
Diastolik tansiyon (mmhg) (IQR)	70 (5)	80 (8)	0.017
FAT % (SD)	46.2±9	50.27±11	0.001
FATMAS (kg) (SD)	22.9±5.4	40.15±8.5	0.001
FFM (kg) (SD)	48.29±3.63	55.06±6.20	0.001
TBW(kg) (SD)	35.34±2.66	40.47±4.63	0.001
BMR (SD)	1536.26±143	1742±168	0.001
HDL mg/dl (SD)	50.27±10.97	46.2±8.67	0.016
TG mg/dl (IQR)	117 (63)	171 (95)	0.067
AKŞ mg/dl (IQR)	98 (11)	101.5 (12)	0,001
HbA1c (IQR)	5.4 (0.6)	5.5 (0.7)	0.001
HOMA-IR (IQR)	2.0 (1.7)	3.8 (3.1)	0,001
Anti TPO (IU/mL) (IQR)	0.4 (0.6)	0.2 (0.2)	0.741
Anti TG (IU/mL) (IQR)	0.9 (8.4)	0.9 (0.9)	0.474
TSH (IU/mL) (IQR)	0.94 (3.0)	2,45 (1.7)	0.547
D vit (ng/mL) (IQR)	20.3 (65)	9.0 (6.8)	0.699
Ürikasit mg/dl (IQR)	4.3±1	4.6±1	0.197
Hemoglobin (gr/dl)	13±1.3	13±1.2	0.715
Nötrofil (K/mm ³)	4.3 (1.7)	5.9 (3.9)	0.241
Lenfosit (K/mm ³) (SD)	2.5±0.7	2.5±0.6	0.595
Trombosit (K/mm ³) (SD)	306±59	297±58	0.353
NLR (IQR)	1.7 (0.8)	2.1 (1.1)	0.466
PLR (IQR)	117.1 (24)	109.2 (62.1)	0.268
CRP(mg/dl) (IQR)	3.4 (3)	3.4 (14.6))	0.049
RF (IQR)	11.5 (1.8)	9,6 (1.3)	0.005
Prokalsitonin (IQR)	0.05 (0.01)	0.05 (0.02)	0.367

FAT%: yağ miktarı %, FAT MASS: yağ kitlesi, FFM: yağsız vücut kitlesi, TBW: total vücut suyu miktarı, BMR: bazal metabolizma hızı. SD: standart apma, IQR: interquartil range.

Tablo 2. BKİ'ne göre hastaların kan grubu ve Rh dağılımları.

	0 grubu	A grubu	B grubu	AB grubu	Rh pozitif	Rh negatif
BKİ < 30 kg/m ² n=6 (%41)	26 (%16)	25 (%15)	11 (%7)	4 (%3)	58 (%36)	9 (%6)
BKİ ≥30 kg/m ² n=95 (%59)	40 (%25)	37 (%23)	15 (%9)	3 (%2)	85 (%52)	9 (%6)

Tartışma

Literatürde D vitamini ve obezite ilişkisini araştıran çalışmalar kesitseldir ve sonuçlar tartışmalıdır. D vitamin düzeyi düşük erişkinlerde obezitenin daha sık olduğu gösterilmiştir [15]. BKİ’de her bir birim artışın 25(OH) D3’de %1,15 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [16]. Öte yandan BKİ’de 1 kg/m² düşüşün 25(OH)D3 düzeylerinde azalmaya eşlik ettiğini bildiren yayınlar da mevcuttur [17]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 25(OH)D3 düzeylerinin morbid obezlerde, aşırı kilolu bireylere kıyasla anlamlı düzeyde (p<0.001) düşük olduğu gösterilmiştir [18]. Yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetli kadınlarda, 1332 IU/gün düzenli vitamin D replasmanı ile insülin sensitivitesinde anlamlı düzeyde iyileşme kaydedildiği belirlenmiştir [19]. D vitamini immünmodülatör özelliği ile bunu yapmaktadır. Sağlıklı bireylerde postprandiyal glukoz ve insülin sensitivitesi, yüksek D vitamin düzeyleri ile birlikleyken, düşük vitamin düzeyleri, insülin direnci ve β hücre disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [20].

Artan BKİ’nin 25(OH)D3 düzeylerinde azalmaya yol açtığını gösteren araştırmalar mevcuttur [21-23]. NHANES III çalışmasında 25(OH)D3 düzeylerinin hipertansiyon, obezite, diyabet, hipertrigliseridemi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir [24]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği ve yetersizliği özellikle kadınlarda olmak üzere aşırı kilolu ve obez hastalarda oldukça yaygın ve serum 25(OH)D3 düzeyleri, BKİ ile ters orantılı bulunmuştur (18). D vitamini ile yapılan çalışmaları birbirleriyle karşılaştırmak, seçilen örneklerin gruplarının demografik özelliklerindeki farklılıklar, coğrafi bölge farklılıkları, 25(OH)D3 düzeyi ölçüm metodlarındaki farklılıklar ve esas alınan eşik değerlerinin farklı olması nedeniyle zordur. Biz çalışmamızda obez bireylerde obez olmayanlara göre D vitamin düzeylerini daha düşük bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak D vitamini yeterli veya yetersiz diye kategorize edildiğinde obezlerde D vitamini yetersizliği ile anlamlı ilişki mevcuttu. Obez bireylerde sistolik ve diyastolik tansiyon obez olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Hasta grubu genç erişkinlerden olduğu için hipertansiyon yoktu. Trigliserit düzeyleri obezlerde yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, fakat HDL düzeyleri obezlerde anlamlı derecede düşüktü (p=0.016).

Obez bireylerde enflamasyon belirteçleri değerlendirilen bir çalışmada lökosit ve hs-CRP’nin obez ve metabolik sendromlu diyabeti olmayan bireylerde enflamasyonu göstermede yararlı bir marker iken NLR aynı özelliğe sahip

bulunmamıştır [25]. Diğer bir çalışmada nötrofil sayısının arttığı ve N/L oranının obezite oranıyla arttığı gösterilmiştir [26]. Bizim çalışmamızda nötrofil sayısı obezlerde obez olmayanlara göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, N/L oranına bakıldığında anlamlı fark yoktu. CRP ise obez bireylerde anlamlı derecede yüksekti (p=0.049). Kan şekeri yükseldikçe lökosit düzeyinin arttığı gösterilmiştir [27]. Nötrofil sayısındaki bu artış obez bireylerde kan şekeri yüksekliği ve D vitamini yetersizliği ile ilişkili olabilir. Çünkü D vitaminin inflamatuvar ve immünmodülatör bir özelliğe sahiptir.

Visseral obeziteli hastalarda CRP ve interlökin-6 gibi akut faz proteinlerinde artış olur. Bir çok metabolik yanıtta yer alan pleitropik sitokin olan tümör nekrozis faktör-alfanın (TNF-alfa) obezitede enerji sarfiyatını, yağ birikimini ve insülin direncini modüle eden merkezi bir rolü olabileceği gösterilmiştir [28]. Obezitede açlık plazma insülin düzeyi artar, hepatik ve periferik insülin duyarlılığında büyük düşüşlerle birlikte periferik glukoz kullanımının uyarımında belirgin azalma vardır. Paralel olarak bel-kalça oranı yükseldikçe insüline duyarlılık azalmaktadır [29]. Bizim çalışmamızda da obez bireylerde insülin düzeyleri, HOMA-IR, AKŞ, HbA1c ve santral obeziteyi destekleyen bel çevresi artışı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Literatürde kan grupları ile obezite arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar azdır. Bir çalışmada B kan grubuna sahip bireylerin obezite ve hipertansiyona daha yatkın oldukları gösterilmiştir [30]. Bizim çalışmamızda ise obez hastalar en çok 0 kan grubuna sahipti (%25). Kan grupları ve Rh pozitifliği ile obezite arasında ilişki yoktu.

Sonuç

D vitamini obez bireylerde daha düşük, D vitamini yetersizliği ile obezite arasında anlamlı ilişki vardı ve obez bireylerde insülin direnci ile CRP artmıştı. Vitamin D ile obezite arasında, D vitamini yetersizliğinin mi obeziteye neden olduğu, yoksa obezite gelişim süreciyle beraber D vitamin metabolizmasındaki farklılıkların mı eksikliğe yol açtığını araştıran ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. Am J Public Health 2007;97:1746-54.

2. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>Erişim Tarihi: 12.12.2016.
3. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89 (6):2548–2556.
4. Wright ORL, Hickman IJ. The effect of 25hydroxyvitamin D on insulin sensitivity in obesity: is it mediated via adiponectin? *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:496-501.
5. Alvarez JA, Ashraf A. Role of Vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010;351-385.
6. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The Nonskeletal effects of Vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012;33:456-492.
7. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanin and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5 (2):99-105.
8. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:5664.
9. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014;20:71-74.
10. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara etik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2 (1):12-15. 33.
11. Çimen MBY, Çimen ÖB. Obezite ve D vitamini. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg* 2016;9 (2) 102-112.
12. Deepu D, Hardigan P, Bray N, Penzell D, Savu C. The incidence of vitamin D deficiency in the obese: a retrospective chart review. *J Comm Hosp Int Med Pers* 2015;5:26069.
13. World Health Organization. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1998 (Technical Report Series, No. 894).
14. Han TS, Lean MEJ. Obezite Antropometrik Göstergeleri ve Yağ Depolarının Bölgesel Dağılımı. Björntorp P (ed). *International Text Book of Obesity*. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., İstanbul, 2002; 60–65.
15. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *Am J Epidemiol* 2012;175 (10):1029-1036.
16. Vimalaswaran KS, Berry DJ. Causal relationship between obesity and vitamin D Status: Bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *Plos Med* 2013, 10 (2), 1-11.
17. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.
18. Aypak C, Yıkılkan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioglu S. Erişkin obez hastalarda D vitamini düzeyinin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* 2013; 954: 9598. DOI: 10.4274/Haseki.954
19. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. the effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57 (4):258-261.
20. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction 56. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-825.
21. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:738-41.
22. McKinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat and season with vitamin D status among young women: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:535-41.
23. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008;47:87-91.
24. Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-1165.
25. Bahadır A, Baltacı D, Y Türker, ve ark. Is the neutrophil to lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol* 2015;15 (10):816-822. Doi:10.5152/akd.2014.5787
26. Atmaca H.U, Akbaş F, Ökten İ.Ö, ve ark. Nötrofil lenfosit oranı obezlerde inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir mi? *İstanbul Med J*:2014 15 (4) 35-42.
27. Kazuyo MİTO. MD.PHD, Masamichi OKUBO. MD.PHD, Miki HANAFUJA. Elevated White Blood Cell Count in Subjects With Impaired Glucose Tolerance Diabetes Care 27:491496, 2004
28. Björntorp P. *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2002.
29. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and metabolism* 1994;8 (3):549-60.
30. Tulika Chandra, Ashish Gupta M. Association and Distribution of Hypertension, Obesity and ABO Blood groups in Blood Donors. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2012. Vol:2. No:4. 140-45.

Sorumlu Yazar: Ahmet Nalbant, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Kampüsü İç Hastalıkları Kliniği, Adapazarı, Sakarya, E-mail: drnalbant@hotmail.com

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme

Urinary tract infection in children: an assessment between current data

Yaşar Topal¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Muğla, Türkiye

Geliş Tarihi: 07.02.2018

Kabul Tarihi: 28.02.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.391466

Öz

Amaç: Çalışmadaki amacımız, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastaların epidemiyolojik özellikleri, yakınmaların sıklığı, üreyen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, 6 aylık bir dönemde hastaneye başvuran ve İYE saptananlarla bu sürede yatan ve yatışı sırasında İYE saptanan 221 olgu üzerinde yapılmıştır. Anamnez, semptomlar ve fizik muayene bulguları ile İYE düşünülen hastalardan önce tam idrar tetkiki ve idrar kültürü için idrar örneği alındı. Üreme saptanan kültürlerde antibiyotik diskleri kullanılarak antibiyotik duyarlılıkları test edildi. Mililitrede 105 coloni forming unite (cFU/ml)'den fazla üreme olması pozitif olarak değerlendirildi. Tekrarlayan İYE saptanan hastalara ultrasonografi (USG) ve voiding sistoüretrografi (VCUG) çekildi. VCUG'de reflü saptanan hastalara DMSA sintigrafi çekilerek skar araştırıldı.

Bulgular: Yaşları 0-15 arasında değişen hastaların, 109 (%49)'u erkek 112 (%51)'si kızdı. Yaşın artışı ile birlikte kızların oranında anlamlı bir artış saptandı. Benzer şekilde yaşın artışına paralel olarak yatan hasta sayısının da giderek azaldığı görüldü. Yaşla beraber yatan hasta oranında azalma anlamlı bulundu. Yaşın artışı ile birlikte, karın ağrısı, sık idrara çıkma, dizüri gibi spesifik yakınmaların oranının da arttığı saptandı. Poliklinik hastalarında *E. coli* en sık görülen mikroorganizma olmasına karşılık, yatan hastalarda klebsiella en sık görülen (%48,5) patojen olarak saptanmıştır. Yatan hastalarda en sık üreyen patojenler sırasıyla klebsiella (%48,5), *E. coli* (%30,9), proteus (%27) iken; poliklinik hastalarında *E. coli* (%69), proteus (%12,5) ve klebsiella (%9,6) olmuştur.

Sonuçlar: Çalışmamızda, küçük çocukların (0-2 yaş) İYE açısından daha fazla risk altında oldukları, yaşın artışı ile yatarak tedavi görmesi gereken hasta oranının azalması ve İYE olan erkeklerin sayısı azalırken; kız çocukların oranında azalma olması önemli bulunmuştur. Günümüz verilerine göre antibiyotik dirençlerinde anlamlı olabilecek bir artış olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, enfeksiyon, idrar yolu, antibiyotik direnci

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the epidemiological characteristics of urinary tract infections, its frequency of complaints, reproductive microorganisms and antibiotic resistance of these microorganisms.

Material and Method: Our study was carried out on 221 patients who were admitted to the hospital in a 6 month period and who were identified as UTI at the admission. The complete urine examinations and urine samples for urine culture were taken before the patients who were suspected to UTI, symptoms, and physical examination and PSA. Antibiotic susceptibilities were tested by using antibiotic discs in grown cultured. Colony-forming unit (cFU / ml) of milliliter was evaluated as positive for overproduction. Patient recurrent ultrasonography (USG) and voiding cystourethrography (VCUG) were withdrawn. Scars were investigated by drawing DMSA scintigraphy in patients with reflux in VCUG.

Results: In this study, 109 of patients (49%) were male and 112 of (51%) were female. A significant increase was detected in girls with age increases. Similarly, the number of patients hospitalized in parallel with the increase of age was found to decrease gradually. The significant decrease at the proportion of patients with age was found. Similarly, the number of patients decrease in contrast to age increase. According to the complaints of the patients, the proportion of specific complaints such as abdominal pain, frequent urination, and dizziness increased by age. *E. coli* is the most common microorganism in polyclinic patients whereas *Klebsiella* spp, is the most common pathogen (48.5%) in hospitalized patients. *Klebsiella* (48.5%), *E. coli* (30,9%) and *proteus* spp, (27%) were the most common pathogens in the inpatients, whereas *E. coli* (69%), (69%), *Proteus* spp (12.5%) and *Klebsiella* spp (9.6%) in the outpatient.

Conclusions: In our study, young children (0-2 years) were found to be at greater risk for urinary tract infection, reduction in the proportion of patients who need to be treated on an inpatient basis, and the number of men with urinary tract infections is decreasing, a decrease in the proportion of girls is found to be important There is no significant increase in antibiotic resistance according to current data.

Key words: Children, infection, urinary tract, antibiotic resistance

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocuklarda sık görülen enfeksiyonlardan biri olup böbrekler, üreterler, mesane ve üretranın inflamasyonu tanımlamaktadır. İYE, çocukluk çağında önemli bir morbidite nedenidir ve yaklaşık olarak kız çocukların %8, erkek çocukların da %2'sinde görülmektedir [1,2]. Küçük çocuklarda, bakteriel floradaki değişiklikler, üriner sistem anomalileri, immün sistemin immatür olması gibi nedenlerden dolayı İYE daha sık görülmektedir [3]. Çocuklardaki İYE sıklığı yaş ve cinsine göre farklılık göstermektedir. Yenidoğan döneminde ve erken infant döneminde erkeklerde daha sık görülürken, ileri yaşlarda kız çocuklarda daha fazla görülmektedir [4]. Tanın erken konması ve düzgün tedavi ile sonradan ortaya çıkabilecek hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi problemlerin önlenmesini sağlamaktadır [5]. En sık infant döneminde görülürken, ikinci sık görülen dönem tuvalet alışkanlığının kazanıldığı dönem ve bunu izleyerek adolesan dönemde sıklık yeniden artmaktadır [2,6]. İYE gelişen çocukların yaklaşık %12-30 kadarında tekrarlama gözlenmektedir. Tekrarlayan İYE sonucu, proteinüri, hipertansiyon renal skar ve böbrek yetmezliği ortaya çıkabilmektedir [7]. Bu nedenle zamanında tanı konularak

tedavi edilmesi morbidite ve mortalite açısından önem taşımaktadır [8]. Ancak günümüze kadar uygulanan tedavi yöntemlerinin sekellerin ortaya çıkmasını önlemede tam olarak etkili olmadığı gözlenmiştir [9]. Endişe uyandıran en önemli sorunlardan biri de giderek artan antibiyotik direncinin, tedavinin seyrini olumsuz etkilemesidir [10].

Çalışmadaki amacımız, İYE olan hastaların epidemiyolojik özellikleri, yakınmaların sıklığı, üreyen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin araştırılması, güncel verilerle karşılaştırılması ve üriner sistem anomalilerinin (vezikoureteral reflü –VUR-, pelvikalisyal dilatasyon) ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, bir yıllık bir dönemde Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve İYE saptananlarla bu sürede yatan ve yatışı sırasında İYE saptanan 221 olgu üzerinde yapılmıştır. Anamnez, semptomlar ve fizik muayene bulguları ile İYE düşünülen hastalardan önce tam idrar tetkiki ve idrar kültürü için idrar örneği alındı. İdrar toplama yöntemi (torba idrar, orta akım, kateter, suprapubik aspirasyon) hastanın yaşına, miksiyon alışkanlığına göre seçildi. İdrar alınmasından

önce dış genital organlar ve çevresi uygun şekilde silinerek temizlendi. Alınan idrar hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarında kültür için ekim yapıldı. Etüvde 24 saat bekletildikten sonra üreme açısından değerlendirildi. Üreyen mikroorganizma ve mililitredeki koloni sayısı belirlendi. Üreme saptanan kültürlerde antibiyotik diskleri kullanılarak antibiyotik duyarlılıkları test edildi. Mililitrede 105 coloni forming unite (cFU/ml)'den fazla üreme olması pozitif olarak değerlendirildi. Sonrasında santrifüj edilerek idrar sedimenti lökosit ve bakteri açısından ışık mikroskobu ile incelendi. Her bir büyük büyütme alanında 5 ya da daha fazla lökosit varlığı piyüri olarak değerlendirildi. Tekrarlayan İYE saptanan hastalara ultrasonografi (USG) ve voiding sistoüretrografi (VCUG) çekildi. VCUG'de reflü saptanan hastalara DMSA sintigrafi çekildi. Stikle idrar pH'sı, nitrit, protein, glukoz, bilirubin, ürobilinojen ve keton kalitatif olarak değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Windows SPSS programı kullanılarak yapıldı. Parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student's t testi, oransal karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

Yaşları 0-15 arasında değişen hastaların, 109 (%49)'u erkek 112 (%51)'si kız olmak üzere toplam 221 vaka takip edilmiştir. Bu hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında en fazla hastanın 0-2 yaş grubunda olduğu gözlemlendi. Bu yaş grubundaki hastaların 22'si yenidoğan (0-28 gün) bebeklerden oluşmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. 0-2 yaş grubu hastaların görünümü

Grup I	Yenidoğan	İnfant	Toplam
Erkek	12	63	75
%	54,6	61,2	54,6
Kız	10	40	50
%	45,4	38,8	45,4
Toplam	22	103	125
%	17,6	82,4	100

Hastalar, yaşlarına göre 0-2 yaş aralığında olanlar Grup I, 3-7 yaş grubu Grup II, 8-15 yaş grubu Grup III olarak ifade edildi. Yaş grupları baz alındığında, yaşın artışı ile birlikte kızların oranındaki artış anlamlı bulundu. Grup I'deki hastaların %40'ı kız hasta iken; Grup II'deki çocukların %78,9'u kızlardan oluştuğu gözlemlendi. Benzer şekilde yaşın artışı ile birlikte yatan hasta sayısının da giderek azaldığı görüldü ($p<0.05$). En çok yatan hasta 0-2 yaş grubundaydı ve 0-2 yaş grubunda hastaların %40,8'i yatarak tedavi görmüşken; 8-15 yaş aralığındaki hastaların %13,2'si yatarak tedavi görmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre yatan poliklinik hastalarının dağılımı

Gruplar	Yatan	Poliklinik	Toplam
Grup I	51	74	125
%	40.8	59.2	56,6
Grup II	13	45	58
%	22.4	77.6	26.2
Grup III	5	33	38
%	13.2	86.8	17.2
Toplam	69	152	221
%	31.2	68.8	100

Hastaların geliş yakınmalarına göre değerlendirildiğinde, yenidoğan döneminde en sık görülen yakınmaların ateş, huzursuzluk, kusma ve emmeme olduğu görüldü. Yaşın artışı ile birlikte, karın ağrısı, sık idrara çıkma, dizüri gibi spesifik yakınmaların oranının da arttığı saptandı (Tablo 3). Yaşın artışı ile birlikte spesifik yakınmaların artması anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tüm yaş grupları düşünüldüğünde en sık gözlenen yakınmanın ateş (%59,5) olduğu gözlenirken; 3-7 yaş grubunda ve 8-15 yaş grubunda en sık belirti karın ağrısı ve dizüri idi. Ateş görülme sıklığının da yaşın artışı ile birlikte giderek azaldığı gözlenmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Yaş gruplarına göre başvuru yakınmaları

Gruplar	Ateş	Huzursuzluk	Kusma	Karın ağrısı	Dizüri	Pollaküri	Emmeme	Enurezis	Konvulzyon
Grup I	85	68	43	2	-	-	13	-	4
%	68.5	54.4	34.4	1.6	-	-	10.4	-	3.8
Grup II	32	7	16	32	24	22	-	3	1
%	55.2	12	27.6	55.2	41.4	37.9	-	5.2	2
Grup III	14	-	5	27	17	15	-	6	1
%	36.8	-	13.2	73	44.7	39.5	-	15.8	2.9
Toplam	131	75	64	61	47	37	13	9	6
%	59.5	33.9	36.29	27.7	21.3	16.2	5.9	5	3.2

İdrar analizinde göre, hastaların 91 (%41,2)'inde piyüri saptandı. Pyuri olan vakaların %39'unun idrar kültüründe üreme saptanırken piyüri (-) olan hastaların %60'ında üreme saptandı.

Yaş gruplarına göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı değerlendirildiğinde, genel olarak *E. coli*'nin tüm yaş grubunda en çok üreyen mikroorganizma olduğu gözlemlendi. *E. coli* sıklığı yaşın artışı ile birlikte artarken, diğer mikroorganizmaların görülme oranının yaşın artışı ile azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Grup I'de *E. coli* saptanma oranı en düşük (%45) iken, 8-15 yaş aralığında olanlarda en yüksek (%82,8) olduğu gözlemlendi. Aynı şekilde *E. coli* dışındaki bakterilerin üreme oranı, 0-2 yaş aralığında en yüksek (%55) iken 8-15 yaş aralığında olan hastalarda en düşük (%17,2) olarak saptandı. Poliklinik hastalarında *E. coli* en sık görülen mikroorganizma olmasına karşılık, yatan hastalarda klebsiella en sık görülen (%48,5) patojen olarak saptanmıştır. Yatan hastalarda en sık üreyen patojenler sırasıyla klebsiella spp (%48,5), *E. coli* (%30,9), proteus spp (%27) iken, poliklinik hastalarında *E. coli* (%69), proteus (%12,5) ve klebsiella spp (%9,6) olmuştur (Tablo 4).

Yatan hastaların idrar kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma Klebsiella spp olurken; poliklinik hastalarında *E. coli* olmuştur.

Tablo 4. Yatan ve poliklinik hastalarında üreyen bakteri türleri

Yer	E.Coli	KL	PM	KNS	SA	PM	EK	STR	Toplam
Yatan	21	33	7	4	-	2	1	-	68
%	30	48.5	27	5.9	-	2.9	1.4	-	%31.9
PLK	100	14	19	6	4	1	-	1	145
%	100	9.6	12.5	4.1	2.7	0.7	-	0.7	%68.1
Toplam	121	47	26	10	4	3	1	1	213
%	6.8	22.1	12.2	4.7	1.9	1.4	0.5	0.5	%100

KL: Klebsiella spp, KNS: Koagukaz negatif stafilokok, SA: S. aureus, PM: Psödomonas, EK: Enterokok, STR: Streptokok, PLK: Poliklinik

Antibiyotik duyarlılık çalışmasında, sık kullanılan amikasin, trimetoprim sulfometaxazol (TMP/SMX), sulbaktam /ampisilin, seftriakson ve imipenemle çalışıldı. Amikasin duyarlılığı, poliklinik hastalarında %92,2; yatan hastalarda %55,9 olarak saptandı. En sık görülen *E. coli* için %93,3 amikasin duyarlılığı bulunurken yatan ve poliklinik hastaları arasında amikasin duyarlılığı açısından fark bulunmadı. Gerek tedavi gerekse profilaksi amacıyla sıklıkla kullanılan TMP/SMX'a karşı %68,8 oranında direnç saptanırken; sulbaktam/ampisilin (SA) direnci sadece %5,6 olarak bulundu (Tablo5). Tüm mikroorganizmalar

değerlendirildiğinde direncin en düşük olduğu antibiyotik imipenem olarak saptanırken; en yüksek direncin görüldüğü antibiotiğin TMP/SMX olduğu gözlemlendi. *E. coli*'nin amikasine direnç oranı %4,2 bulunurken, *E. coli* dışındakilerde toplam direnç %11 olarak bulundu. Tek başına en yüksek direnç Koagulaz (-) stafilokoklarda (%33,3) saptansa da bu grupta olgu sayısı 3'tür. TMP/SMX'a direnç, *E. coli*'de (%45,6) iken; *E. coli* dışındaki tüm bakterilerde direnç %29,7 olarak saptandı. Sulbaktam/Ampisilin'e olan direnç *E. coli*'de %12,4 bulunurken, diğerlerinin toplamında %10,3 oranında direnç saptandı (Tablo 6).

Tablo 5. Yatan ve poliklinik hastalarının antibiotik direnci açısından karşılaştırılması

Yer	Amikasin	TMP/SMX	SA	Seftriakson	İmipenem
Yatan	20	54	21	27	1
%	29	78	30,4	39,1	1,7
Poliklinik	8	75	16	14	0
%	5,3	49	10,5	9,2	0
Toplam	28	129	37	41	1
%	13,4	60,8	17,3	20,7	0,6

USG 216 hastaya yapılabildi, diğer 5 hastaya USG yapılamadı. USG yapılan hastaların 147 (%69,4)'ünde normal bulundu; geri kalan 66 (%30,6) hastada ise, değişik üriner sistem patolojisi saptandı. Hastaların 47'sinde pelvikalisyel genişleme, 11'inde hidroüretonefroz, 8 hastada da böbrek boyutlarında artış saptandı.

Hastaların 129 'unda voiding sistouretrografi (VCUG) çekildi 88 hastada VCUG normal bulunurken, 41(%31,8) hastada vezikoüreteral reflü (VUR) saptandı. En fazla saptanan ise 3. dereceden VUR'du (11 vaka). VUR saptanan hastaların, 7 (%17)'sinde birinci derece, 10 (%24,4)'ünde ikinci derece, 11 (%26,9)'ünde 3. derece, 7 (%17)'sinde 4. derece, 6 (14,7%)'sında 5. derece VUR olduğu gözlemlendi.

VUR saptanan hastalarda USG sonuçları ile VCUG sonuçları karşılaştırıldı ve ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). USG normal olan 74 hastaların yarısından biraz fazlasında (%53,4) VUR saptanmazken, 21 normal USG olan hastada da değişik derecelerden (biri 4.derece) VUR saptandı. USG anormal olanların 3'ünde 1., 3'ünde 2., 2'sinde 3., 6'sında 4. ve 6'sında 5. dereceden reflü saptandı. Yani USG'nin, VUR'ü ortaya koymada, VCUG kadar duyarlı bir tanı yöntemi olmadığı görülürken, VCUG'nin VUR'ü saptamada altın standart olduğu görüldü.

Tablo 6. Antibiyotik duyarlılıklarının mikroorganizma türlerine göre karşılaştırılması

Antibiyotik	Duyarlılık	E. coli	Klebsiella	Proteus	Koagulaz (-)	S. aureus	Diğer (Str, Entr, Pm)	Toplam
Amikasin	Duyarlı	111(%93,3)	25 (%53,2)	19 (%76)	6 (%66,7)	4 (%100)	3 (%60)	168 (%80,4)
	Az duyarlı	3 (%2,5)	8 (%17)	1 (%4)	-	-	1 (%20)	13 (%6,2)
	Dirençli	5 (%4,2)	14 (%29,8)	5 (%20)	3 (%33,3)	-	1 (%20)	28 (%13,4)
	Toplam	119 (%56,9)	47 (%22,5)	25 (%12)	9 (%4,3)	4 (%1,9)	5 (%2,4)	209 (%100)
TMP/SMX	Duyarlı	55 (%45,4)	13 (27,7)	6 (%23)	3 (%33,3)	3 (%75)	1 (%20)	81 (%38,2)
	Az duyarlı	-	1 (%2,1)	1	-	-	-	2 (%0,9)
	Dirençli	66 (%45,6)	33 (%69,2)	19 (%73,2)	6 (%66,7)	1 (%25)	4 (%80)	129 (%60,8)
	Toplam	121(%57,1)	47 (%22,2)	26 (%12,3)	9 (%4,2)	4 (%1,9)	5 (%2,4)	212 (%100)
Sulbaktam/ Ampisilin	Duyarlı	102 (%84,3)	25 (%53,2)	22 (%84,6)	10 (%100)	4 (%100)	1 (%20)	164 (%77)
	Az duyarlı	4 (%3,3)	7 (%13,9)	1(%3,8)	-	-	-	12 (%5,6)
	Dirençli	15 (%12,4)	15 (%31,9)	3 (%11,6)	-	-	4 (%80)	37 (%17,4)
	Toplam	121 (%56,8)	47 (%22,1)	26 (%12,6)	10 (%4,7)	4 (%1,9)	5 (%2,3)	213 (%100)
Seftriakson	Duyarlı	89 (%78,7)	19 (%413)	15 (%65,3)	9 (%90)	1 (%33,3)	1 (%20)	134 (%67)
	Az duyarlı	8 (%7)	9 (%19,6)	5 (%21,7)	-	1 (%33,3)	3 (%60)	23 (%11,5)
	Dirençli	14 (%12,3)	18 (%39,1)	3 (%13)	1 (%10)	1 (%33,3)	1 (%20)	41 (%20,5)
	Toplam	113 (%56,5)	49 (%23)	23 (%11,5)	10 (%5)	3 (%1,5)	5 (%2,5)	203 (%100)
İmipenem	Duyarlı	87 (%97,7)	42 (%97,7)	17 (%100)	8 (%88,9)	-	9 (%100)	163 (%97,6)
	Az duyarlı	1 (%1,1)	1 (%2,3)	-	1 (%11,1)	-	-	3 (%1,8)
	Dirençli	1 (%1,1)	-	-	-	-	-	1 (%0,6)
	Toplam	89 (%53,3)	43 (%22,7)	17 (%10,2)	9 (%5,4)	-	9 (%5,4)	167 (%100)

Tartışma

İYE özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Hastalarımızın yarısından fazlasını (%51) 0-2 yaş grubundaki çocuklar oluşturmaktaydı ve yaşın artışı ile orantılı olarak İYE sıklığının da azaldığı dikkati çekmekteydi. Aynı şekilde 0-2 yaş grubundaki İYE olguları arasında erkeklerin tüm olguların yarısından fazlasını oluşturduğu saptandı. Shaikh ve arkadaşlarının çalışmalarında İYE olan çocukların %91'inin kız olduğu, çocukların %49'unun 2-11 yaş arasındaki çocuklar olduğu gözlenmiştir [11]. Bir metaanaliz çalışmasında, 0-2 yaş aralığındaki çocuklardan 3 ayın altındaki erkeklerde İYE sıklığı kızlarda %5,1-10,0 bulunurken, erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (5,4-11,9). Aynı çalışmada yaşın artışı ile İYE sıklığı azalırken, kızlarda (%4,5) sıklığın erkeklerden (%2,1) daha fazla görüldüğü dikkati çekmektedir [12]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %77,5'i kız, %22,5'i erkek iken, kız çocuklarında en sık görülme yaş aralığı 5-10

yaş arası (%46,2) olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada çalışmalarında 1-5 arası ateşli İYE atak sayısı %72,4 olarak bulunurken, bunların yarısından fazlasını da piyelonefrit geçiren hastalar olduğu görülmüştür [13].

Hastalarımızın geliş yakınmaları, yaş gruplarına göre belirgin farklılıklar göstermekteydi. Daha küçük yaş grubunda olan hastalarda nonspesifik yakınmalar (ateş, huzursuzluk, kusma ve emmememe gibi) daha fazla görülürken, yaşın artışı ile birlikte, İYE için daha spesifik (sık idrara çıkma, dizüri) yakınmaların ön plana geçtiği gözlemlendi. Aynı şekilde yenidoğan çocukların İYE'da en sık görülen semptomlar sıklık sırasına göre, ateş, kusma, büyüme geriliği, beslenme bozukluğu, irritabilite, letarji, sarılık ve ishal olarak saptanmıştır [14,15]. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada 2 yaşın altındaki çocuklarda iştah azalması ve irritabilite çocukların yarısında gözlenirken, ishal, kusma ve respiratuvar belirtiler 1/4'ünde, idrarda koku ve dizüri olguların 1/10'unda gözlenmiştir [16]. Çalışmamızda yaş gruplarına göre saptanan belirti ve yakınmalar literatürle benzerlik göstermektedir.

Piyüri saptanan olgularımızın, yarısından daha azında (%39) idrar kültüründe üreme saptanırken, piyürisi olmayan hastaların da yarısından fazlasında kültürde üreme gözlemlendi. Gülcan ve ark. [17] çalışmalarında piyürisi olan hastaların %52,9'unda üreme saptanırken, piyürisi olmayan hastalardaki üremesi çalışmamızdakine benzer oranda (%60) bulunmuştur. Özer ve ark. [18] lökositüri için pozitif prediktif değeri %27,6, negatif prediktif değeri %95,6 olarak saptamışlardır. İdrarda lökositüri varlığının tanı koymada tek başına yeterli olmadığı ve idrar kültürünün de gerekliliği ortaya konulmaktadır. Hoberman ve ark. [19] lökositürinin pozitif prediktif değeri fazla olsa da duyarlılığının düşük olması nedeniyle lökositürinin olmamasının tek başına İYE tablosunu ekarte etmediğini rapor etmiştir. Çalışmamızda piyürisi olmayan hastalarda üreme oranının daha yüksek olması bu görüşü desteklemektedir.

E.coli, çocukların İYE'da %70-90 oranı ile en sık saptanan bakteri olarak bilinmektedir. *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, and *Pseudomonas* spp. *Proteus mirabilis* diğer sık rastlanan bakterileri oluşturmaktadır [20,21]. Güneş ve arkadaşları çalışmalarında, hastalarının idrar kültüründe %52 *E. coli*, %11 enterokok ve %11 koagülaz negatif stafilokok ürediğini saptamışlardır [22]. Çoban ve ark. [23] çalışmalarında %68 *E. coli*, %12 *klebsiella* ürediği saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da *E. coli* en sık görülen mikroorganizma olarak dikkati çekmektedir [24,25]. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında en sık görülen patojen *E. coli* (%56,8) iken, düşük yaş grubundan daha ileri yaş grubuna gidildikçe *E. coli* üreme sıklığının arttığı saptanmıştır. Yatan hastalarda *E. coli* dışındaki mikroorganizmaların sıklığında artma saptanmıştır. Benzer bir çalışmada 1 yaş altındaki çocuklarda *E. coli* %73,5 olarak bulunurken, 1-2 yaş aralığında 2-3 yaş grubunda %50 olarak saptanmıştır [26]. Çalışmamızda bu tablonun tersinin saptanması, yatan hastaların bulunması ve yatan hastaların çoğunluğunun daha küçük yaş grubunda olması yanında yatan hastalarda *E. coli* üreme oranının düşük olması ile açıklanabilir. *E. coli*'yi sırasıyla *klebsiella* spp, *proteus* spp, koagülaz negatif stafilokoklar izlemiştir.

İdrar yolu enfeksiyonunda daha güvenilir olmaları, maliyeti ve antibiyotiklere direnç gelişimi faktörler nedeniyle dar spektrumlu olan antibiyotikler tercih edilmektedir. Antibiyotik direnci açısından riskli olan çocuklarda da geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı tercih

edilmektedir [27]. Çalışmamızda antibiyotikler arasında en yüksek direnç oranı TMP/SMX'de gözlemlendiğinden bu antibiyotiğin ilk aşamada kullanılacak bir antibiyotik olmadığını saptadık. Seftriakson gibi geniş spektrumlu, bir antibiyotiğe yüksek oranda direnç saptanması da bu antibiyotiğin yatan hastalarda sıklıkla kullanılması ile de ilişkili olabilir. Direnç oranı düşük bir antibiyotik olan sulbaktam/ampisilin oral birinci basamak tedavide tercih edilebileceğini saptadık. İmipenem daha az kullanıldığı ve diğer antibiyotiklere dirençli olgularda tercih edilebilecek bir geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak dikkati çekmiştir. Ülkemizde Çoban ve ark. [23] 2014 yılındaki çalışmalarında *E. coli*'nin TMP- SMX direnci %34,7' olarak bulunurken, amikasin ve seftriakson dirençleri de çalışmamızdan az olmakla birlikte (sırasıyla %3,2, %17), direnç oranı çalışmamıza yakındır. Ülkemizdeki diğer çalışmalarda da TMP/SMX direnci benzer şekilde %43- %65 arasında bildirilirken, seftriaksona direnç de (%17- %39,5) arasında bildirilmiştir [28-30]. Bizim çalışmamıza göre direnç oranında anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Shaikh ve ark. [11] çalışmalarında TMP/SMX duyarlılığı *E. coli* suşlarında %19 bulunurken non *E. coli* suşlarında %2 bulunmuştur. Aynı çalışmada aminoglikozitlere ve 3. kuşak sefalosporinlere direnç de %10'un altında bulunmuştur. Bizim çalışmamıza göre direnç oranlarının daha düşük olması, gelişmiş ülkelerde bilinçli antibiotik kullanımının daha yüksek olması ve çalışmamıza göre *E. coli* ve *E. coli* dışı mikroorganizma oranlarının (sırasıyla %91, %9) farklı olmasından kaynaklanabilir. Üriner sistem anomalisi olan çocukların 1/3'ünden daha azı ilk olarak İYE belirtileriyle kendini gösterir [31].

Yapılan çalışmalarda İYE geçiren çocukların 1/4- 1/3'ünde VUR saptandığı bildirilmektedir [32,33]. Önceki çalışmalarda VUR sıklığının değişik etnik gruplar arasında büyük farklılıklar gösterdiği, İtalyan ve İngilizlerde daha yüksek (yaklaşık olarak olguların 1/3-2/3'ü arasında)), Jamaikalılarda daha düşük 1/10) oranda VUR saptandığı bildirilmiştir [34,35]. Bu çalışmada İYE olgularının %31,8'inde VUR saptanırken, en fazla 3. derece VUR gözlemlendi. Bu sonuçlar ülkemizde ve dünyada bildirilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir [33].

Sonuç olarak; idrar yolu enfeksiyonları günümüzde çocuklarda hala önemli bir enfeksiyon kaynağı olarak dikkati çekmektedir. Günümüzde özellikle sık kullanılan antibiyotiklere (TMP/SMX, ampisilin/sulbaktam gibi)

karşı dirençte önceki yıllara göre anlamlı derecede bir artış gözlenmezken; yatan hastalarda daha sık kullanılan seftriaksona karşı direnç bariz olmasa da azalma dikkati çekmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Quigley R. Diagnosis of urinary tract infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:194-8.
2. Becknell B, Schober M, Korbel L, et al. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:81-90
3. Swerkersson S, Jodal U, Ahren C, Hansson S. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr* 2014;173:1075-81.
4. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatrics Clin North Am* 2006;53:379-400.
5. Kocak M, Buyukkaragoz B, Celebi Tayfur A, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int* 2016;58:467-71.
6. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clin Pediatrics (Phila)* 2003;42:43-9.
7. Pelle G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7:899-907.
8. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a 10-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis* 2013;13:19.
9. Olbing H, Smellie JM, Jodal U, et al. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatrics Nephrol* 2003;18:1128-31.
10. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-86.
11. Nader S, Alejandro H, Ron K, et al. Predictors of antimicrobial resistance among pathogens causing urinary tract infection in children. *The Journal of Pediatr* 2016;171:116-71.
12. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302.
13. Sibel Dalli, İlhan T, Aydın Ece. İdrar yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda üriner sistem anormallikleri sıklığı . *Tıp Araştırmaları Arşivi* 2016; 1: 11-7.
14. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, et al: Urinary tract infection in the newborn: clinical and radioimaging studies, *Pediatr Nephrol* 2007;22:1735.
15. Abbott GD: Neonatal bacteriuria: a prospective study of 1460 infants, *BMJ* 1972;1:267.
16. Bachur R, Caputo GL: Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections, *Pediatr Emerg Care* 1995;11:280.
17. Aynur Gülcan, Gülperi Çelik, Erim Gülcan, Zeliha Cansever, Dursun Murat Aladağ. İdrar yolu enfeksiyonu şüpheli hastalarda tam idrar analizi ve kültür sonuçlarının performans değerlendirmesi. *Abant Med J* 2012;1:61-4.
18. Özer B, Söğüt S, Duran N, Özer C, Kuvandık G, Çetin M. Üriner sistem enfeksiyonlarında laboratuvar testlerinin tanı değerleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37: 152-5.6
19. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
20. Khan AJ, Ubriani RS, Bombach E, et al. Initial urinary tract infection caused by *Proteus mirabilis* in infancy and childhood. *J Pediatr* 1978;93:791-3.
21. Orrett FA, Brooks PJ, Richardson EG, et al. Paediatric nosocomial urinary tract infection at a regional hospital. *Int Urol Nephrol* 1999;31:173-9.
22. Güneş H, Donma MM, Nalbantoğlu B, Aydın M, Kaya AD, Topçu B. Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2013; 35: 1-8.
23. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik dirençlerinin beş yıllık değerlendirmesi. *Türk Ped Arş* 2014;49:124-9.
24. Brandstrom P, Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol* 2015;30:425-32.

25. Lidfeldt KJ, Bollgren I, Nord CE. Changes in periurethral microflora after antimicrobial drugs. *Arch Dis Child* 1991;66:683–5.
26. Chang-Teng Wu, Hao-Yuan Lee, Chyi-Liang Chen, Pao-Lan Tuan, Cheng-Hsun Chiu. High prevalence and antimicrobial resistance of urinary tract infection isolates in febrile young children without localizing signs in Taiwan. *J Microbiol Immunol and Infect* 2016;49: 243-8.
27. Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr* 2012;171:565-70.
28. Motor VK, Tutanç M, Arıca V, Arıca S, Ay B. Üropatojen Escherichia Coli suşlarının üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibakteriyel ajanlara duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2010;24:198-201.
29. buhandan M, Güzel B, Oymak Y, Çiftçi H. Antibiotic sensitivity and resistance in children with urinary tract infection in Sanliurfa. *Turk J Urol* 2013;39:106-10.
30. Üstün C, Demir YS, Demir S, Demirören S, Kurtoğlu MG. Pediyatrik yaş grubu toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella spp. suşlarının in-vitro antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2009; 23: 155-60.
31. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernandez MC. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1735-41.
32. Zaki M, Mutari GA, Badawi M, et al. Vesicoureteric reflux in Kuwaiti children with first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:898–901.
33. Peru H, Bakkaloglu AA, Soylemezoglu O, Buyan N, Hasanoglu E. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009 41:947–51.
34. Sciagra R, Materassi M, Rossi V et al (1996) Alternative approaches to the prognostic stratification of mild to moderate primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 155:2052-6.
35. West W, Venugopal S. The low frequency of reflux in Jamaican children. *Pediatr Radiol* 1993;23:591-3.

Sorumlu Yazar: Yaşar Topal, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Orhaniye Mah, Haluk Özsoy Cad, 48000, Muğla

E-mail: yasardr68@yahoo.com, Tel: 05332453747

Çocuklarda anogenital travmalar

Anogenital trauma in children

Metin Gündüz¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi: 08.01.2018

Kabul Tarihi: 01.03.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdersisi.376265

Öz

Amaç: Anogenital travmalar çocuklarda kaza ya da istismar nedeniyle görülmektedir. Kaza sonucu yaralanan hastaların yaralanma özellikleri ve tedavi biçimlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde Kasım 2011- Aralık 2017 arasında anogenital travma nedeniyle tedavi edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, travmanın oluş şekli, bulgular ve tedavileri değerlendirildi. Toplanan verilerde travma şekli, bulgular ve tedavi farklılık gösterdiğinden sadece yaş parametresi ortalama olarak değerlendirildi.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında 6 kız 4 erkek olmak üzere toplam 10 hasta anogenital travma nedeniyle kliniğimizde tedavi edildi. Hastaların yaş ortalaması 7.6 olarak saptandı. 5 hasta bisikletten düşme, 2 hasta ağaçtan düşme, 1 hasta koşarken düşme, 1 hasta yüksekten atlama ve 1 hasta da araç dışı trafik kazası nedeniyle tedavi edildi. Labium majusta laserasyon, abrazyon veya doku defekti, anal sfinkterde laserasyon, rektal mukozada laserasyon, skrotal ciltte laserasyon, perineal laserasyon ve doku defekti ile glans peniste doku defekti görüldü. Hastalar medikal tedavi ile birlikte, primer onarım, sfinkteroplasti, perineoplasti, anoplasti ve kolostomi uygulandı.

Sonuçlar: Çocuklarda anogenital travmanın en sık nedeni bisikletten düşme olarak görülmüş olup uygun tedavi genel anestezi altında yapılacak muayene bulgularına göre değişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, kaza, anogenital travma

Abstract

Aim: Anogenital trauma occurs due to accidents or sexual abuse. We aimed to evaluate the features of injury and management of accidental anogenital trauma in children.

Material and Method: This retrospective study was carried out using data of patients those admitted to Selçuk University Medical Faculty Department of Pediatric Surgery between November 2011 and December 2017. Clinical data, including age, sex of the patient, how trauma happened, clinical findings and treatment were evaluated. Since trauma type, findings and treatment differed, only the age parameter was evaluated as mean.

Results: In this period 10 patients including 6 female and 4 male patients were treated. Mean age was 7.6 year. The etiology of trauma was straddle injuries including 5 bicycles, 2 tree and 1 while running, 1 fall onto an object and a motor vehicle accident. Laceration, abrasion or tissue defect in labium majus, laceration in anal sphincter, and rectal mucosa, laceration in scrotum, laceration in perineum and abrasion in glans penis were the findings. Non-operative and operative treatment including primary repair, sphincteroplasty, perineoplasty, anoplasty, and colostomy were performed.

Conclusion: In children most common cause of anogenital trauma is straddle injuries including bicycle. For managing treatment evaluation under general anesthesia should be done.

Keywords: Children, injury, anogenital trauma

Giriş

Çocuklarda anogenital travma nadir görülmektedir; anal yaralanmalar sadece anüsü içeren minimal laserasyondan rektal avulsiyona kadar değişebilen bir spektrumda görülebilir [1]. Sırasıyla trafik kazası, düşme ve cinsel istismar nedeniyle olmaktadır [2]. Genital bölgeye olan travmada tedavi, oluş mekanizması ve anorektal bölgede yaralanma varlığına göre değişmektedir [3]. Genital bölgeye olan travmaların estetik, fonksiyonel, psikolojik ve de hayat kalitesini etkileyen sonuçları olmaktadır [4]. Çalışmamızda kaza sonucu anogenital bölgede yaralanması olan hastaların yaralanma ve tedavi özellikleri incelendi.

Gereç ve Yöntem

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde Kasım 2011- Aralık 2017 arasında anogenital travma nedeniyle tedavi edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, travmanın oluş şekli, bulgular ve tedavileri değerlendirildi. Geriye dönük arşiv taraması niteliğinde olduğundan araştırma için etik kurul onayı alınmadı. Toplanan verilerde travma şekli, bulgular ve tedavi farklılık gösterdiğinden sadece yaş parametresi ortalama olarak değerlendirildi.

Bulgular

Belirtilen tarihler arasında 6 kız 4 erkek olmak üzere toplam 10 hasta anogenital travma nedeniyle kliniğimizde tedavi edildi. Hastaların yaş ortalaması 7,6 olarak saptandı. 5 hasta bisikletten düşme, 2 hasta ağaçtan düşme, 1 hasta koşarken düşme, 1 hasta yüksekten atlama ve 1 hasta da araç dışı trafik kazası nedeniyle tedavi edildi. Labium majusta laserasyon, abrazyon veya doku defekti, anal sfinkterde laserasyon, rektal mukozada laserasyon, skrotal ciltte laserasyon, perineal laserasyon ve doku defekti ile glans peniste doku defekti görüldü (Resim 1,2,3). Hastaların dördüne cerrahi tedavi gerekmedi; diğerlerine ise primer onarım, sfinkteroplasti, perineoplasti, anoplasti ve kolostomi uygulandı (Tablo 1). Kolostomi uygulanan iki hastanın anogenital yaralanmalarının iyileştiği genel anestezi

altında kontrol edildikten sonra kolostomileri kapatıldı. Kız hastaların tamamında hymen intakttı. Sfinkteroplasti uygulanan hastalarda takipte anal inkontinans gözlenmedi.



Resim 1. Anal sfinkter ve perine yaralanması, primer onarım ve kolostomi



Resim 2. Perineal yaralanma, üretra [üstteki ok] ve anüs [alttaki ok] intakt



Resim 3. Glans peniste yaralanma

Tablo 1. Anogenital travma nedeniyle tedavi edilen hastaların özellikleri

Hasta No	Yaş [yıl]	Cinsiyet	Travma Şekli	Bulgular	Tedavi
1	10	erkek	Bisikletten düşme	Glans peniste doku defekti	Medikal
2	9	kız	Ağaçtan düşme	Sağ labium majus ve minus da laserasyon	Primer Onarım, Perineoplasti
3	10	kız	Ağaçtan düşme	Sağ labium majus da laserasyon ves-tibulumda laserasyon	Perineoplasti, Sfinkteroplasti
4	6	kız	Bisikletten düşme	Her iki labium majusda abrazyon	Medikal
5	4	erkek	Araç dışı trafik kazası	Anal sfintere uzanan anüs sağ later-alinde doku defekti	Anoplasti kolostomi
6	9	erkek	Yüksekten atlama	Sağ skrotumda doku defekti	Primer onarım
7	6	kız	Koşarken düşme	Perineden labim majus inferioruna uzanan laserasyon	perineoplasti
8	4	kız	Bisikletten düşme	Klitoris sağ lateralinde abrazyon	Medikal
9	9	kız	Bisikletten düşme	Sağ Labium majusta abrazyon	Medikal
10	9	erkek	Bisikletten düşme	Perineden başlayıp anal sfinker ve rektal mukozayı da içeren laserasyon ve doku defekti	Perineoplasti, sfinkteroplasti, kolostomi

Tartışma

Pediyatrik popülasyonda kaza sonucu genital travma ve perineal yaralanma nadir görülmektedir. Yaralanmalar bisikletten düşme, oyun alanları ya da yüzme havuzlarında çarpma, mobilya köşelerine veya duş kenarlarına çarpma, oyuncak üzerine düşme, trafik kazaları, yanıklar, penetran yaralanmalar ve cinsel istismar nedeniyle görülmektedir. Genital bölge yaralanmalarında eritem, ekimoz, hematoma, abrazyon, himen laserasyonu ve vajinal laserasyon görülebileceği gibi normal fizik muayene bulguları da olabilir [5].

Cinsel istismar olan hastaların çoğunda normal fizik muayene bulguları olabileceği akılda tutulmalıdır. Çocuk ve adolesanlarda cinsel istismar bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada yapılan 3569 muayene sonucunda hastaların %5'inden azında travma ve veya cinsel temasa ait tanınabilir bulgular tespit edilmiş [6]. Kliniğimizde tedavi edilen olgularda cinsel istismar varlığı ya da şüphesi gözlenmedi.

Kaza sonucu genital travmaya sahip 15 yaş altı kız çocukları değerlendiren bir çalışmada hastaneye geliş zamanı, yaralanma tipi ve yara boyutunun cerrahi tedaviyi etkilediği belirtilmiş olup çalışmadaki 159 hastanın %24'ü cerrahi olarak tedavi edilmiş [7]. Adolesan ve kooperatif hasta grubunda lokal anestezi ile primer onarım yapılmış. Çalışmamızda kız hastaların %50'si, erkek hastaların ise %75'i cerrahi olarak genel anestezi altında tedavi edildi. Ek organ yaralanmasının varlığı, yara boyutu ve hasta yaşının bunda etken olduğunu düşünüyoruz.

Yirmi yıllık bir sürede tedavi edilen 75 hastayı değerlendiren bir çalışmada yüksekten düşme, trafik kazası ve cinsel istismar etyolojik faktörler olarak bildirilmiş olup hastalara vajinoplasti, anoplasti, perineoplasti, sfinkteroplasti, himenoplasti, primer onarım, sekonder iyileşme ve kolostomi yapılmış [8]. Etiyolojik faktörler değerlendirildiğinde cinsel istismar hasta grubumuzda yer almamaktadır. Cerrahi uygulamalar ise vajinoplasti ve himenoplasti dışında benzerlik göstermektedir. Yaralanma nedeni olarak bisikletten düşme çalışmamızda en sık etken olarak yer almaktadır.

Geç kızlarda kaza sonucu oluşan genital travma özellikleri ve cerrahi tedavi endikasyonlarının incelendiği bir çalışmada 137 hasta değerlendirilmiş. Uyluk-kasık bölgesini çarpma çoğunlukla etken olup en sık labial yaralanma gözlenmiş ve hastaların %12,1'i opere edilmiş [9]. Travma oluş mekanizması hasta grubumuzla benzerlikte olup çalışmamızda yer alan 6 kız hastanın 5'inde labial yaralanma mevcuttu. Yaralanma şekli ve yaralanan bölgelerin çalışmamızdaki yüksek cerrahi tedavi oranını açıkladığını düşünüyoruz.

Kızlarda kaza sonucu oluşan genital travma karakteristiklerinin değerlendirildiği 359 hastayı içeren çalışmada 3 cm ve üzeri boyuttaki yaralanmalar ve himen, vajen, üretra ve anüs yaralanmalarının cerrahi olarak tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiş [10]. Bunlara ek olarak

herhangi bir semptomu olmayan, muayenesi doğal olanlar dışındaki hastaların, cerrahi yapılmayacak olsa dahi genel anestezi altında muayene edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Erişkin erkek hastalarda genital travma özelliklerinin değerlendirildiği bir araştırmada Fournier gangreni gibi enfeksiyöz nedenler, penil ve skrotal cilt yaralanmaları, yanıklar, testis ve spermatik kord yaralanmaları, penil fraktür ve ampütasyonun nedenleri oluşturduğu belirtilmiş [4]. Erişkin hasta grubunda tanımlanan nedenlerden penil ve skrotal cilt yaralanmaları iki hastamızda mevcuttu. Penil fraktür dışındaki nedenler çocuklarda da görülebilir.

Çocuklarda anogenital travmalar genelde bisikletten düşme nedeniyle uyluk-kasık bölgesine travma sonucu oluşmaktadır. Hastalar genel anestezi altında muayene edildikten sonra yaralanan bölge ve yara boyutuna göre cerrahi tedavi kararı verilmelidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Samuk I, Steiner Z, Feigin E, Baazov A, Dlugy E, Freud E. Anorectal injuries in children: a 20-year experience in two centers. *Pediatr Surg Int* 2015;31:815-9.
2. Scheidler MG, Schultz BL, Schall L, Ford HR. Mechanisms of blunt perineal injury in female pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2000;35:1317-9.
3. Onen A, Oztürk H, Yayla M, Basuguy E, Gedik S. Genital trauma in children: classification and management. *Urology* 2005;65:986-90.
4. Furr J, Culkin D. Injury to the male external genitalia: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol* 2017;49:553-561.
5. Benjamins LJ. Genital trauma in pediatric and adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009;22:129-33.
6. Smith TD, Raman SR, Madigan S, Waldman J, Shouldice M. Anogenital Findings in 3569 Pediatric Examinations for Sexual Abuse/Assault. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017 28. pii: 1083-3188:300:23-2.
7. Kim K, No JH, Kim YB, Lee JH, Rhee JE. Patterns of accidental genital trauma and factors associated with surgical management in girls visiting the emergency department of a referral center. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:133-7.
8. Bakal U, Sarac M, Tartar T, Cigsar EB, Kazez A. Twenty years of experience with perineal injury in children. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42:599-603.
9. Iqbal CW, Jrebi NY, Zielinski MD, et al. Patterns of accidental genital trauma in young girls and indications for operative management. *J Pediatr Surg* 2010;45:930-3.
10. Dowlut-McElroy T, Higgins J, Williams KB, Strickland JL. Patterns of treatment of accidental genital trauma in girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31 (1):19-22.

Sorumlu Yazar: Metin Gündüz, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ABD, Alaeddin Keykubat Yerleşkesi PK:42131, Selçuklu, Konya, Türkiye
E-mail: drmetingunduz@yahoo.com
GSM:0 533 418 74 67
Tel: +905334187467

Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda, yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete belirtileri

In patients with chronic venous insufficiency, quality of life, depression and anxiety symptoms

Mehmet Kabalcı¹, Ali Bolat¹, Turgut Kültür², Yıldırım Gültekin¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 10.05.2017

Kabul Tarihi: 18.05.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.311445

Öz

Amaç: Kronik venöz yetmezliği (KVY) olan hastalar varise bağlı olarak çeşitli rahatsızlıklar duyarlar. Bacak ağrısı, bacakta ağırlık hissi, ödem, ve hatta iyileşmeyen kronik ülser oluşumuna kadar ilerleyebilen bu şikayetler yaşam kalitesini etkiler. Üstelik varis için uygulanan varis çorabı veya ameliyatlar da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Biz bu çalışmada KVY olan hastalarda yaşam kalitesinin ve hastane anksiyete ölçeğinin nasıl etkilendiğini prospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Haziran 2016 – Nisan 2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KVC polikliniğine bacak ağrısı şikayetiyle başvuran 18-70 yaş arasındaki randomize 200 hasta değerlendirildi. Muayene sırasında varis ön tanısı alan hastalar alt ekstremitte venöz doppler USG ile objektif olarak değerlendirildi. Doppler USG ve muayene sonuçlarına göre tromboflebit, DVT, lenfödem tanısı almış olanlar çalışmadan çıkarıldı. Veriler sosyodemografik soru formu, Yaşam Kalitesi Short Form-36 (SF-36) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) ile değerlendirildi.

Bulgular: Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda SF-36 anketinin sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental komponent hariç tüm alt birimlerinde, kronik bacak ağrısı olduğu halde KVY tanısı almayan hastalara göre fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, sosyal fonksiyon ve mental sağlık alt birimlerinde istatistiksel anlamlı düşüklük gözlemlendi ($p < 0,05$). KVY hastalarının %34'ünün HAD-D'ya göre depresyon yönünden risk grubunda olduğu ve HAD-A'ya göre ise %41'inin anksiyete açısından risk grubunda olduğu görüldü. KVY tanısı olmayıp sadece bacak ağrısı ile gelen hastaların ise %28'inin depresyon, %23'ünün ise anksiyete açısından risk grubunda olduğu izlendi.

Sonuç: Kronik venöz yetmezlikle ilişkili bacak ağrısı toplumda yaygın olarak karşılaşılan bir sorun olup düşük yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon eğilimine yol açabilmektedir. Hastalara uygulanacak fiziksel müdahaleler tek başına yeterli değildir. Depresyon ve anksiyete yönünden de hastaların değerlendirilip takip edilmesi ve bunlara yönelik ek önlemlerin de tedaviye eklenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Varis, kronik venöz yetmezlik, yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon

Abstract

Aim: Patients with chronic venous insufficiency (CVE) are susceptible to various disorders due to varicose veins. These complaints affecting the quality of life can occur until leg aches, leg weight feeling, edema, and even chronic ulcers that do not heal. Moreover, varicose veins or surgeries applied to varicose veins can also affect quality of life negatively. We aimed to prospectively assess the impact of quality of life and hospital anxiety scale in patients with CVS in this study.

Material and Method: In this study, 200 randomized patients between the ages of 18-70 who applied to the CVS clinic of Kırıkkale University Medical Faculty Hospital between June 2016 and April 2017 with the complaint of leg pain were evaluated. Patients who were diagnosed as varicose veins during the examination were evaluated objectively by USG with lower extremity venous doppler. Doppler USG and examination were performed and those who had thrombophlebitis, DVT, lymphedema were excluded from the study. Data were assessed by the sociodemographic questionnaire, Life Quality Short Form-36 (SF-36) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD).

Results: In patients with chronic venous insufficiency, there was statistically significant decrease in physical function, physical role, social function and mental health sub-units in all sub-units except social function, emotional role and mental component of SF-36 questionnaire (<0.05). It was seen that 34% of CVI patients were in the risk group for depression according to HAD-D and 41% according to HAD-A were in the risk group in terms of anxiety. Of the patients who were not diagnosed with CVI, only 28% of the patients with leg pain were depressed and 23% were in the risk group in terms of anxiety.

Conclusion: CVI-associated leg pain is a common problem in the community and can lead to a low quality of life, anxiety and depression tendency. Physical interventions to be applied to the illness alone are not enough. Depression and anxiety also need to be assessed and followed up by the patients and additional measures must be added to the treatment.

Keywords: Varicose veins, chronic venous insufficiency, quality of life, anxiety, depression

Giriş

Kronik venöz yetmezlik (KVY), özellikle baldırda ağırlık hissi, gerginlik, şişme, ağrı, huzursuz bacak, kramplar ve kaşıntı temel şikayetlerle karşımıza çıkan bir sorundur [1]. KVY literatürde kadınlarda %1-40 arası bir sıklıkta; erkeklerde ise %1-17 arası sıklıkta bildirilmiştir [2].

Uzun süre devam eden ve tedavisiz bırakılan hastalarda iyileşmeyen yada tekrarlayan ülser gibi ciddi komplikasyonlara da sıkça rastlanılır [3]. KVY hem fiziksel görünümü itibarıyla hem de kronik ağrıya neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Üstelik varis için uygulanan varis çorabı veya ameliyatlar da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Literatürde varisin kişilerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur [4]. Kronik ağrı yaşayan hastalarda anksiyöz ve depresif bulgulara sıkça rastlanmaktadır [5]. Depresif bulgular düşük benlik saygısı gibi sosyal hayata dair bazı sorunlara da neden olmaktadır [6]. Benlik saygısının gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden birinin de olumlu fiziksel görünüm algısı olduğu bilinmektedir [7].

Bu araştırmada fiziksel görünümün de etkilendiği KVY hastaları için bu durumun ne kadar önemli olduğu da değerlendirildi. Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological Classification (CEAP) sınıflaması KVY kliniğini objektif olarak tanımlamak ve derecelendirmek üzere geliştirilmiş bir sistemdir [8]. Hastaların KVY şiddeti konusunda daha objektif olarak değerlendirilebilmesi için CEAP sınıflaması kullanıldı.

Bu kesitsel araştırma fiziksel görünümü olumsuz etkileyen ve kronik ağrıya neden olan KVY tanısı alan hastaların anksiyete ve depresyon risk düzeylerini saptamak, yaşam kalitesinin ne ölçüde etkilendiğini tespit etmek, bu değerleri başka nedenlerden kronik bacak ağrısı şikayeti olanları ile karşılaştırmak üzere planlanmıştır. Elde edilen veriler ışığında KVY tedavisi sırasında depresyon ve anksiyeteyi azaltmak ve yaşam kalitesini artırmanın önemi vurgulanmak istenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Haziran 2016 – Mayıs 2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KVC

polikliniğine bacak ağrısı şikayetiyle başvuran 18-70 yaş arasındaki randomize 200 hasta değerlendirildi. Hastaların muayenesinde CEAP sınıflamasına göre C0 olarak tespit edilen 100 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Muayene sırasında varis ön tanısı alan hastalar alt ekstremitelerde venöz doppler USG ile objektif olarak değerlendirildi. CEAP sınıflaması kullanılarak KVV seviyesi belirlenip kaydedildi. C0: Venöz hastalık bulgusu yok, C1: Telenjektazi veya retikülervenler, C2: Variköz venler, C3: Ödem, C4: Deri ve subkutanöz deri değişiklikleri, C4a: Pigmentasyon veya egzema, C4b: Lipodermatosklerozis veya beyaz lekeler, C5: İyileşmiş venöz ülser, C6: Aktif venöz ülser olması durumunu tarif eder [8].

Doppler ve muayene sonuçlarına göre tromboflebit, DVT, lenfödem tanısı almış olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların hissettikleri ağrı şiddeti hastalar tarafından hafif, orta ve şiddetli şeklinde üç ayrı derecede puanlanarak kaydedildi. Hastaların hikayesinde varis için herhangi bir medikal tedavi kullanımı, varis çorabı kullanımı ve varis için operasyon hikayesi sorgulandı.

Hastalara ait veriler sosyodemografik soru formu, Yaşam Kalitesi Short Form-36 (SF-36) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) ile elde edildi. Muayene sırasında anksiyete ve depresyon risk düzeyinin tespiti için Zigmond ve Snaith tarafından 1983'te geliştirilen Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği [9] (HAD) (Hospital Anxiety Depression Measure) ve yaşam kalitesini değerlendirmek üzere Yaşam Kalitesi Short Form-36 (SF-36) kullanıldı [10].

HAD: Aydemir ve ark. [11] 1997'de HAD ölçeğinin Türkiye'deki geçerlilik güvenilirlik çalışmasını yapmıştır. HAD, değişik nedenlerle hastaneye başvuran hastaların kısa sürede anksiyete ve depresyon açısından risk grubunu belirlemek üzere kullanılan test 14 sorudan oluşur. Anksiyeteyi değerlendiren (yedi tek numaralı soru; 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13.) ve depresyonu değerlendiren (yedi çift numaralı soru; 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14.) dördümlü Likert biçiminde ve 0-3 arasında puanlanır. Her maddenin farklı şekilde puanlanır. 3, 2, 1, 0 biçiminde puanlanan 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterirken, 0, 1, 2, 3, biçiminde puanlanan 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler artan şiddet gösterir. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir. HAD ölçeğinin Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için 10, depresyon alt ölçeği (HAD-D) için 7 olarak saptanmıştır [11].

SF-36: 36 sorudan oluşan Kısa-form-36 (Short-form 36; SF-36) yaşam kalitesini 8 kategoride değerlendirmektedir. Fiziksel fonksiyon (10), sosyal fonksiyon (2), fiziksel

fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3), mental sağlık (5), enerji/canlilik (4), ağrı (2) ve sağlığın genel algılanması (5) bölümlerinden oluşur. Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında bir puan ile değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu gösterirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir. SF-36 için Türkçe uyarlama ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır [12].

İstatistiksel Analiz: SPSS 20 (IBM SPSS Incorporated, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak sonuçlar analiz edildi. Veriler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) elde edildi.

Bacak ağrısı olan ve KVV tanısı alan hastalar ile bacak ağrısı olan ve KVV tanısı olmayan hastaların; fiziksel fonksiyonlar, fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılığı, ağrı, sağlığın genel algılanması, canlilik, sosyal fonksiyonlar, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık, anksiyete, depresyon değişkenlerinde ortalama olarak farklılığı bağımsız iki örneklem t-testi ile test edilmeden önce değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğu Kolmogorov-Smirnov ile test edilmiştir ($p > 0,05$), $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

KVV tanısı alan ve KVV tanısı olmayan hastalar eşit sayıda kadın, erkek olarak çalışmaya alındı ve yaş ortalamaları kadınlarda 46, erkeklerde 44, toplamda 45 idi. Araştırmaya katılan hastalardan 71'i 5 yıl ve daha uzun süredir, 18'i 5 yıldan daha kısa süredir KVV tanısı almışken 11'ine bu tanı ilk kez konuldu. Hastaların muayenesinde CEAP sınıflamasına göre hastaların %50'si C0 olarak tespit edildi ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. KVV hastalarının %41'i C1, %25'i C2, %21'i C3, %12'si C4, %1'i C5 olarak tespit edilirken aktif venöz ülseri olan hasta (C6) yoktu.

Ağrı şiddeti KVV olan grupta %42 hastada hafif, %37 hastada orta, %21 hastada ise şiddetli olarak tarif edildi. KVV tespit edilmeyen grupta ise %27 hastada hafif, %35 hastada orta, %38 hastada ise şiddetli olarak tarif edildi.

Hastaların %6'sı daha önceden varisle ilgili operasyon geçirmişti. Bir dönem ilaç kullananların oranı %84 iken hala kullanmaya devam edenler %17 kadardı. Bir dönem varis çorabı kullanmayı deneyenler %14 kadar olsa da düzenli olarak varis çorabı kullanan hastaların oranı %3 idi. Hem anksiyete, hem de depresyon riski KVV tanısı alan hastalarda KVV dışı bacak ağrısı ile başvuran hastalara göre daha yüksek olarak bulundu (Tablo 1) (HAD-A sırasıyla 10,24-8,78, HAD-D sırasıyla 9,44-8,31).

Tablo 1. Bacak ağrısı olan ve KVY tanısı alan hastalar ile bacak ağrısı olan ve KVY tanısı almayan hastaların HAD ile kategorik olarak değerlendirilmesi

	Grup	Mean	Std. Deviation	P
HAD-A Anksiyete	KVY dışı bacak ağrısı	8,7800	3,00363	0,002*
	KVY	10,2400	3,67937	
HAD-D Depresyon	KVY dışı bacak ağrısı	8,3100	2,83804	0,013*
	KVY	9,4400	3,51424	

Kesme noktası anksiyete için 10 olarak alındığında anksiyete risk grubunda, 37'si KVY dışı bacak ağrısıyla başvuran ve 52'si KVY tanısı alan alan toplam 89 kişi olduğu görüldü. Kesme noktası depresyon için 7 olarak alındığında depresyon risk grubunda, 71'i KVY dışı bacak ağrısıyla başvuran ve 77'si KVY tanısı alan alan toplam 148 kişi olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. HAD-A ve HAD-D risk grupları için minimum, maksimum ve standart deviasyon değerleri

	N	Mini- mum	Mak- simum	Mean	Std. Deviation	%95Güvenilirlik Aralığı
Anksiyete	89	10,00	18,00	12,5730	2,36877	12,0740-13,0720
Depresyon	148	7,00	18,00	10,1689	2,72152	9,7268-10,6110

KVY hastalarının %77'sinin HAD-D'ya göre depresyon yönünden risk grubunda olduğu ve HAD-A'ya göre ise %52'sinin anksiyete açısından risk grubunda olduğu görüldü. KVY tanısı olmayıp sadece bacak ağrısı ile gelen hastaların ise %71'inin depresyon, %37'sinin ise anksiyete açısından risk grubunda olduğu izlendi.

Risk grubunda olanların KVY dışı ve KVY tanısı konanların anksiyete puan ortalamaları arasında farklılık olduğu bağımsız iki örneklem t-testi ile test edilmiştir. Risk grubunda olup da KVY tanısı konanların anksiyete ortalaması 13,0962 ile KVY tanısı almamış hastaların (11,8378) ortalamasından daha yüksektir (Tablo 3).

Tablo 3. Anksiyete risk grubundaki hastaların dağılımı

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Anksiyete	KVY dışı bacak ağrısı	37	11,8378	1,89317	0,009
	KVY	52	13,0962	2,54574	

Risk grubunda olanların KVY Dışı ve KVY tanısı konanların Depresyon ortalamaları arasında farklılık olduğu bağımsız iki örneklem t-testi ile test edilmiştir. Risk grubunda olupta KVY tanısı konanların depresyon ortalaması 10,7532 ile KVY dışı hastaların (9,5352) ortalamasından daha yüksektir (Tablo 4).

Tablo 4. Depresyon risk grubundaki hastaların dağılımı

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Depresyon	KVY dışı bacak ağrısı	71	9,5352	2,41324	0,006
	KVY	77	10,7532	2,87070	

KVY grubu CEAP dikkate alınarak kendi içinde değerlendirildiğinde, C5 hariç tüm seviyelerde birbirine benzer sonuçlar bulunmuştur. (C5 hariç $p>0,05$; C5 için $p<0,05$). KVY tanısı alan hastaların SF-36 ile değerlendirilmesinde, en düşük skorlu alt parametrelerin canlılık ve mental sağlık olduğu saptandı.

Tablo 5. SF-36 ölçeği ve alt parametrelerinin hasta gruplarına dağılımı, ortalama ve standart sapma değerleri ve istatistik değerlendirme sonuçları

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	P
Fiziksel fonksiyonlar	KVY dışı bacak ağrısı	65,0000	16,23688	0,043*
	KVY	69,3500	13,84720	
Fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılığı	KVY dışı bacak ağrısı	50,0000	33,89675	0,000*
	KVY	50,0000	30,35980	
Ağrı	KVY dışı bacak ağrısı	48,7250	24,17971	0,000*
	KVY	42,9750	18,27019	
Sağlığın genel algılanması	KVY dışı bacak ağrısı	72,0000	19,75864	0,000*
	KVY	46,1000	19,06369	
Canlılık	KVY dışı bacak ağrısı	50,0000	20,30077	0,000*
		26,0000	15,76340	
Sosyal fonksiyonlar	KVY dışı bacak ağrısı	73,2500	21,17299	0,000*
	KVY	41,0000	25,68997	
Emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları	KVY dışı bacak ağrısı	75,4000	25,83749	0,000*
	KVY	42,3100	30,40591	
Mental sağlık	KVY dışı bacak ağrısı	67,4000	18,47849	0,000*
	KVY	42,0000	23,74613	

SF-36'nın ağrı ve fiziksel rol kısıtlılığı alt parametreleri dışındaki tüm alt parametreler açısından KVY tanısı alan hastalarla (KVY+), KVY dışı nedenlerle bacak ağrısı olan hastalar (KVY-) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 5). Fiziksel fonksiyon

değerlendirildiğinde, KVV- hastalarda ortalama puan 65 iken; KVV+ hastaların ortalaması 69,35 puan ile daha yüksekti. Fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılığı ve ağrı yönünden her iki grubun ortalama puanları arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla 50-50, 48,7- 42,9). Sağlığın genel algılanması alt parametresi KVV- hastalarda ortalama 72 puan idi ve ortalama puanı 46,1 olan KVV+ hastalara göre daha fazlaydı. Canlılık alt parametresi için KVV- hastalarda bulunan 50 ortalama puan, KVV+ hastalarında bulunan 26 ortalama puana göre daha fazlaydı. Sosyal fonksiyon alt parametresi KVV- hastalarda ortalama 73,25 puan iken KVV+ hastalardaki 41 ortalama puandan daha fazlaydı. Emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları KVV- hastalarda 75,4 ortalama iken KVV tanısı alan hastalardaki 42,31 ortalama puandan daha fazlaydı. Mental sağlık KVV dışı hastalarda ortalama 67,4 puan iken, KVV hastalarında bulunan ortalama 42 puandan daha fazlaydı (Tablo 5).

Tartışma

Genellikle şiddetli ağrı, tromboflebit, ağırlık hissi, kanama, gerginlik, şişme, huzursuz bacak, kramp, kaşıntı, hiperpigmentasyon ve venöz ülser oluşması halinde KVV için girişim uygulansa da [13] bu hastalığın hasta üzerinde oluşturduğu psikososyal etkiler, üzerinde durulmamış bir konudur.

Hastaları hastaneye getiren en önemli durumlardan biri olan ağrının kronik formunun dikkate alındığı bu çalışmada KVV tanısı alan hastaların ağrı şikayetinin KVV tanısı almayanlarınkinden çok daha az olduğu görüldü. Yine KVV hastalarının neredeyse yarısı ağrılarının hafif olduğunu beyan etmiştir.

Bradbury A et al. [1] 867'u kadın ve 699'u erkek toplamda 1566 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada en yaygın semptom olarak kadınlarda ağrı (%53,8) ve erkeklerde kramp (%34,0) tespit ettiklerini açıklamışlardır. Aynı çalışmada en az görülen semptom kadınlarda kaşıntı (%19,8) ve erkeklerde şişme hissi (%9,2) olduğu bildirilmiştir. Şiddetli ağrı şikayetinin KVV hastalarında diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olmasına rağmen hastaneye başvurusu, asıl sebebin genellikle hastaların kendi vücutlarında gördükleri vaskülarizasyon artışı ve ödem gibi bulguları kaygı verici olarak değerlendirmiş olmalarıyla ilişkilendirilebilir.

KVV tanısı almış olan hastalar için dört ayrı seçenek mevcuttur. Bu seçenekler varis çorabı, medikal tedavi, cerrahi veya perkütan müdahale veya hiçbir şey yapmamak şeklindedir. Varis cerrahisi, Avrupa'da en sık uygulanan

cerrahi tedavilerden birisidir [14]. Bizim hastalarımızın %6'sı herhangi bir dönemde cerrahi müdahaleyi tercih etmiş olarak tespit edildi. Hastaneye başvurmuş ve KVV tanısı ile medikal tedavi başlanmış hastaların %74'ü ilaçlarını kullanmış iken, yine reçete edilen varis çorabını düzenli olarak kullananların oranı sadece %3 olarak izlenmiştir. Elbette ki varis çorabının kendisi de hasta konforunu bozabilen bir faktördür ve bu sonuçlar dikkate alındığında KVV'li hastaları hastaneye başvuruya ve ilaç kullanmaya ikna edecek kadar önemli ve kaygı verici bulunduğu ancak varis çorabının verdiği rahatsızlığa katlanmaya değecek kadar önemli bulunmadığı sonucunu çıkarmak mümkündür. KVV nedeniyle yapılan cerrahi müdahale sonrası %25 gibi yüksek bir nüks oranı [15] olmasına rağmen, ameliyatı tercih edenlerin oranının varis çorabını tercih edenlerden bile daha çok olması ise hastaların ameliyatı pek de ürkütücü bulmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Kronik rahatsızlıklar yaşam kalitesini azaltan, semptomlara duyarlılığı artıran bir etken olarak görülmüştür [16].

Yüzeyde görülen belirgin vasküler yapı artışı hem kıyafet seçimi açısından özellikle kadın hastalar için stres kaynağı olmakta hem de hastalar tarafından olduğundan daha ciddi bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda KVV tanısı olan hastaların %42'sinin ağrı şiddetinin hafif olması ve ciddi semptomu olmamasına rağmen çeşitli kaygılarla hekime geldikleri gözlemlendi. Stres durumunun oluşturduğu anksiyete ve depresyon, kişilerin fiziksel ve psikolojik durumunu etkileyerek psikofizyolojik strese ve hekime müracaata neden olmaktadır [11].

Subjektif bir değer olan stres, bir olayın tehdit olarak algılanıp algılanmamasını tarif eder. Yaklaşan tehlikeler için uyarı niteliğinde olan anksiyete tehdit ögesi ile baş etmek üzere önlem almasını sağlamaktadır [17]. 30-40 mmHg basınç sağlayan kompresyon çorapları eğer uyum sağlanıp kullanılabilirse ağrısı olan veleri lezyonları olan hastalarda bile %80'e yakın iyileşme sağlamaktadır [18]. 6 aylık düzenli bir kompresyon desteği ile %90'ın üzerindeki hastada venöz ülseri tam olarak iyileştirebilmiştir [19]. Ancak tedavinin bir parçası olarak önerilen varis çorabı da hastaların önemli bir kısmında rahatsız edici ve kaygıyı artıran bir neden olarak tarif edilmiş ve büyük orandaki hasta da (bir dönem kullanmış olan 38 kişi iken kullanmaya devam eden 3 kişi) çorap kullanmaktan vazgeçmiştir.

Literatürde varisin kişilerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Yine literatürde kronik ağrısı olan hastalarda anksiyete ve depresif

belirtilerin sık görüldüğü araştırmalarda gösterilmiştir [5]. Ne yazık ki medikal tedavi gören hastalarla medikal tedavi almayan hastalar karşılaştırıldığında hem HAD-A, hem HAD-D ve hem de SF-36 ile değerlendirilen tüm yaşam kalitesi parametreleri açısından sonuçlar benzer bulunmuş ve medikal tedavinin psikolojik açıdan bir katkı sağlamadığı görülmüştür.

Cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda ise HAD-A ve HAD-D sonuçları cerrahi uygulanmamış KVV hastalarına ait sonuçlardan anlamlı olarak düşük ve KVV tanısı olmayan hastalara benzer olarak bulunmuştur. SF-36 açısından ise hem KVV hastalarında hem de KVV tanısı almamış olanlarda tüm parametreler açısından durum benzerdir. Böylece cerrahi müdahalenin hastaların psikolojik durumlarının düzelmesine önemli katkı sağlamış ve yaşam kalitesini artırmış olabileceği düşünüldü.

Yaşam kalitesi, bir yandan kişinin beden sağlığı, ruhsal durumu, sosyal ilişkileri ve kişisel inançlarından diğer yandan çevresiyle olan ilişkilerinden karmaşık bir şekilde etkilenen geniş bir kavramdır [20]. Kronik hastalıklarda yaşam kalitesinin bozulduğu ve tedaviye uyumun azaldığı bilinmektedir [21].

SF-36 psikolojik bir test olmasına rağmen daha objektif olduğu düşünülebilecek olan fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları ve ağrı parametreleri açısından grupların benzer olması ve emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, sosyal fonksiyon, mental sağlık, enerji/canlılık, sağlığın genel algılanması parametrelerinin tümü açısından istatistiksel anlamlı olarak KVV tanısı alan hastaların daha kötü olarak tespit edilmesi KVV'nin hastalar tarafından algılanış biçimini hakkında ipucu vermektedir. Bu sonuç bizim kanımızca KVV'nin hastalar tarafından gerçekte olduğundan daha ürkütücü bulunduğunu düşündürmektedir.

KVV grubu CEAP dikkate alınarak kendi içinde değerlendirildiğinde, C5 hariç tüm seviyelerde birbirine benzer sonuçlar bulunmuş olması ise bu algının hastalığın şiddetinden ziyade hastanın gözüyle görebildiği bir hastalığı taşıyor olmasından endişe duyması şeklinde değerlendirilebilir.

Bu kanaat literatürde deri hastalığı kişinin görünüşünü dolayısıyla yaşamını özellikle sosyal ve emosyonel durumunu diğer hastalık gruplarından daha fazla etkiler şeklinde yer bulmaktadır [22]. Pek çok dermatolojik problemde olduğu gibi KVV'de de hastalığın klinik ciddiyetinin yanında yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin saptanması, hastaların hastalığı algılayış biçimlerinin anlaşılması, tedavinin sağladığı psikososyal iyilik halinin belirlenmesi önem arz etmektedir [23].

Sonuç

Kronik venöz yetmezlikle ilişkili bacak ağrısı toplumda yaygın olarak karşılaşılan bir sorun olup düşük yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon eğilimine yol açabilmektedir. Hastalara uygulanacak fiziksel müdahaleler tek başına yeterli değildir. Depresyon ve anksiyete yönünden de hastaların değerlendirilip takip edilmesi ve bunlara yönelik ek önlemlerin de tedaviye eklenmesi gereklidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Teşekkür

Çalışmaya katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ş. Visal Buturak'a ve Psikiyatri Anabilim Dalına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study crosssectional population survey BMJ 1999; 318:353.
2. Beebe-Dimmer J L, Pfeifer J R, Engle J S, Schottenfeld D. TheEpidemiology of ChronicVenous Insufficiency and Varicose Veins. Annals of Epidemiology 2005; 15:175-84.
3. Akbulut, B., Tok, M., Uçar, H. İ., Durukan, B., & Böke, E. (2009). Sık Görülen Venöz Sistem Hastalıkları: Görülme Sıklığı, Risk Faktörleri ve Tedavi.
4. Tracz E, Zamojska E, Modrzejewski A, Zaborski D, Grzesiak W. Quality of Life Patients with venous stasis ulcers and others with advanced venous insufficiency Holist Nurs Pract 2105;29:96-102.
5. Thieme K, Turk DC, Flor H Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables Psychosomatic Medicine: 2004; 66: 837-44.
6. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fourth Edition, TextRevision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
7. Slevac J, Tiggemann M. Attitudes toward cosmetic surgery in middle-agedwomen: body image, aging anxiety, and the media. PsycholWomen Q 2010; 34: 65-74.
8. Padberg FT Jr. CEAP classification for chronic venous disease. Dis Mon. 2005; 51:176 -82.
9. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67 (6):361-70.
10. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473-83.

11. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1997;8 (4):280-87.
12. Koçyigit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. "Kısa Form-36'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği". *İlaç ve Tedavi* 1999;12:102-6.
13. Scavée V, Lemaire E, Haxhe JP. Transilluminated powered phlebectomy. Midterm clinical experience. *Int Angiol* 2005;24:75-9.
14. Allegra C, Antignani PL, Carlizza A. Recurrent varicose veins following surgical treatment: our experience with five years follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:751-6.
15. Kuk, F. K., Tyler, R. S., Russell, D., & Jordan, H. (1990). The psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire. *Ear and Hearing*, 11 (6), 434-45.
16. Ressel DR, Mueller A, Sisti HM, Ogawa S, McEwen BS, Brake WG. Anxiety and Fear Behaviors in Adult Male and Female C57BL/6 Mice are Modulated by Maternal Separation. *Horm Behav*. 2003;43 (5):561-67.]
17. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, Overom E, Mokhtee D. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. *Dermatol Surg* 1999; 25: 116–20.
18. Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM, Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery*. 1991; 109: 575–81.
19. Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW. Nerve injuries and varicose vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:113-20.
20. Uguz F, Dursun R, Kaya N, Cilli AS. Behçet hastalarında ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006;7:133-39.
21. Katon W. The impact of major depression on chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18:215-9.
22. Acıöz, E., Gökdemir, G., & Köşlü, A. (2003). Dermatolojide yaşam kalitesi. *Türk Derm*, 37 (1), 16-23.
23. Köse O, Gür AR: Dermatolojide yaşam kalitesi ve ölçümü. *T Klin Dermatol* 2000;10:270-4.

Sorumlu Yazar: Mehmet Kabalcı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yenışehir-Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
E-mail: kabalcı@hotmail.com

Oxidative stress level in patients with chronic kidney disease

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda oksidatif stress düzeyi

İhsan Ateş¹, Nihal Özkayar², Fatma Meriç Yılmaz³, Nergiz Bayrakçı², Salim Neşelioğlu⁴, Özcan Erel⁴, Ezgi Coşkun Yenigün², Fatih Dede²

¹Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

²Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Nephrology, Ankara, Turkey

³Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

⁴Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 24.04.2017

Kabul Tarihi: 25.04.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.308443

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the presence of oxidative stress in chronic kidney disease (CKD) by measuring dynamic thiol/disulphide homeostasis.

Material and Method: A hundred fifty patients (57 men, 93 women) followed with a diagnosis of CKD (stages 1-5, not on dialysis) and 76 healthy, disease-free individuals (30 men, 46 women) were included in the study. Blood thiol/disulphide homeostasis was measured by newly developed automatic and colorimetric method by Erel and Neselioglu.

Results: The mean serum native thiol ($p=0.001$), total thiol ($p=0.001$) and disulphide ($p=0.041$) levels were lower in CKD than in the control group. No significant difference was found between the CKD and control groups in terms of disulphide/thiol, disulphide/total thiol and thiol/total thiol ratios ($p>0.05$). Serum native thiol and total thiol levels were correlated negatively with both BMI and serum phosphorous level while both the parameters were correlated positively with glomerular filtration rate, total protein level and albumin level. A negative correlation was found between total thiol and age. Disulphide levels were correlated positively with albumin and total protein and negatively with uric acid levels.

Conclusion: Our study shows that low serum thiol levels in CKD is due to a decrease in total thiol reserve of the body and not due to conversion of thiol groups into disulphides.

Keywords: Mercaptans, oxidative stress, sulfhydryl, thiol oxidation, uremia

Öz

Amaç: Bu çalışmada kronik böbrek hastalığı olan hastalarda dinamik tiyol/disülfid dengesinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya evre 1-5 (non diyaliz) 150 (57 erkek, 93 kadın) kronik böbrek hastası ve 76 (30 erkek, 46 kadın) sağlıklı kontrol grubu alındı. Kan tiyol/disülfid dengesi yeni geliştirilen otomatik ve kalorimetrik bir yöntemle ölçüldü.

Bulgular: Tüm popülasyonun serum tiyol düzeyi ortalaması 320.8 ± 57.8 $\mu\text{mol/L}$, total tiyol düzeyi ortalaması 352.0 ± 61.5 $\mu\text{mol/L}$, ortalama disülfid düzeyi 15.6 ± 5.3 $\mu\text{mol/L}$ idi. Kronik böbrek hastalarında ortalama serum tiyol ($p < 0.001$), total tiyol ($p < 0.001$) ve disülfid düzeyleri ($p < 0.001$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. Kronik böbrek hastaları ve kontrol grubu arasında disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve tiyol/total tiyol oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda hem tiyol hem disülfid düzeyinde azalma olması Kronik böbrek hastalarında serum tiyol düşüklüğünün sadece tiyol gruplarının disülfide çevrimine değil, vücuttaki total tiyol rezervinin azalmasına da bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle kronik böbrek hastalığında tiyol rezervini attırmaya yönelik nütrisyonel destek sağlanması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Merkaptanlar, oksidatif stres, sülfidril, tiyol oksidasyonu, üremi

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by chronic and progressive decrease in renal function as a result of reduced glomerular filtration rate. Its prevalence is gradually increasing and it leads to increased morbidity and mortality, thus making it a significant disease [1].

Oxidative stress is one of the most important mechanisms of injury in CKD. Oxidative stress is present in early stages of CKD and it rises progressively with increase in the stage of the disease. Oxidative stress plays a central role in the pathophysiology of uremia and cardiovascular complications of CKD. However, the stage at which oxidative stress starts to occur during CKD progression is not known [2,3].

Oxidative stress is defined as molecular and cellular dysfunction caused by an imbalance between production of free radicals or reactive oxygen species and the antioxidant system [4]. Reactive oxygen species are thought to be the primary cause of tissue injury because they are oxidizing agents. Many enzymatic and non-enzymatic antioxidant molecules that act as defense mechanism against reactive oxygen metabolites have been defined. Thiols are one of the antioxidant molecules that can react with free radicals, thereby preventing tissue and cellular injury [5]. Thiols, also known as mercaptans, are sulfhydryl-group (-SH) containing compounds bound to carbon atom. Thiol groups of proteins, low molecular weight compounds, and cysteine residues, and other thiol groups are oxidized by oxidant molecules

in the biological system. The so formed disulphide bonds can again be reduced to thiol groups and in this way thiol/disulphide homeostasis is maintained. Thiol/disulphide homeostasis is damaged in conditions of oxidative stress. This imbalance may disrupt function of proteins containing thiol group and this condition causes increased sensitivity of cysteine-rich proteins to oxidation [6,7].

Various parameters are used to detect oxidative stress and evaluate its severity. Thiol/disulphide homeostasis is one of these parameters. Since 1979, this two-way balance has been measured only in one direction; however, with the method developed by Erel et al. both variables can be measured separately and additively and thus can be evaluated individually and as a whole [8]. Studies have shown that serum thiol levels decrease in patients with CKD [7,9-11]. This decrease may be due to two reasons: first, due to reduction in protein intake and loss of amino acids via proteinuria, and the other due to conversion of thiols to disulphide via oxidation. However, sole measurement of serum thiol levels does not give us any clue about the mechanism of this decrease. With the thiol/disulphide homeostasis tests we used in this study, it is possible to demonstrate the homeostasis between thiol and disulphide production, and it is also possible to calculate the total body thiol reserve by measuring total serum thiol. In this study, we aimed to evaluate the presence of oxidative stress in CKD by measuring thiol/disulphide homeostasis.

Material and method

Study population

This cross-sectional study was conducted at the Nephrology Clinics of Ankara Numune Training and Research Hospital. 150 patients (57 men, 93 women) followed with a diagnosis of CKD (stages 1-5, not on dialysis) were included in the study. 76 healthy, disease-free individuals (30 men, 46 women) presenting to the hospital for check-up and who were proven not to have renal disease via laboratory tests, were included in the control group.

Patients with diabetes mellitus, hepatic dysfunction, acute/chronic infection, heart failure, acute kidney disease, thyroid disease, vasculitis, connective tissue disease, and malignancy, and smokers, those taking alcohol, immunosuppressive medication, statins, antioxidant medication or vitamins were excluded from the study. CKD was diagnosed and staged according to the National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) criteria [12].

Biochemical parameters

Blood samples obtained in the morning after 12 h of fasting were immediately sent for biochemical evaluation. Samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 min to separate plasma and serum, and serum samples were stored at -80°C . Then, all biochemical parameters were measured in the same serum sample.

Fasting blood glucose and creatinine were measured by the colorimetric method using a Hitachi Modular P800 (Roche Diagnostics Corp. Indiana, Indianapolis, USA) analyzer while uric acid was measured by the colorimetric enzymatic method.

Spot urine samples were collected from all patients in the morning to measure urinary creatinine and protein levels. Urine creatinine was measured using spectrophotometric method. Urine protein was measured by microalbumin turbidimetric method using a Hitachi Modular P800 (Roche Diagnostics Corp. Indiana, Indianapolis, USA) auto-analyzer.

The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation: $\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018$ [if female] $\times 1.159$ [13].

Serum thiol/disulphide homeostasis

Blood thiol/disulphide homeostasis was measured by newly developed automatic method [8]. Thiol/disulphide homeostasis tests were performed as described previously. Briefly, reducible disulphide bonds were first reduced to form free functional thiol groups. Unused reductant sodium borohydride was consumed and removed with formaldehyde and all of the thiol groups including reduced and native thiol groups were determined after reaction with DTNB (5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid). Half of the difference between total thiol and native thiol gave the dynamic disulphide amount. After determination of native thiol and disulphide amounts, total thiol amount, native thiol / total thiol ratio, disulphide / total thiol ratio and disulphide / native thiol ratio were calculated.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS v.20.0 for Windows (IBM Inc., Armonk, NY, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of the distribution of data. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean \pm SD, and continuous variables without normal distribution were expressed as median (minimum-maximum). Categorical variables were presented as number and percentage. Continuous variables with normal distribution were compared using the independent samples t-test; continuous variables without normal distribution were compared using the Mann-Whitney U test. The relationship between numeric parameters was analyzed using Pearson's and Spearman's correlation analysis. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The demographic and laboratory findings of the whole population is shown in Table 1. A hundred fifty patients (mean age 51.4 ± 13.1 years) with a diagnosis of stage 1-5 CKD and 76 healthy controls (mean age 49.7 ± 9.1 years) were included in the study. The two groups were similar in terms of age, gender and body mass index (BMI). Serum albumin, mean total protein, mean hemoglobin and median GFR were lower in patients with CKD when compared to those of the control group, while mean serum uric acid and phosphorous levels and median proteinuria were higher in patients with CKD. No significant difference was found between the two groups in terms of the other laboratory parameters.

Table 1. Demographic and laboratory characteristics of the study population

Variables	CKD (n=150)	Control (n=76)	p
Gender, n (%) (male)	57(38.0%)	30(39.5%)	0.885
Age (years)	51.4±13.1	49.7±9.1	0.264
BMI (kg/m ²)	27.9±3.8	27.4±4.1	0.275
Hemoglobin (g/dl)	12.6±2.1	14.2±1.7	0.001*
Glucose (mg/dl)	90.9±7.6	89.6±4.6	0.115
GFR (ml/min/1.73m ²)	56.5(14-98)	136(120-149)	0.001*
Calcium (mg/dl)	9.2±0.6	9.4±0.3	0.08
Phosphorous (mg/dl)	4.3±0.6	3.4±0.4	<0.001*
Uric acid (mg/dl)	5.0±0.9	3.5±1.1	<0.001*
Albumin (g/l)	3.5±0.6	4.4±0.2	0.001*
Total Protein (g/l)	6.4±1.1	8.0±0.5	0.001*
Proteinuria (mg/mg)	2.4±0.6	0.15±0.05	<0.001*

Parameters are expressed as mean±SD and median [minimum-maximum].

*p < 0.05 is considered significant for statistical analyses.

Abbreviations: CKD: Chronic kidney disease, BMI: Body mass index, GFR: Glomerular filtration rate.

The mean serum native thiol level of the whole population was 320.8±57.8 µmol/L, mean total thiol level was 352.0±61.5 µmol/L, and the mean disulphide level was 15.6±5.3 µmol/L. The mean serum native thiol, total thiol and disulphide levels were lower in CKD than in the control group. No significant difference was found between the CKD and control groups in terms of disulphide/thiol, disulphide/total thiol and thiol/total thiol ratios (Table 2).

Table 2. Thiol/disulphide homeostasis parameters of the study population

Variables	CKD (n=150)	Control (n=76)	p
Native thiol (µmol/L)	308.7±58.9	344.7±47.8	0.001*
Total thiol (µmol/L)	338.8±62.9	377.9±49.7	0.001*
Disulphide (µmol/L)	15.1±5.9	16.6±3.7	0.041*
Disulphide/Native thiol (%)	4.9±1.9	5.2±1.3	0.181
Disulphide/Total thiol (%)	4.5±1.6	4.4±1.0	0.876
Native thiol/Total thiol (%)	91.1±3.3	91.1±2.1	0.876

Parameters are expressed as mean ± SD

*p < 0.05 is considered significant for statistical analyses.

Abbreviations: CKD: Chronic kidney disease

In the whole population, serum native thiol and total thiol levels were correlated negatively with both BMI and serum phosphorous level while both the parameters were correlated positively with GFR, total protein level and albumin level. A negative correlation was found between total thiol and age. No significant relationship was found between the other variables and thiol and total thiol levels. Disulphide levels were correlated positively with albumin, and total protein and negatively with uric acid levels. No significant relationship was present between the other variables and disulphide (Table 3).

Table 3. Correlation analysis of thiol/disulphide homeostasis parameters of the study population

	Thiol		Total Thiol		Disulphide	
	r	p	r	p	r	p
Age	-0.117	0.079	-0.233	0.046*	-0.129	0.152
BMI	-0.242	0.032*	-0.238	0.038*	-0.024	0.719
Glucose	0.030	0.651	0.008	0.904	-0.117	0.078
GFR	0.352	0.022*	0.359	0.016*	0.118	0.154
Albumin	0.207	0.002*	0.228	0.001*	0.296	0.003*
Uric acid	0.064	0.341	0.033	0.623	-0.255	0.020*
Total Protein	0.314	0.001*	0.334	0.001*	0.293	0.004*
Phosphorus	-0.223	0.001*	-0.219	0.001*	-0.055	0.407

*p < 0.05 is considered significant for statistical analyses.

Abbreviations: BMI: Body mass index, GFR: Glomerular filtration rate.

Discussion

This study demonstrated that serum native thiol, total thiol and disulphide levels are reduced in CKD. Disulphide/total thiol, disulphide/native thiol, native thiol/total thiol ratios were not significantly different between the two groups. To the best of our knowledge, there is no study in literature evaluating dynamic thiol/disulphide homeostasis in CKD with this novel method.

Injury due to free oxygen radicals formed as a result of oxidative stress is prevented in the body by enzyme systems such as superoxide dismutase, catalase and glutathione-S-transferase as well as by important biological thiols such as glutathione, cysteine, homocysteine, N-acetylcysteine and gamma-glutamine cysteine. Oxidative stress leads to oxidation of thiol groups of proteins and formation of disulphide bonds. Loss of thiol groups is the primary molecular mechanism leading to structural and functional changes of proteins [14].

Antioxidants, and especially the thiol groups, which responsible for defense against free radicals, are incapable of maintaining their plasma and tissue levels during these interactions [5]. Last studies have shown that serum native thiol levels decrease in CKD as a result of oxidative stress [3,7,10,11]. In our study, in addition to a decrease in serum thiol level, serum total thiol and disulphide levels were also found to be low. Our study shows that low serum thiol levels in CKD is due to a decrease in total thiol reserve of the body and not due to conversion of thiol groups into disulphides.

Albumin is an important chain breaking, extracellular antioxidant which contains an exposed cysteine-SH group and provides bulk of the total serum thiols [15]. Albumin, via its thiol groups, provides the major antioxidant protection [16]. Reduced protein intake in CKD and proteinuria as a result of conditions related with CKD (diabetes mellitus, nephrotic syndrome, etc.) causes albumin levels to decrease. In one study, decrease in serum protein thiols was demonstrated in uremic patients and this decrease was correlated positively with albumin levels [7]. In our study also, low serum thiol, total thiol and disulphide levels may be due to low serum albumin levels in CKD patients. Besides, we also think that reduction of protein intake during treatment and deficient protein intake due to loss of appetite as a result of uremia causes total thiol body reserve to decrease in CKD.

In our study, there was no significant difference between the CKD and control group with regards to disulphide / native thiol, disulphide / total thiol, and native thiol / total thiol rates. The reason behind that such rates were found similar between two groups was the higher levels of serum uric acid in CKD compared to control group. In our study, uric acid level was found higher in CKD group compared to the control group in line with the literature. Uric acid may function as a powerful antioxidant, and possibly one of the most important antioxidants in plasma. Uric acid can scavenge superoxide, hydroxyl radical, and singlet oxygen. Uric acid, thanks to its antioxidant characteristic, protects the proteins against the oxidation caused by free oxygen radicals. The increased serum uric acid level in CKD might have caused the disulphide / thiol rate to be similar to the control group by means of preventing the oxidation of thiol groups in the proteins [17].

Glutathione (γ -glutamyl cysteine glycine) is an important

low molecular weight tripeptide containing high concentrations of thiol group. Glutathione is necessary for the reduction of oxidated thiol groups and for protection against oxidative injury. Glutathione, the concentration of which is decreased with oxidative stress, becomes inadequate in reducing the oxidized thiol groups [18]. Glutathione levels have been demonstrated to decrease significantly in CKD [19]. In studies performed in humans and animal models, use of exogenous thiols increase tissue thiol levels [20]. Therefore, use of compounds containing thiols can be recommended to increase total body thiol. Compounds containing thiol include glutathione and its derivatives, cysteine, and N-acetylcysteine (NAC). NAC is a pharmacological precursor of L-cysteine. In studies performed in patients with CKD, use of NAC has been shown to reduce oxidative stress [21,22].

Limitation of our study was a cross-sectional study. Therefore, further prospective studies are needed in order to fully show the effect of reduced dietary intake of thiol containing amino acids and proteinuria on the thiol/disulphide homeostasis in patient with CKD.

Conclusion

In CKD, reduced dietary intake of thiol containing amino acids such as cysteine and methionine as well as renal loss of these amino acids as a result of proteinuria causes the antioxidant system to be inefficient. As a result, nutrients rich in thiol containing amino acids can be recommended in patients with CKD in order to increase serum thiol levels.

Declaration of interest statement: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper

Funding sources: This study was not supported financially in the form of grants, equipment, drugs, or other.

References

1. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-84.
2. Massy ZA, Stenvinkel P, Drueke TB. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2009; 22: 405-8.
3. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 752-60.

4. Sugamura K, Keaney JF, Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 978-92.
5. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-7.
6. Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo MR. Cell signalling and the glutathione redox system. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1057-64.
7. Prakash M, Upadhyaya S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 599-604.
8. Erel ON, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326-32.
9. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S25-31.
10. Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan P, Vergely C, Chevet D, et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 618-23.
11. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2571-8.
12. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
14. Ziegler DM. Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation. *Annu Rev Biochem* 1985; 54: 305-29.
15. Himmelfarb J, McMonagle E. Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 358-63.
16. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994; 233: 380-5.
17. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J* 1986; 235: 747-54.
18. Narasimhan S, Gokulakrishnan K, Sampathkumar R, Farooq S, Ravikumar R, Mohan V, et al. Oxidative stress is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in subjects with and without type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2010; 43: 815-21.
19. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 489-94.
20. Deneke SM. Thiol-based antioxidants. *Curr Top Cell Regul* 2000; 36: 151-80.
21. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 2279-89.
22. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 992-5.

Corresponding Author: İhsan Ateş, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, 06100, Sıhhiye, Ankara, Turkey,
Email: dr.ihsanates@hotmail.com

Is there any relation between intrauterine growth restriction and platelet distribution width (PDW), platelet crit (PCT), mean platelet volume (MPV)? A prospective study

İntrauterin gelişme geriliği ile trombosit dağılım genişliği (PDW), platelet crit (PCT), ortalama trombosit hacmi (MPV) arasında bir ilişki var mı? Prospektif bir çalışma

Cemile Dayangan Sayan, Mahmut İlkin Yeral

Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kırıkkale, Turkey

Geliş Tarihi: 08.02.2018

Kabul Tarihi: 13.02.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.391962

Abstract

Aim: Intrauterine growth restriction (IUGR) is still an important pregnancy complication bringing on perinatal mortality and morbidity. Placental vascular dysfunction and subsequent obliteration of placental blood vessels are mostly accepted etiopathological factors of intrauterine growth restriction similar with preeclampsia. We aimed to investigate the possible difference between pregnant women suffering from intrauterine growth restriction and healthy pregnant women for parameters of platelet count, platelet crit, platelet distribution crit and mean platelet volume.

Material and Method: This case- control study was conducted with 179 pregnant women. The study population was consisted of 94 pregnant women complicated with idiopathic IUGR (study group) and 85 healthy pregnant women (control group). IUGR group was divided in two subgroups according to umbilical artery doppler velocimetry measurements. Complete blood count parameters including hemoglobin, platelet count, platelet distribution width (PDW), platelet crit (PCT), mean platelet volume (MPV) and white blood cell count (WBC) were measured.

Results: There was no significant difference between the groups for parameters of hemoglobin, PC and PCT. The mean amniotic fluid index of IUGR group was significantly lower than the control group ($p=0.000$). The mean WBC, MPV and PDW levels of IUGR group were significantly higher than the control group ($p=0.013$, $p=0.047$ and 0.035 , respectively). The mean MPV level of IUGR group 1 (umbilical artery S/D >3) was significantly higher than that of IUGR group 2 (umbilical artery S/D <3) ($p=0.045$).

Conclusions: In the present study, we observed a significant difference between IUGR and healthy pregnant women for platelet parameters of MPV and PDW. Beside this, we also observed higher MPV values in IUGR patients with increased umbilical artery resistance compared to that in IUGR patients with normal umbilical artery blood flow. Further studies are needed to discuss our results.

Keywords: Intrauterine growth restriction, pregnancy, platelet

Öz

Amaç: İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) günümüzde halen önemli bir gebelik komplikasyonu olup, perinatal mortalite ve morbiditeye neden olur. Plasental vasküler disfonksiyon ve bunu takiben plasental kan damarlarının obliterasyonu, preeklampsi ile benzer şekilde çoğunlukla intrauterin büyüme kısıtlamasının etyopatolojik faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada intrauterin gelişme geriliği olan gebeler ile sağlıklı gebeler arasında trombosit sayısı, trombosit kriteri, trombosit dağılım kriteri ve ortalama trombosit hacmi parametreleri açısından olası farkın araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu vaka kontrol çalışması 179 gebe ile yürütülmüştür. Çalışma popülasyonu, idiyopatik İUGR ile komplike olan 94 gebe (çalışma grubu) ve 85 sağlıklı gebeden (kontrol grubu) oluşmaktadır. IUGR grubu umbilikal arter doppler velosimetri ölçümlerine göre iki alt gruba ayrıldı. Hemogloblin, trombosit sayısı, PDW, PCT, PC, MPV ve beyaz küre sayısı (WBC) gibi tam kan sayımı parametreleri ölçüldü.

Bulgular: Hemogloblin, PC ve PCT parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. IUGR grubunun ortalama amniotik sıvı indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p = 0.000$). IUGR grubunun ortalama WBC, MPV ve PDW değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p = 0.013$, $p = 0.047$ ve $p = 0.035$). IUGR 1. Grubunun (umbilikal arter S/D>3) ortalama MPV düzeyi IUGR 2. Grubununkinden (umbilikal arter S/D<3) anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.045$).

Sonuçlar: Bu çalışmada, MPV ve PDW değerleri açısından İUGR olan gebeler ile sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir farklılık olduğunu gözlemledik. Bunun yanında, normal umbilikal arter kan akımına sahip IUGR hastalarıyla karşılaştırıldığında, umbilikal arter direncinde artış bulunan IUGR hastalarında MPV değerleri daha yüksekti. Sonuçlarımız tartışmak için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin gelişme geriliği, gebelik, platelet

Introduction

Intrauterine growth restriction (IUGR) is still an important pregnancy complication bringing on perinatal mortality and morbidity and affects 10-15% of pregnant women [1]. IUGR is mostly described as the estimated fetal weight (EFW), measured by ultrasonographically, being under 10th percentile for gestational age using population-specific fetal growth curves [2]. Prematurity is the first most frequent reason of the perinatal mortality and IUGR is the second. Stillbirth is a very annoying condition for the obstetricians and stillbirth rates of IUGR babies are 5-10 fold more frequent with an incidence of 23-65% than normal babies [1]. A quarter of all stillbirths are complicated with IUGR [1]. Various factors could affect the risk of fetal death with growth restriction such as gestational age, the amniotic fluid level, umbilical artery and middle cerebral artery doppler ultrasound evaluation and the etiology of IUGR [3].

Although there are many studies focused on etiopathogenesis of IUGR, 70% of IUGR cases are called 'idiopathic'. In other 30% of IUGR cases, several etiologic factors could

be mentioned such as maternal hypertension, diabetes mellitus, cardiopulmonary disease, anemia, malnutrition, smoking and drug addiction, high altitude, irradiation, fetal genetic abnormalities, congenital malformations, multiple pregnancy, placental insufficiency, placental infarct, placental mosaicism [3]. It has been reported that the most frequent reason of IUGR is the deficiency of placenta. If necessary nutrients and oxygen do not pass from the maternal blood to fetal circulation by placenta, satisfactory fetal development could not occur [4].

Mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet count (PC) and platelet crit (PCT) are mostly known as markers of platelet activation and show platelet volume variation [5]. It has been reported that platelet parameters are related to cardiovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus and inflammatory bowel diseases [6,7,8]. It has also been shown that these platelet parameters are related to development and severity of preeclampsia [8,9,10]. It is not clear yet how platelet parameters change on the patients suffering from these disease; but increased MPV, PDW and PCT levels are considered to be associated with continuing inflammation [8,11].

Placental vascular dysfunction and subsequent obliteration of placental blood vessels are mostly accepted etiopathological factors of IUGR similar with preeclampsia [12]. So that, we aimed to investigate the possible difference between pregnant women suffering from IUGR and healthy pregnant women for parameters of MPV, PDW, PC and PCT.

Material and Method

This case-control study was conducted with 179 pregnant women attended pregnancy out-patient clinic between May 2016-May 2017. The study population was consisted of 94 pregnant women complicated with idiopathic IUGR (study group) and 85 healthy pregnant women (control group). All pregnant patients were in the third trimester of the gestation. The research protocol was approved by the Ethics Committee of Kırıkkale University in Kırıkkale and all patients gave informed consent. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Principles.

Gestational age was calculated via the first day of last menstruation and first trimester ultrasonography measurements. According to serial fetal ultrasound examination, fetal weight under the 10th percentile for gestational age was considered as IUGR. Exclusion criteria for both study and control groups were as follows; smoking, multiple gestations, hypertensive disorders of pregnancy, gestational or non-gestational diabetes mellitus, hereditary or acquired thrombophilia, congenital abnormalities, premature rupture of membranes, systemic or local infection documented with culture studies, active labor, otoimmune disorders and medication with immune suppressor or modulator. Control group was consisted of age, gestational week and body mass index (BMI) matched pregnant women. The demographic characteristic of patients were noted including age, gravidity, gestational week and BMI. Clinical examination and fetal evaluation by obstetric ultrasound were performed for all pregnant patients. Ultrasonography examinations were performed with GE Healthcare, Voluson E8. Umbilical artery doppler velocimetry measurements were performed in pregnant patients with IUGR. IUGR group was divided in two subgroups according to umbilical artery doppler velocimetry measurements. Umbilical artery S/D ratio higher than 3 was named as IUGR group 1 and umbilical artery S/D ratio lower than 3 was named as IUGR group 2. The blood samples of all patients were collected during the routine antenatal visit in the third trimester of pregnancy and all patients had no medication before taking the blood

sample. Complete blood count parameters including hemoglobin, PC, PDW, PCT, MPV and white blood cell count (WBC) were measured by using CELL-DYN Ruby analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Antenatal care of all subjects were carried out until delivery. Timing of delivery were determined on a case-by-case basis and cesarean-section was performed only for obstetric indications.

Statistics

The software SPSS 16.0 (USA) version was used for the statistical analysis. Descriptive statistical methods; mean, standard deviation, median (min-max) were obtained. The distribution pattern of the data was determined by the Kolmogorow-Smirnov test. The Mann-Whitney U test was used to determine the statistical comparisons between the groups for continuous variables. And Chi-Square and Fisher exact test was used to compare the categorical variables between groups. A p value less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The study population was consisted of 179 patients. The demographic and clinical characteristics of IUGR and control groups were shown in Table 1. There was no significant difference between the groups in terms of maternal age, BMI, gravidity and parity. The mean gestational week at delivery and birthweight of the IUGR group were significantly lower than those of control group ($p=0.003$ and 0.000 , respectively). Vaginal birth rate of control group was significantly higher than that of IUGR group ($p=0.048$) (Table 1).

Ultrasonographic and laboratory findings of IUGR and control groups were presented in Table 2. There was no significant difference between the groups for parameters of hemoglobin, PC and PCT. The mean amniotic fluid index (AFI) of IUGR group was significantly lower than the control group ($p=0.000$). The mean WBC, MPV and PDW levels of IUGR group were significantly higher than the control group ($p=0.013$, $p=0.047$ and 0.035 , respectively) (Table 2).

The comparisons of the IUGR group 1 and 2 in terms of WBC, hemoglobin, PC, PCT, PDW, MPV and AFI were demonstrated in Table 3. There was no significant difference between subgroups for parameters of WBC, hemoglobin, PC, PDW and PCT. The mean AFI scores of the IUGR group 1 was significantly lower than that of IUGR group 2 ($p=0.001$). The mean MPV level of IUGR group 1 was significantly higher than that of IUGR group 2 ($p=0.045$) (Table 3).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of IUGR and control groups.

	IUGR (N=94)	Control (N=85)	p value
Age (mean±sd)	28.7±5.2	27.5±5.4	0.203
BMI (mean±sd)	28.3 ±4.5	27.4±3.8	0.763
Gravidity [median (min-max)]	2 (1-8)	2 (1-6)	0,508
Parity [median (min-max)]	2 (0-8)	1 (0-5)	0.496
Gestational week at delivery (mean±sd)	36.0 ±2.8	38.4 ±2.1	0.003
Birthweight [median (min-max)]	1987±511	3138±597	0.000
Type of delivery [n(%)]			
-Vaginal birth	30 (31.9)	44 (51.7)	0.048
-Cesarean section	64 (68.1)	41 (48.3)	

Note: sd= standard deviation, min= minimum, max= maximum.

Table 2. Laboratory and ultrasonographic findings of IUGR and control groups

	IUGR (N=94)	Control (N=85)	p value
WBC (X103 µl)	11.8±3.5	10.5±1.9	0.013
Hemoglobin (mg/dl)	11.2±1.6	11.3±1.2	0.979
PC (X103 µl)	206±64	211±64	0.603
PCT (%)	0.200±0.50	0.205±0.53	0.578
PDW (%)	17.5±1.2	16.2±0.83	0.035
MPV (µm ³)	10.3±1.2	8.4±0.9	0.047
AFI (mm)	65±26	108±37	0.000

Note: Values are presented as mean±standard deviation. WBC= white blood cell; PC=platelet count PCT=platelet crit; PDW=platelet distribution crit; MPV=mean platelet volume; AFI=amniotic fluid index

Table 3. Comparison of the ultrasonographic and laboratory findings in IUGR subgroups

	IUGR Group 1 (N=31)	IUGR Group 2 (N=63)	p value
WBC (X103 µl)	11.9±3.9	11.8±3.4	0.938
Hemoglobin (mg/dl)	11.5±1.7	11.1±1.3	0.462
PC (X103 µl)	196±50	210±70	0.398
PCT (%)	0.208±0.055	0.183±0.045	0.937
PDW (%)	17.6±0.9	17.1±0.6	0.292
MPV (µm ³)	10.3±1.5	9.5±0.9	0.045
AFI (mm)	50±21	72±25	0.001

Note: IUGR Group 1= umbilical artery S/D>3; IUGR Group 2: umbilical artery S/D<3.

Values are presented as mean±standard deviation. WBC= white blood cell; PC=platelet count PCT=platelet crit; PDW=platelet distribution crit; MPV=mean platelet volume; AFI=amniotic fluid index

Discussion

This case-control study aimed to investigate the possible difference between pregnancies complicated with IUGR and healthy pregnant women for parameters of PDW, PCT, MPV. We observed that WBC, MPV and PDW levels of pregnant women complicated with IUGR were significantly higher than those of healthy pregnant controls, but PC and PCT levels did not differ between IUGR and control patients. When we divided the IUGR patients according to umbilical artery S/D ratio either higher or lower than 3; we found no difference in terms of WBC, PDW, PC and PCT levels between IUGR subgroups, but the mean MPV level of IUGR group with high umbilical artery doppler scores was significantly higher than that of IUGR group with normal umbilical artery doppler scores.

IUGR is still one of the most important cause of perinatal mortality and morbidity such as necrotizing enterocolitis, respiratory distress syndrome and intracranial hemorrhage. It has been reported that IUGR is responsible from 52% of intrauterine deaths and 10% of perinatal mortality due to diagnostic inaccuracy in term fetuses with IUGR [13,14]. Additionally, short and long term sequelae could occur as a result of IUGR and low birth weight contributed occurring these sequelae. Numerous conditions such as preeclampsia, karyotype anomalies, multiple gestations could cause IUGR but certain pathophysiological reason is not clarified yet [15]. Damaged and decreased uteroplacental perfusion is the mostly mentioned cause of interrupted fetal growth. Normal function of placental circulation is very important for maintaining fetal growth. Damaged uteroplacental perfusion provokes placental vascular obliteration leading to endothelial damage. Increased endothelial damage activates microthrombi generation and finally platelet breakdown and platelet turnover accelerate [16].

MPV, a routine parameter of complete blood count, demonstrates platelet size and relevant to platelet reactivity [17]. So it has been reported that MPV could be used as a marker of platelet activity during diagnosis of cardiovascular diseases [18]. Large platelets, the marker of platelet reactivity, are seen most frequent in certain cases such as cardiovascular diseases and prothrombotic events. On the other hand, small platelets are generally seen in chronic diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [11]. In recent studies, the relationship between IUGR and MPV has been



investigated. Kanat-Pektas et al. reported that MPV values of 10.5 fl or more can predict IUGR with 82.4% sensitivity and 60.0% specificity. Visan et al. reported that MPV determination in the first trimester with clinical history and PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) could reduce perinatal mortality and morbidity in pregnancies complicated with IUGR [19]. But Ureyen et al. reported in their retrospective study that there was no difference between MPV values of the IUGR and healthy pregnancy groups [12]. In our study we observed increased MPV values in IUGR group and also we observed higher MPV values in IUGR subgroup with umbilical artery S/D>3 than the IUGR subgroup with umbilical artery S/D<3.

The morphological shape changes and reactivity of platelets are shown by RDW in complete blood count. When platelets activates, morphological changes of platelets start and new formations occur such as spherical transformation and pseudopodial formation. As a result of this process many different size of platelets could be detected and PDW values increase as expected. [20]. Akingbola et al. reported that decreament in PDW values during pregnancy is an expected situation [21]. In contrast to this study, Lurie et al. showed that platelet activation values such as PDW are higher in pregnant women than that of non-pregnant women (22). Karateke et al. investigated PDW values in preeclamptic patients and they reported that PDW values were higher than normal pregnant women [11]. It has been also reported that IUGR and preeclampsia are caused by similar placental vascular pathologies and thrombophilic disorders [23]. Therefore in this study we investigated the PDW difference between pregnancies complicated with IUGR and normal pregnancies. We observed that researchers have focused on only MPV values in pregnancies complicated with IUGR [12, 16]. According to our results, PDW values in pregnancies complicated with IUGR were significantly higher than healty pregnancies. On the otherhand there was no significant difference for PDW values between IUGR subgroups according to umbilical artery S/D ratio.

PCT is mainly accepted as a yield of platelet count and MPV and corresponds to the volume that platelets have

in 100mL of total blood [10]. It is usually accepted as correspondent to the hemothocrit. Feritas et al. and Karateke et al. reported that in preeclamptic pregnancies PCT levels significantly lower than normal pegnancies (Freitas, Karateke). Because of the hypothesis that preeclampsia and IUGR have similar pathogenesis, in this study we also examined PCT values of groups. We found no significant difference in terms of PCT values between IUGR and healty pregnancies.

In literature there are numerous studies investigated the relationship between MPV and pregnancy complications related to vascular diseases such as preeclampsia, ablatio placenta and IUGR [12,23,24]. There are also studies investigated the association between preeclampsia and RDW, PCT and other platelet parameters [25,26]. But there is no study investigated the association between IUGR and RDW and PCT. This is the main finding of this study. Also the prospective design of the study is an advantage, too. It could be mentioned as a limitation of this study that we could not evaluate the association between perinatal complications and MPV, PDW, PCT values.

In conclusion, in the present study, we observed a significant difference between IUGR and healty pregnant women for platelet parameters of MPV and PDW which are the indicators of inflammation and placental vascular dysfunction. Beside this, we also observed higher MPV values in IUGR patients with increased umbilical artery resistance compared to that in IUGR patients with normal umbilical artery blood flow. Measurement of platelet parameters as a part of complete blood count is an easy, simple and cost effective tool. We think that MPV and PDW values could be used for predicting the diagnosis of IUGR. Further studies are needed to investigate the role of MPV and PDW values for predicting the diagnosis of IUGR and its perinatal complications.

Acknowledgements

We thank to Zehra Sema Ozkan for contributing to writing the paper.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

References

1. Dikbas L, Yapca OE, Dikbas N, Gundogdu C. Paraoxonase-2 and paraoxonase-3: comparison of mRNA expressions in the placenta of unexplained intrauterine growth restricted and noncomplicated pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30 (10):1200-6.
2. Restriction IG. ACOG Practice Bulletin No. 12. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
3. Suhag A, Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2013;2:102-11.
4. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:765-77.
5. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood reviews* 1993;7 (2):104-13.
6. Boos CJ, Beevers GD, Lip GY. Assessment of platelet activation indices using the ADVIATM 120 amongst 'high-risk' patients with hypertension. *Annals of medicine* 2007;39 (1):72-8.
7. Akpınar I, Sayın MR, Gursoy YC et al. Plateletcrit and red cell distribution width are independent predictors of the slow coronary flow phenomenon. *Journal of cardiology* 2014 ;63 (2):112-8.
8. Ozturk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *European review for medical and pharmacological sciences* 2013;17 (3):334-41.
9. Marumoto Y, Kaibara M, Murata T. Hemorheological studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989;41:1380-6.
10. Freitas LG, Alpoim PN, Komatsuzaki F, et al. Preeclampsia: are platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology* 2013;18:360-4.
11. Karateke A, Kurt RK, Baloğlu A. Relation of platelet distribution width (PDW) and platelet crit (PCT) to preeclampsia. *Ginekol Pol* 2015;86 (5):372-5.
12. Ureyen I, Ozyuncu O, Sahin-Uysal N et al. Relationship of maternal mean platelet volume with fetal Doppler parameters and neonatal complications in pregnancies with and without intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 ;30 (4):471-4.
13. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 2008;36:277-81.
14. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;94:758-62.
15. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al. Fetal growth disorders. *Williams obstetrics*, Chapter 38. 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2001:893-910.
16. Dundar O, Pektas MK, Bodur S, Bakır LV, Cetin A. Recurrent pregnancy loss is associated with increased red cell distribution width and platelet distribution width. *J Obstet Gynaecol Res* 2015 ;41 (4):551-8.
17. Yetkin E. Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement. *Thrombosis and haemostasis* 2008;100 (1):3-4.
18. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design* 2011;17 (1):47-58.
19. Vişan V, Anghelache-Lupaşcu I, Sălăvăscu T et al. Intrauterine growth restriction-predictive serum markers. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2016 ;120 (1):173-7.
20. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets* 2000;11 (1):28-32.
21. Akingbola TS, Adewole IF, Adesina OA et al. Haematological profile of healthy pregnant women in Ibadan, southwestern Nigeria. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;26:763-9.
22. Lurie S, Rigini N, Zabeeda D, Sadan O, Ezri T, Glezerman M. Changes in platelet function, volume and count during labor and 24 hours postpartum. *Platelets* 2003;14:355-8.
23. Arlier S, Adiguzel C, Yılmaz ES et al. The role of mean platelet volume and platelet distribution width in the prediction of placental abruption. *J Obstet Gynaecol* 2016;36 (7):950-3.
24. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;11:1-8.
25. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017;7:29-32.
26. Yılmaz ZV, Yılmaz E, Küçüközkan T. Red blood cell distribution width: A simple parameter in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2016;6 (4):285-7.

Corresponding author: Cemile Dayangan Sayan, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kırıkkale, Turkey

Phone: +905056755247

E-mail: c.dayangan-sayan@hotmail.com

Bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkütan transtorasik akciğer biyopsisi: tek merkez deneyimi

CT-guided percutaneous transthoracic lung biopsy: one center experience

Pınar Tuncel¹, Onur Ergun¹, Nurcan Çetin¹, Tuğba Taşkın Türkmenoğlu², Hasan Ali Durmaz¹, Baki Hekimoğlu¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 19.01.2017

Kabul Tarihi: 01.04.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.286537

Öz

Amaç: Çalışmamızda retrospektif olarak kliniğimizde bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde perkütan transtorasik akciğer biyopsisi (PTAB) yapılmış akciğer lezyonlarında, tanısal örnek elde edilme oranlarını, işlem sonrası komplikasyonları ve radyolojik parametrelerin bunlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014 ve Kasım 2016 tarihleri arasında kliniğimizde BT eşliğinde PTAB yapılmış 228 hasta (45 kadın, 183 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda lezyonların radyolojik parametreleri, işlem sonrası varsa komplikasyonlar ve patoloji sonuçları incelenmiştir. Tüm lezyonlara 22 G iğne ile ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış olup patolojik eşliğinde gerçekleştirilmiştir. 54 lezyona ek olarak tek iğne yöntemiyle 18 G iğne kullanılarak kor biyopsi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız dahilindeki 228 hastanın 195'inde tanı elde edilebilmiş olup, tanısal olma oranı %85,5 olarak belirlenmiştir. İşlemden hemen sonra alınan kontrol BT görüntülerinde 63 hastada pnömotoraks (%27,6), 64 hastada pulmoner hemoraji (%28) saptanmıştır.

Tartışma: BT eşliğinde PTAB tanısal olma oranı oldukça yüksek, uygulanması kolay ve komplikasyonları kabul edilebilir düzeylerde olduğundan günümüzde pulmoner lezyonlarının patolojik tanısında daha invaziv olan diğer işlemlere göre üstün ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, bilgisayarlı tomografi, görüntüleme eşliğinde biyopsi, ince iğne aspirasyon, pnömotoraks

Abstract

Aim: The aim of this retrospective study was to evaluate the diagnostic adequacy rate, post-procedure complications and radiological parameters of pulmonary lesions that underwent computed tomography (CT) guided percutaneous transthoracic lung biopsy (PTLB) in our clinic.

Material and Method: 228 patients (45 females, 183 males) who underwent CT guided PTLB in our clinic between January 2014 and November 2016 were included in the study. In our study, the radiological parameters of the lesions, post-procedural complications and pathology results were examined. Fine needle aspiration biopsy with a 22 G needle was performed in all lesions with onsite pathologist. In addition, core biopsy was performed in 54 lesions, using an 18 G needle by single needle method.

Results: Of the 228 patients included in our study, 195 were diagnosed and the diagnostic adequacy rate was 85.5%. Pneumothorax was detected in 63 patients (%27,6), pulmonary haemorrhage was detected in 64 patients (%28) in the images taken immediately after the procedure.

Conclusion: CT guided PTLB is a superior and reliable method compared to other procedures that are more invasive in the pathologic diagnosis of pulmonary lesions since PTLB has highly diagnostic adequacy rate, easy to administer and complications with acceptable levels.

Keywords: Lung, computed tomography, image-guided biopsy, fine-needle aspiration, pneumothorax

Giriş

Akciğer biyopsileri lezyona ulaşım yoluna göre perkütan transtorasik, bronkoskopik, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve açık cerrahi biyopsiler olarak dört grupta sınıflandırılabilir [1]. Bronkoskopik akciğer biyopsisi endobronşiyal ve peribronşiyal lezyonlar için uygun olup periferik lezyonlara ulaşım sağlanamaz [1,2]. VATS ve açık cerrahi akciğer biyopsileri daha büyük örnekler elde edilmesini sağlamakla birlikte morbidite ve mortalitesi daha yüksek işlemlerdir [1,2]. PTAB, floroskopi, BT veya ultrasonografi (US) eşliğinde yapılabilir [1]. Ultrason dalgaları hava içeren akciğer dokusundan geçemediğinden US eşliğinde PTAB sadece toraks duvarına komşu lezyonların biyopsisinde uygulanabilir ve kullanım alanı kısıtlıdır [1]. Günümüzde en çok BT eşliğinde PTAB tercih edilmektedir. BT eşliğinde PTAB, BT floroskopi ve işaretleyici kullanımıyla tekrarlayan çekimler şeklinde olmak üzere iki yöntemle yapılabilmektedir. BT floroskopi gerçek zamanlı görüntüleme sağlamakla birlikte hem radyolog hem de hastanın yüksek doz radyasyona maruz kalması söz konusudur [3].

Araştırmamızda, hastanemizde PTAB yapılmış akciğer lezyonlarının retrospektif olarak radyolojik özelliklerini, lezyonlardan tanınan örnek elde edilme oranlarını, işlem sonrası komplikasyonları değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 ve Kasım 2016 tarihleri arasında BT eşliğinde PTAB yapılmış toplam 374 hastadan yıllar içinde hastanemizin PACS ve bilgi-işlem sistemlerinin değişmesi dolayısıyla bazı hastaların patoloji raporuna ve PTAB

işlemi BT görüntülerine ulaşamadığı için çalışmaya 228 hasta dahil edilebilmiştir.

Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyeti, lezyonun yerleşimi (taraf, lob ve segmenti), lezyonun ortalama çap ve dansitesi, lezyon karakteri (solid, subsolid, buzlu cam), lezyon sayısı (soliter veya multipl), lezyonun sınır özelliği (lobüle, spiküle, düzgün), lezyon içinde hava bronkogramı, kavitasyon, kalsifikasyon varlığı, lezyon çevresinde satellit nodül varlığı, lezyonun plevral tabanlı olup olmadığı, işlemin yapıldığı pozisyon, işlem sonrası varsa komplikasyonlar ve patoloji sonucu incelenen parametreleri oluşturmuştur. Lezyonun ortalama çapı, PTAB öncesi iğne giriş yerini hesaplamak için elde olunan aksiyel BT görüntülerinden alınan en uzun birbirine dik iki ölçümün ortalaması olarak belirlenmiştir. Ortalama dansite lezyonun solid kesimlerinden alınan üç ölçümün ortalaması olarak belirlenmiştir.

Biyopsi öncesi tüm hastaların kanama parametrelerine bakılmıştır (INR ve trombosit sayısı). Değerleri işlem için uygun olmayan (INR > 1.5, trombosit sayısı < 50.000 / mm³) hastalara gerekli tedaviler verildikten sonra kontrol değerlerine bakılarak düzelme görülen hastalar işleme alınmıştır. Aspirin, kumadin gibi antiplatelet ve antikoagülan ilaç kullanan hastalarda ilaç işleminden en az 5 gün önce kesilmiştir. Tüm hastalara biyopsi işleminin amacı, yöntemi, olası komplikasyonlar anlatılıp bilgilendirilerek biyopsi için tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hastanemizde uygulanan PTAB işlemi işaretleyici

materyal kullanımıyla tekrarlayan çekimler yapılarak gerçekleştirilmiştir. Hastaya en kısa mesafe katedilecek şekilde uygun pozisyon verilerek işaretleyici materyal yerleştirilmesini takiben 16 kesitli Alexion model Toshiba BT ile 3 mm kalınlığında kesitler alınarak başlamıştır. Bu kesitlerden iğne giriş noktası, akciğerde katedilecek mesafe ve giriş açısı hesaplanmıştır. Giriş lokalizasyonuna cilt altı mesafeye lokal anestetik uygulanmasını takiben belirlenen yön, açı ve uzunlukta iğne ilerletilip kontrol BT kesitleri elde olunmuştur. İğne istenilen doğru lokalizasyonda ise seçilen iğneye göre (22 G chiba veya 18 G kor biyopsi iğnesi) örnek alınmıştır.

Çalışmamız dahilindeki tüm lezyonlara 22 G Chiba iğne ile ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmış olup patolojik eşliğinde gerçekleştirilmiştir. 54 lezyona ek olarak tek iğne yöntemiyle 18 G iğne kullanılarak kor biyopsi yapılmış olup doku örneği formol içeren steril kap ile patoloji bölümüne gönderilmiştir. Hastanemizde tüm PTAB işlemlerinin patolojik eşliğinde gerçekleştirilmesi, hastaların altta yatan kronik akciğer hastalıkları ve kor biyopsi ile komplikasyon oranının daha yüksek olması nedeniyle öncelikle ince iğne biyopsisi tercih edilmiştir. Alınan biyopsi materyalleri aynı patolojik tarafından değerlendirilmiştir. Parça alma işlemi tamamlandıktan sonra oluşabilecek olası komplikasyonlar açısından kontrol BT görüntüleri elde edilmiştir. PTAB sonrası tüm hastaların göğüs hastalıkları bölümüne yatışı yapılmış olup olası komplikasyonlar açısından gözlem altında tutulmuş ve birinci saatte PA akciğer grafisi elde olunmuştur.

Bulgular

Çalışmamız dahilindeki 228 hastanın 183'ü erkek, 45'i kadındı. Kadınların yaş aralığı 38-86, yaş ortalaması 64.1; erkeklerin yaş aralığı 28-88, yaş ortalaması 65.7 olarak belirlenmiştir.

Patoloji raporlarında 228 hastadan, 131 hastanın malignite yönünden kesin pozitif olduğu (%57,5), 8 hastanın malignite yönünden şüpheli sitolojik bulgular gösterdiği (%3,5), 27 hastanın açık bir malignite bulgusu göstermediği ve benign sitolojide olduğu (%11,8), 29 hastada apse formasyonu, süperatif veya granümatöz inflamasyon bulguları olduğu (%12,7), 33 hastanın örneklerinin ise tanısal olmadığı (%14,5) bildirilmiştir.

PTAB ile malignite bildirilmiş toplam 131 hastanın 36'sı adenokarsinom (%27,5), 35'i skuamöz hücreli karsinom (%26,7), 33'ü küçük hücreli dışı karsinom (%25,2), 9'u küçük hücreli karsinom (%6,9), 6'sı malign epitelyal tümör (%4,6), 4'ü metastaz (%3,1), 2'si indifferansiyel karsinom (%1,5), 1'i lenfoma (%0,7), 1'i nöroendokrin tümör (%0,7),

1'i malign mezotelyoma (%0,7) olarak raporlanmıştır. 3 hastada malignite alt tipi belirlenememiştir (%2,3).

Çalışmamızda patoloji sonucu malign bildirilmiş 131 hastanın lezyonlarından 77'si sağ akciğer (%58,8), 54'ü sol akciğer (%41,2) yerleşimli olduğu görülmüştür. Sağ akciğerdeki 77 lezyondan 14'ü üst lob anterior segment (%10,7), 8'i üst lob apikal segment (%6,1), 25'i üst lob posterior segment (%19,1), 4'ü orta lob lateral segment (%3,1), 2'si orta lob medial segment (%1,5), 13'ü alt lob süperior segment (%9,9), 6'sı alt lob posterobazal segment (%4,6), 3'ü laterobazal segment (%2,3), 2'si anteromedio bazal segment (%1,5) yerleşimli olduğu görülmüştür. Sol akciğerdeki 54 lezyondan 8'i üst lob anterior segment (%6,1), 17'si üst lob apikoposterior segment (%13), 3'ü üst lob inferior linguler segment (%2,3), 5'i üst lob süperior linguler segment (%3,8), 14'ü alt lob süperior segment (%10,7), 3'ü alt lob posterobazal segment (%2,3), 2'si laterobazal segment (%1,5), 2'si anteromedio bazal segment (%1,5) yerleşimli olduğu görülmüştür.

Şüpheli veya tanısal olmayan sitoloji bildirilmiş hastalarda tanı elde etmek amacıyla, malignite bildirilmiş hastalarda alt grup spesifikasyonu amacıyla, benign sitoloji bildirilmiş birkaç hastada ise radyolojik bulguların maligniteyi düşündürmesi dolayısıyla, İİAB yapılmış 54 hastaya ek olarak 18 G iğne ile kor biyopsi yapılmıştır. 36 hastada İİAB ve kor biyopsi sonuçları benign-malign ayrımı açısından aynı yönde raporlanmıştır. Malign sitoloji bildirilmiş 6 hastada kor biyopsi sonucu nekroz, fibrozis gibi non-spesifik bulgular olarak bildirilmiştir. Malignite yönünden şüpheli veya tanısal olmayan sitoloji bildirilmiş 12 hastanın kor biyopsi sonucu 10 hastada malign sitoloji, 2 hastada benign sitoloji tanısı elde edilmiştir.

Çalışmamızda 228 hastanın 195'inde tanı elde edilebilmiş olup, İİAB ve kor biyopsi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde tanısal olma oranı %85,5 olarak belirlenmiştir. Malign patoloji oranı %61 iken benign patoloji oranı %24,5 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız dahilinde incelenen lezyona ait radyolojik parametreler ve patoloji sonuçları arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

PTAB sonrası toplam 106 hastada komplikasyon gelişmiş (%46,4) olup, 21 hastada hem pnömotoraks hem pulmoner hemoraji (%9,2), 42 hastada sadece pnömotoraks (18,4), 43 hastada sadece pulmoner hemoraji (%18,8) gelişmiştir. Çalışmamızda tüm hastalara İİAB uygulandığından İİAB ve kor biyopsi komplikasyon oranları karşılaştırılamamıştır. 63 hastanın işlem sonrası hemen sonra alınan kontrol BT görüntülerinde pnömotoraks saptanmıştır (%27,6). Pnömotoraks kalınlığının 2-80 mm arasında değiştiği, ortalama kalınlığın 11,3 mm olduğu belirlenmiştir. Pnömotoraks gelişen hastalarda lezyon derinliği ortalama

olarak 21,8 mm, gelişmeyen hastalarda 18,3 mm olarak belirlenmiştir. Toplam 7 hastada fissür geçilmiş olup, 3'ünde pnömotoraks gelişmiştir (%42,8). Amfizemi olan toplam 28 hastadan 9'unda pnömotoraks gelişmiştir (32,1). Plevral tabanlı lezyonu olan 78 hastanın, 8'inde pnömotoraks gelişmiştir (%10). Plevral tabanlı olmayan lezyonu olan 150 hastanın ise 55'inde pnömotoraks gelişmiştir (%36,7). Lezyonu alt loblarda yer alan 90 hastanın 29'unda pnömotoraks gelişmiştir (%32,2). Lezyonu üst loblarda yer alan 129 hastanın 34'ünde pnömotoraks gelişmiştir (%26,3). Pnömotoraks gelişen hastalarda lezyon çapı ortalama olarak 37,3 mm, gelişmeyen hastalarda 45,4 mm olarak belirlenmiştir. Pnömotoraks gelişen 63 hastanın 3 tanesinde (%1,3), 3 cm'den fazla pnömotoraks gelişmesi, dispne ve göğüs ağrısı semptomlarının olması

nedeniyle girişim yapılmıştır 2 hastaya kateter takılarak su altı drenajına bağlanmış, 1 hastada ise ince iğne ile hava aspirasyonu yapılmıştır. 3 hastanın da takiplerinde semptomlar ve pnömotoraks gerilemiştir. 64 hastanın işleminden hemen sonra alınan kontrol BT görüntülerinde pulmoner hemoraji saptanmıştır (%28). Pulmoner hemoraji gelişen hastalarda ortalama lezyon derinliği 26 mm, gelişmeyen hastalarda 16 mm olarak belirlenmiştir. Lezyon çapının pulmoner hemoraji gelişen hastalarda 8 ile 104 mm arasında değiştiği, ortalama 31,6 mm olduğu; gelişmeyen hastalarda 7 ile 110 arasında değiştiği, ortalama 45,4 mm olduğu belirlenmiştir. Tablo 2. Komplikasyonlar ile hasta pozisyonu, fissür geçilip geçilmediği, amfizem varlığı, lezyonun plevral tabanlı olup olmadığı ve lezyon yerleşimi arasındaki ilişki Tablo 2'de göstermiştir.

Tablo 1. PTAB yapılan lezyonlara ait radyolojik parametreler ve patoloji sonuçları arasındaki ilişki

RADYOLOJİK ÖZELLİKLER		MALİGN	ŞÜPHELİ	BENİGN	İNFLAMASYON	TANISALOLMAYAN	TOTAL	
LEZYON YERLEŞİMİ	SAĞ AKCİĞER	ÜST	47	3	6	11	9	76
		ORTA	6	-	-	1	2	9
		ALT	24	2	10	5	10	51
	SOL AKCİĞER	ÜST	33	2	6	5	7	53
		ALT	21	1	7	5	5	39
LEZYON KARAKTERİ	SOLİD	113	5	22	21	26	187	
	SUBSOLİD	17	3	6	6	6	38	
	BUZLU CAM	1	-	1	-	1	3	
LEZYON SAYISI	SOLİTER	66	2	10	11	16	105	
	MULTİPLE	65	6	19	16	17	123	
LEZYON SINIR ÖZELLİĞİ	DÜZGÜN	14	2	5	3	8	32	
	LOBÜLE	61	3	10	10	15	99	
	SPIKÜLE	56	3	14	14	10	97	
HAVA BRONKOGRAMI	VAR	43	2	10	11	5	71	
	YOK	88	6	19	16	28	157	
KAVİTASYON	VAR	23	1	5	10	6	45	
	YOK	108	7	24	17	27	183	
KALSİFİKASYON	VAR	3	-	3	4	2	12	
	YOK	128	8	26	23	31	216	
SATELLİT NODÜL	VAR	29	1	4	3	2	39	
	YOK	102	7	25	24	31	189	
PLEVRAL TABAN	VAR	49	1	7	4	17	78	
	YOK	82	7	22	23	16	150	
ORTALAMA LEZYON DENSİTESİ		34,3	1,3	3,5	22,3	2,9	21,8	
DANSİTE ARALIĞI		-204 - 90	-138 - 47	-426 - 72	-100 - 82	-300 - 80	-426 - 90	
ORTALAMA LEZYON ÇAPI		47,4	21,6	31,5	33,4	32,3	41,3	
LEZYON ÇAPI ARALIĞI		12-104	8-41	9-78	10-110	7-101	7 - 110	
TOTAL		131	8	29	27	33	228	

Tablo 2. Komplikasyonlar ile hasta pozisyonu, fissür geçilip geçilmediği, amfizem varlığı, lezyonun plevral tabanlı olup olmadığı ve lezyon yerleşimi arasındaki ilişki

		KOMPLİKASYON				TOTAL
		VAR			YOK	
		PNÖMOTORAKS	PULMONER HEMORAJİ	PNÖMOTORAKS + PULMONER HEMORAJİ		
POZİSYON	PRONE	26	24	16	76	142
	SUPİN	14	19	5	45	83
	OBLİK	2	-	-	1	3
FİSSÜR	EVET	2	3	1	1	7
	HAYIR	40	40	20	121	221
AMFİZEM	VAR	6	5	3	14	28
	YOK	36	38	18	108	200
PLEVRAL TABAN	VAR	5	7	3	63	78
	YOK	37	36	18	59	150
LEZYON YERLEŞİMİ	ALT	20	21	9	40	90
	ÜST	22	22	12	73	129
TOTAL			43	21	122	228

Tartışma

BT eşliğinde PTAB tanısal olma oranı oldukça yüksek ve komplikasyonları kabul edilebilir düzeylerde olduğundan günümüzde pulmoner lezyonlarının patolojik tanısında en sık kullanılan yöntem olmaktadır [1].

PTAB bronkoskopik olarak erişim sağlamayacak, yeni saptanan veya büyüme gösteren soliter pulmoner nodül ve kitlelerde, bilinen malignitesi olmayan veya remisyona girmeyen birden fazla malignitesi olan hastalarda multiple nodüller varlığında, balgam kültürü veya bronş lavajı gibi tetkiklerle tanı konamamış persistan akciğer infiltrasyonu olan hastalarda, bronkoskopi ile tanı elde edilememiş hiler lezyonlarda, toraks duvarı kitlelerinde endikedir [1,2]. Kanama parametrelerinin işlem için uygun olmaması (platelet<50.000, INR>1.5), mekanik ventilasyon, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ciddi pulmoner hipertansiyon, hastanın tetkike koopere olamaması, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon ve pulmoner varis gibi vasküler lezyonlar, kist hidatik, pnömonektomi öyküsü olan hastalar PTAB için kontrendikasyonlardır [1,2].

PTAB sitolojik inceleme yapılabilen İİAB ve histopatolojik inceleme imkanı sağlayan kesici iğne ile kor biyopsi olarak iki şekilde yapılabilir [1]. İİAB 21 veya 22 G iğne ile lezyona ulaşıldıktan sonra iğne içindeki mandrenin çekilip ucuna enjektör takılması sonrası hem enjektör ile aspirasyon hem de ileri geri hareketler ile örnek alınması

işlemdir [4]. Kesici iğne ile kor biyopsi tek iğne tekniği ve koaksiyel teknik olmak üzere iki şekilde yapılabilir [4]. Tek iğne tekniğinde 18 G otomatik iğne ile lezyonun periferine gelindikten sonra otomatik ateşleme mekanizması harekete geçirilir ve tek doku örneği alınır [4]. Koaksiyel yöntemde ise 18 G iğne ile lezyon periferine gelindikten sonra madren çıkarılır ve içinden 20 G otomatik iğne ilerletilerek lezyondan birden fazla doku örneği alınabilir [4].

Yapılan çalışmalarda PTAB'nin tanısal olma oranı %85-95 olarak bildirilmiştir [2]. Çalışmamızda tanısal olma oranı %85,5 olarak belirlenmiş olup literatür ile uyumludur. Tanısal olma oranı lezyonun boyutuna, yerleşimine, kullanılan biyopsi iğnesi ve tekniğine, radyolog ve sitopatolog tecrübesine ve biyopsinin sitopatolog eşliğinde yapılıp yapılmadığına göre değişmektedir [1].

Literatürde PTAB'nin tanısal doğruluk oranı %64-97 arasında bildirilmektedir [1, 5]. Tsukada ve ark. [5] 138 hasta ile yaptığı çalışma ile Takeshita ve ark. [6] 750 hasta ile yaptığı çalışmada lezyon boyutunun azalmasıyla orantılı olarak tanısal doğruluk oranının da düştüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun takip ve cerrahi tedavi bilgilerine ulaşamadığından tanısal doğruluk oranı belirlenememiştir.

Priola ve ark. [7] yaptığı çalışmada İİAB ve kor biyopsinin birlikte uygulandığı kombine yaklaşımda PTAB tanısal doğruluk oranının önemli ölçüde arttığı vurgulanmıştır.

Çalışmamızda İİAB raporu şüpheli veya tanısal olmayan sitoloji bildirilmiş 12 hastada kor biyopsi ile malign-benign ayrımı yapılabilmektedir. Literatürde belirtildiği gibi kor biyopsi tanısal doğruluk oranına katkı sağlamaktadır. İİAB raporunda malign sitoloji bildirilmiş ve alt grup spesifikasyonu için kor biyopsi yapılmış 6 hastada patoloji sonucu nekroz, fibrozis gibi non-spesifik bulgular olarak bildirilmiştir. Winokur ve ark. [4] yaptığı çalışmada işlem öncesi kontrastlı BT kesitleri incelenerek nekroz alanının tespit edilmesi ve nekrotik olmayan, kontrastlanan kenarlardan biyopsi alınmasının hedeflenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

PTAB işleminde en sık görülen komplikasyon pnömotoraks olup farklı çalışmalarda sıklığının %22-45 aralığında değiştiği bildirilmiştir [8]. Çalışmamızda pnömotoraks oranı %27,6 olarak belirlenmiş olup literatür ile uyumludur.

Yapılan çalışmalarda lezyon boyutunun küçük olması, lezyon derinliğinin fazla olması, lezyonun alt loblarda yer alması, hastanın ileri yaşlarda olması sebebiyle nefes tutamaması, iğne ile fissür geçilmesi ve amfizem varlığının pnömotoraks gelişme riskini artırmakta olduğu üzerine tartışmalar yapılmıştır [8,9]. Çalışmamızda işlem sırasında fissür geçilen veya amfizemi olan hasta sayısı göreceli az olduğundan pnömotoraks gelişimi açısından sağlıklı değerlendirme yapılamamıştır. Lezyonu alt loblarda yer alan hastalarda pnömotoraks oranı %32,2, lezyonu üst loblarda yer alan hastalarda pnömotoraks oranı %26,3 olup literatürü destekler niteliktedir.

Cox ve ark. [9] yaptıkları çalışmada lezyon boyutunun küçük olması ile pnömotoraks gelişmesi arasında ilişki bulunduğunu bildirmiş olup neden olarak küçük lezyonlardan aspirasyon ile örnek alınması sırasında iğnenin ileri geri hareketleriyle çevredeki havalanan akciğer sahasının büyük lezyonlara göre daha fazla yaralandığı öne sürülmüştür. Çalışmamızda pnömotoraks gelişen hastalarda lezyon çapı ortalama olarak 37,3 mm, gelişmeyen hastalarda 45,4 mm olarak belirlenmiş olup literatürü destekler niteliktedir.

Cox ve ark. [9] yaptıkları çalışmada lezyon derinliği ile pnömotoraks gelişmesi arasında belirgin fark olmadığını ancak lezyonun plevral tabanlı olup iğnenin akciğer içinde mesafe katetmediği hastalarda pnömotoraks gelişiminin anlamlı düşük olduğunu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da pnömotoraks gelişen hastalarda lezyon derinliği ortalama olarak 21,8 mm, gelişmeyen hastalarda

18,3 mm olarak belirlenmiş olup belirgin farklılık mevcut değildir. Ancak Cox ve ark.'nın çalışmasını destekler nitelikte plevral tabanlı lezyonu olan hastalarda pnömotoraks oranı %10, lezyonu plevral tabanlı olmayan hastalarda pnömotoraks oranı %36,7 olup belirgin fark mevcuttur.

Akut göğüs ağrısı ile dispne semptomları gelişen ve kalınlığı 3 cm üzerinde olan pnömotoraks vakalarının ince iğne ile aspirasyon veya göğüs tüpü takılıp su altı drenaja alınması gerekmektedir [1]. Tedavi gerektiren pnömotoraks vakalarının sıklığı ise %3-15 arasında değişmektedir [2]. Çalışmamızda tedavi gerektiren pnömotoraks oranı %1,3 olarak belirlenmiş olup literatürde belirtilenden daha düşük olduğu görülmektedir. Literatür ile uyumsuz olan bu durumun çalışmamızda PTAB için çoğu hastada sadece 22G ince iğne kullanılması olabileceği düşünülmüştür. İğnenin parankim içinde nefes tutma esnasında ilerletilmesi, iğne ile fissür-bleb-bül katedilmemesi, akciğer parankimi içinde mümkün olduğunca az yol alınması pnömotoraks gelişiminin önlenmesi açısından uygulanabilecek metodlar olarak belirtilmektedir [8]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda koaksiyel iğne üzerinden işlem sonrası otolog kan pıhtısının verilmesinin de yararlı olabileceği bildirilmektedir [10]. Pnömotoraks PTAB işleminin hemen sonrasında veya ilk bir saat içerisinde gelişmektedir [8]. Bu nedenle hastanın gözlem altında olması ve birinci saatte ayakta çekilmiş PA akciğer filmi ile asemptomatik pnömotoraks açısından değerlendirilmesi önerilmektedir [8].

Pulmoner hemoraji ikinci en sık komplikasyon olup çalışmalarda sıklığının %5-27 arasında değiştiği bildirilmiştir [2,5]. Çalışmamızda pulmoner hemoraji gelişme oranı %28 olarak belirlenmiştir. Pulmoner hemoraji gelişen vakaların %1-5'inde hemoptizi görülmeyle birlikte genellikle kendini sınırlamaktadır [2]. Pulmoner hemoraji açısından lezyon derinliği en önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir [2]. Çalışmamızda pulmoner hemoraji gelişen hastalarda ortalama lezyon derinliği 26 mm, gelişmeyen hastalarda 16 mm olarak belirlenmiş olup belirgin farklılık dikkat çekmektedir. Çalışmamızda lezyon çapı pulmoner hemoraji gelişen hastalarda ortalama 31,6 mm, gelişmeyen hastalarda 45,4 mm olduğu belirlenmiştir. Cox ve ark. [9] lezyon boyutunun küçük olması ile pnömotoraks ilişkisine getirdikleri açıklamanın pulmoner hemoraji için de geçerli olabileceği düşünülmüştür. Pulmoner hemorajiyi önlemek

amacıyla işlem sonrası hastanın biyopsi alınan taraf altta kalacak şekilde lateral dekübit pozisyonda yatırılması önerilmektedir [1].

Literatürde hasta pozisyonunun lezyon yerleşimi ve hastanın pozisyonu tolere edip edememesine göre belirlendiği belirtilmiştir [4]. Prone pozisyonun daha avantajlı olduğu vurgulanmıştır [4]. Çünkü kostaların posterior kesimlerde anteriora oranla nefes ile hareket daha sınırlıdır ve interkostal mesafe daha geniştir. ayrıca hasta prone pozisyondayken işlemi görmediğinden aksiyetesi daha azdır [4]. Çalışmamızda 228 hastandan 142'si prone pozisyondayken işlem gerçekleştirilmiştir (%62,2).

Morbidite ve mortalitesi yüksek ancak nadir görülen diğer komplikasyonlar arasında sistemik hava embolisi, perikardiyal tamponad, hemotoraks sayılabilir ve multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Mortalite oranı yapılan çalışmalarda %1'in altında olarak bildirilmiştir [1]. Bizim hasta grubumuzda mortalite veya yukarıda belirtilen major komplikasyonlar gözlenmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcut olup bunlar çalışmamızın retrospektif nitelikte olması, ünitemizde PTAB yapılan tüm hastaların işlem görüntülerine veya bilgilerine ulaşamaması sebebiyle çalışmaya dahil edilememesi ve takip-cerrahi sonuçlar ile karşılaştırma yapılamaması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak; hastanemizde yapılmış olan PTAB tanısal olma ve komplikasyon gelişme oranı geniş ölçekli çalışmalarla uyumakta olup günümüzde PTAB ile pulmoner lezyon tanısının kurallara uygun olarak deneyimli radyologlar tarafından yapıldığı sürece daha invaziv olan diğer tanı yöntemlerinden hem daha başarılı olduğu hem de morbidite ve mortalite oranlarının belirgin düşük olduğu görülmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, Pointon K, Richardson C, Sawicka E. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003;58:920-36.
2. Düzgün F, Tarhan S. Perkütan Transtorasik Akciğer ve Kemik Biyopsileri. *Trd Sem* 2015;3:182-91.
3. Lee W J, Chong S, Seo J S, Shim H J. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of the lungs using a C-arm cone-beam CT system: diagnostic accuracy and postprocedural complications. *The British J Radiol* 2012;85:217-22.
4. Winokur RS, Bradley B, Sullivan BW, Madoff DC. Percutaneous lung biopsy: technique, efficacy, and complications. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:121-7.
5. Takeshita J, Masago K, Kato R, et al. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: A single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR* 2015;204:29-34.
6. Tsukada H, Sato T, Iwashima A, Soma T. Diagnostic accuracy of CT - guided automated needle biopsy of lung nodules. *AJR* 2000; 175: 239 – 243.
7. Priola AM, Priola SM, Cataldi A, et al. Diagnostic accuracy and complication rate of CT - guided fine needle aspiration biopsy of lung lesions: A study based on the experience of the cytopathologist. *Acta Radiologica* June 2010;51:527-33.
8. Boskovic T, Stanic J ,Pena-Karan S, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *J Thorac Dis* 2014;6(S1):S99-S107.doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.08.
9. Cox J S, Chiles C, McManus C M, Aquino S L, Choplin R H. Transthoracic needle aspiration biopsy: variables that affect risk of pneumothorax. *Radiology* 1999;212:165-68.
10. Lang E K, Ghavami R, Schreiner V C, Archibald S, Ramirez J. Autologous blood clot sealto prevent pneumothorax at CT-guided lung biopsy. *Radiology* 2000;216:93-6.

Sorumlu Yazar: Dr. Pınar Tuncel, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği
e-Posta: ptuncel_89@hotmail.com

Kolon kanserinde lokalizasyon ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki

The relationship between localization and neutrophil lymphocyte ratio in colon carcinoma

Sema Türker , Cengiz Karaçin, G. İnanç İmamoğlu, Tülay Eren, Ramazan Esen, Ebru Çılıbr, Mustafa Altınbaş, Özlem Aydın İsak, Doğan Yazılıtaş

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 26.02.2018

Kabul Tarihi: 13.03.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.398756

Öz

Amaç: Çalışmamızda sağ kolon ile sol kolon yerleşimli tümörler arasındaki farkın iki bölge arasındaki inflamatuvar süreçle ilişkili olup olmadığını basit bir yöntem olan nötrofil lenfosit oranına bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümüne Temmuz 2011-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran evre 1-3 kolorektal kanser tanısı almış 142 hastanın dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Tümör lokalizasyonu ile nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve hastalısız sağ kalım arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Bulgular: Hastalar splenik fleksura baz alınarak sağ ve sol kolon şeklinde ikiye ayrıldı. Sağ kolon olarak tanımladığımız 35 (%24), sol kolon olarak tanımladığımız 107 (%76) hasta vardı. Hastaların 85'i (%60) erkek, 57'si (%40) kadındı. Tanı anındaki NLO karşılaştırıldı. Sağ ve sol kolonun NLO ortalama değerleri sırasıyla 4,43 ve 5,05 olarak hesaplandı. Sağ ve sol kolon arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.234$). Hastalısız sağ kalım oranları sağ kolon tümörlerinde sol kolona göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha düşük olarak hesaplandı (20. ayda 0,88/0,84; 40. ve 60. ayda sırasıyla 0,80/0,77 ve 0,80/0,77; $p=0,064$).

Sonuçlar: Yaptığımız çalışmada metastatik olmayan kolorektal kanserli hastalarda tanı anında bakılan NLO ile hastalığın lokalizasyonu arasında ilişki bulamadık. Hastalısız sağ kalım oranlarını sağ kolon tümörlerinde sol kolona göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha düşük olarak hesapladık.

Anahtar Kelimeler: Sağ-sol kolon, kolorektal kanser, NLO

Abstract

Aim: We aimed to compare the neutrophil lymphocyte ratio(NLR), which is a simple method, to determine whether the difference between the right colon and the left colon tumors in our study is related to the inflammatory process between the two regions.

Material and Method: We retrospectively reviewed the files of 142 patients who were diagnosed with stage 1-3 colorectal cancer between July 2011 and June 2015 at Medical Oncology Department, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital. We examined whether tumor localization correlates with neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and disease-free survival.

Results: The patients were divided into right and left colon based on splenic flexure. There were 35 patients (24%) defined as right colon and 107 (76%) patients defined as left colon. 85 (60%) of the patients were male and 57 (40%) were female. The ratio of neutrophil and lymphocytes at diagnosis was compared. The mean NLR values of the left and right colon were calculated as 4.43 and 5.05, respectively. No statistically significant difference was found between the right and left colon ($p = 0.234$). The disease-free survival rates were lower in the right colon tumors than in the left colon, but not statistically significant (0,88 / 0,84 40th and 60th at 20th month) 0.80 / 0.77 and 0,80/0,77; $p = 0.064$)

Conclusion: In our study, we could not find any relation between the NLR and the localization of the disease in patients with early stage colorectal cancer. Disease-free survival rates were calculated to be lower in right colon tumors, although they did not reach statistical significance with respect to left colon.

Keywords: Right-left colon, colorectal cancer, NLR

Giriş

Kolorektal kanser (KRK) Uluslararası Kanser Ajansının 2012 verilerine göre dünyada erkeklerde üçüncü, kadınlarda ikinci en sık görülen kanser türüdür. [1]. Diyet, alkol, obezite, sedanter hayat, sigara, inflamatuvar barsak hastalığı kolon kanseri için risk faktörleridir [2-3]. KRK gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, kanser gelişme riskini belirgin olarak artırmakla birlikte KRK'lerin çoğu ailesel değil sporadiktir.

Yapılan çalışmalar sağ taraf kolon kanserinin sol taraf kanserlerden embriyolojik orijin, patolojik ve fizyolojik olarak farklı olduğunu göstermektedir. Kolonun proksimal kısmı (çekum, çıkan kolon, transvers kolon) embriyolojik orta barsaktan köken alır; kolonun kalan kısmı ve rektum ise embriyolojik arka barsaktan gelişir [4]. Sağ taraf tümörleri daha çok müsinöz tiptedir ve mikrosatellit insitabilite daha sık gözükür. Sol kolon tümörlerinde ise infiltratif lezyonlar sıktır ve hastalar obstrüktif semptomlarla başvururlar. Sağ taraf kolon kanseri genellikle daha yaşlı kişilerde görülür, kadınlarda daha sıktır, daha geç tanı alır, sol kolon tümörlerine göre daha kötü prognozudur [5,6].

Son yıllarda kanser ve enflamasyon arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Çoğu kanser türünde sağkalım ve progresyonun belirlenmesinde enflamasyonun önemi artmaktadır [7,8]. Sistemik inflamatuvar cevap, periferik kandaki rölatif lenfositopeni ile birlikte gelişen nötrofil tablosu ile ilişkilidir [9]. Bazı kanser türlerinde NLO'nun

kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir [10,11]. Kolorektal kanserde de NLO prognozla ilişkilendirilmiştir. Karaciğer metastatik kolon kanserinde NLO sağkalım için prediktif faktör olarak değerlendirilmiş, metastatik olmayan Evre 2 kolon kanseri için bağımsız bir prognostik değişken olduğu gösterilmiştir [12,13].

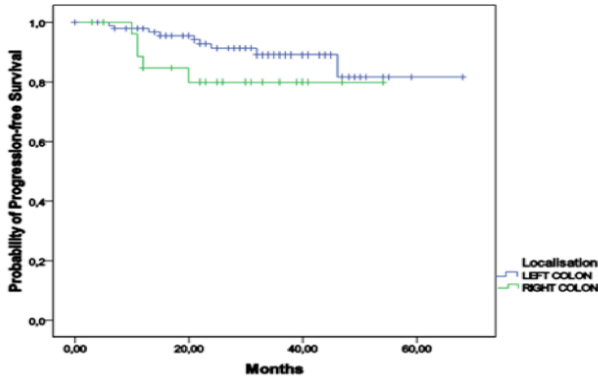
Çalışmamızda sağ kolon ile sol kolon yerleşimli tümörler arasındaki farkın iki bölge arasındaki inflamatuvar süreçle ilişkili olup olmadığını basit bir yöntem olan nötrofil lenfosit oranına bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

Bulgular

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne Temmuz 2011-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran 142 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, evresi, tanı konulduktan sonraki ilk hemogram örneğindeki nötrofil/lenfosit sayıları, tümör lokalizasyonları dosyalarından tarandı. Çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt EAH Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Kan NLO değerleri kan nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Hastaların tümör lokalizasyonu ile hastaliksız sağ kalım ve NLO arasında korelasyon olup olmadığı analiz edildi.

Hastalar splenik fleksura baz alınarak sağ ve sol kolon şeklinde ikiye ayrıldı. Sağ kolon olarak tanımladığımız 35 (%24), sol kolon olarak tanımladığımız 107 (%76) hasta vardı. Hastaların 85(%60)'i erkek, 57 (%40)'ı kadındı. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımları incelendiğinde

hem yaş hem de cinsiyet dağılımlarının homojen olduğu gözlemlendi ($p=0,493$ ve $p=0,677$) (Tablo 1). Hastalısız sağ kalım oranı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sağ kolon tümörlerinde sol kolon tümörlerine göre daha düşük olarak hesaplandı (20. ayda 0,88/0,84 40. ve 60. ayda sırasıyla 0,80/0,77 ve 0,80/0,77; $p=0,0640$) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastalısız sağkalım

Tanı anındaki NLO karşılaştırıldı. Preop. NLO verileri normal dağılmadığından non-parametrik yöntemlerle istatistiksel analiz yapıldı. Sağ ve sol kolonun NLO ortalama değerleri sırasıyla 5,05 ve 4,43 olarak hesaplandı. Sağ ve sol kolon arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,234$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Sol	Sağ	P
Lokalizasyon	107 (% 76)	35 (% 24)	
Yaş (yıl, min-maks)	61 (27-89)	63 (36-82)	0,493
Cinsiyet			0,677
Erkek	63 (% 58,9)	22 (% 62,9)	
Kadın	44 (% 41,1)	13 (% 37,1)	
Komorbidite			
DM	18 (% 16,8)	11 (% 31,4)	0,063
HT	29 (% 27,1)	13 (% 37,1)	0,259
KAH	14 (% 13,1)	5 (% 14,3)	0,527
Sigara İçme Durumu (mevcut durum, sayı, %)	49 (% 45,8)	13 (% 37,1)	0,370
WBC	9,07 ($\pm 3,32$)	9,79 ($\pm 3,11$)	0,154
ANC	6,38 ($\pm 3,16$)	7,05 ($\pm 2,83$)	0,098
Lenfosit	1,85 ($\pm 1,02$)	1,73 ($\pm 0,70$)	0,905
NLO (%)	4,43 ($\pm 4,05$)	5,05 ($\pm 4,70$)	0,234

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi ve Q-Q çizimi ile yapıldı. Gruplar arası parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapıldı. Hastalısız

sağ kalım Kaplan-Meier analizi kullanılarak tahmin edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tartışma

NLO, kan sayımından kolaylıkla bakılan bir belirteçtir. Sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik göstergelerinden biri olan NLO son zamanlarda hem enflamasyonun göstergesi hem de çeşitli kanser tiplerinde kötü prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Literatürde, NLO'nun özofagus kanseri, mide kanseri, hepatoselüler kanser, renal hücreli kanser, kolorektal kanser gibi birçok kanser türünde anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [12,16]

Küratif rezeksiyon uygulanan Evre IIA kolon kanseri hastalarında NLO'nun rekürrens riskini öngörüp öngörmediğinin değerlendirildiği çalışmada, 5 yıllık hastalısız sağ kalım NLO yüksek olan grupta %63,8 olarak bulunmuşken NLO normal olan grupta %91,4 olarak bulunmuştur [12].

Halazun ve ark. [13] 440 karaciğer metastatik kolorektal kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. Karaciğer metastazı için opere edilen hastalar içinde NLO'su yüksek olanlarda nüksün ve ölüm riskinin arttığı saptanmıştır [13].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sağ ve sol kolon tümörleri arasında klinik ve moleküler farklılıklar saptanmıştır. Sağ taraf yerleşimli tümörlerin sol taraf tümörlere göre daha az görüldüğü saptanmıştır [17]. Sağ taraf kolon tümörleri vasküler invazyonun daha fazla olduğu, müsinöz tipin daha sık görüldüğü kanserlerken; sol taraf tümörleri daha çok anüler ve polipoid yapıda tümörlerdir. Sağ kolon tümörlerinin daha kötü prognozlu olduğu ve klinik olarak daha farklı prezentasyon ile kaşımıza çıktığı gösterilmiştir [18]. Sağ taraf kolon kanserlerinde CpG adası metilator fenotipi (CIMP), mikrosatellit instabilite durumu (MSI-H) ve BRAF mutasyonu daha sık görülür, sol kolonda ise kromozomal instabilite ile giden tümörler daha fazladır [19,20].

Paski [21]'nin yaptığı çalışmada, sağlıklı çekumda immünaktivite, rektuma göre çok daha fazla bulunmuştur. Pediatrik popülasyonda yapılan başka bir çalışmada enflamasyonun, kriptit ve mukozal eozinofil sayısının çekumda rektuma göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [22]. Sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada intraepitelyal T hücrelerinin proksimal kolonda distal kolondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir [23].

Sağ kolon tümörleri, yüksek lenfosit infiltrasyonları, artmış inflamatuvar yanıtla ilişkili olmaları ve yüksek oranda mutasyon taşımaları nedeniyle sol kolon tümörlerine göre daha immünojenik tümörler olarak değerlendirilir. Biz de erken evre kolorektal kanserli hastalarda tanı anında bakılan NLO ile hastalığın

lokalizasyonu arasında ilişki olabileceğini düşündük. Olası inflamatuvar yanıtın periferik kandan bakılan basit bir yöntem olan NLO ile ilişkili olup olmadığına baktık, fakat istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamadık. Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Birincisi çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır, bu nedenle hasta sayısı yüksek değildir. İkincisi retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda baktığımız bir diğer parametre sağ ve sol kolon arasında hastaliksız sağ kalım açısından fark olup olmadığıydı. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da hastaliksız sağ kalım oranı sağ kolon tümörlerinde sol kolon tümörlerine göre daha düşük olarak hesaplandı. Hasta sayısı artırılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et.al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
2. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet* 2005; 366(9499):1784-93.
3. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The Am J Gast* 2001;96:2992-3003.
4. Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon. *Shackelford's Sur Alim Tract* 1991;4: 3-16.
5. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer-a systematic review. *Dan Med J* 2012;59:A 4444.
6. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H. Right-and left-sided colonic cancer-different tumour entities. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2010;135:312-7.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske Lekarske Listy* 2001;102:5-14.
10. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;3:215-20.
11. Cho H, Hur HW, Kim SW, et.al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23.
12. Ding PR, An X, Zhang RX, et.al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Col Dis* 2010;25:1427-33.
13. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et.al. " Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European J Surg Onc* 2008;34:55-60.
14. Sato H, Tsubosa Y, Kawano T. Correlation between the pretherapeutic neutrophil to lymphocyte ratio and the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *World J Surg* 2012;36:617-22.
15. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et.al. The association of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2012;48:202-8.
16. Halazun KJ, Hardy KJ, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;250:141-51.
17. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer J Clin* 2014;64:104-17.
18. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer?—a systematic review. *Eur J Surg Onc*, 2015; 41:300-8.
19. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010;46:2788-98.
20. Dahlin AM, Palmqvist R, Henriksson ML, et.al. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clinl Cancer Research* 2010;16:1845-55.
21. Paski SC, Wightman R, Robert ME, Bernstein CN. The importance of recognizing increased cecal inflammation in health and avoiding the misdiagnosis of nonspecific colitis. *The Am J Gast* 2007;102:2294.
22. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Modern Pathol* 1996;9:110-4.
23. Kirby JA, Bone M, Robertson H, Hudson M, Jones DEJ. The number of intraepithelial T cells decreases from ascending colon to rectum. *J Clinical Path* 2003;56:158.

Sorumlu Yazar: Sema Türker, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ziraat Mh, Şehit Ömer Halisdemir Cd, 06110, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail: sema.turker@yahoo.com Tel: +90 532 602 65 23

Güncel kılavuzlar ışığında hiponatremi yönetimi

Hyponatremia management in the light of current guidelines

İrfan Karahan¹, Çağlar Alp², Aydın Çifci^{3a}

¹ Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

^{3a} Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 12.07.2017

Kabul Tarihi: 20.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.328101

Öz

Hiponatremi serum sodyum düzeyinin 135 mmol/L altında olması olarak tanımlanan ve hastanede yatan hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Bu elektrolit bozukluğu artmış mortalite, morbidite ve uzamış hastane yatışı ile ilgilidir. Özellikle yaşlılarda, şiddetli semptomu olan hastalarda hızlı değerlendirme ve müdahale gerekebilmektedir. Farklı disiplinlerin farklı yaklaşımları olabilmekte ve bu durum standart yaklaşım olmasını engellemektedir. Genellikle klinik değerlendirme gözardı edilmekte hastadan çok laboratuvar tetkikleri tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla birçok derneğin katılımıyla yaklaşımları belli bir standartta toplamak amacıyla kılavuzlar oluşturulmuştur. Biz bu yazıda kılavuzları gözden geçirerek hiponatremiye uygun yaklaşımları pratik bir şekilde sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Hiponatremi yönetimi, güncel kılavuzlar, tanı, tedavi

Abstract

Hyponatraemia is the most common electrolyte disorder in hospitalized patients, defined as serum sodium level below 135 mmol / L. This electrolyte disorder is associated with increased mortality, morbidity and prolonged hospital admission. Especially in the elderly, patients with severe symptoms may require rapid evaluation and intervention. Different disciplines can have different approaches and this prevents the standard approach. Clinical evaluation is usually overlooked and patients are trying to treat more laboratory tests. For this purpose, guides have been established with the aim of collecting approaches in a certain standard with the participation of many institutions. In this article we aimed at presenting practical approaches to hyponatremia by reviewing the guidelines.

Keywords: Hyponatremia management, current guidelines, diagnosis, treatment

Giriş

Hiponatremi iç hastalıkları pratiğinde en sık görülen elektrolit bozukluğu olup serum sodyum düzeyinin 135 mmol/L altında olması olarak tanımlanabilir. Bu elektrolit bozukluğu artmış mortalite, morbidite ve uzamış hastane yatışı ile ilgilidir. Günlük takip gerektirmesi, tanı metodlarının zaman alabilmesi yönetimi zorlaştırabilir. Özellikle acil durumlarda şiddetli semptomu olan hastalarda zaman çok önemli olabilmektedir. Hızlı değerlendirme ve müdahale gerekebilmektedir [1]. Farklı disiplinlerin farklı yaklaşımları olabilmekte ve bu durum standart yaklaşım olmasını engellemektedir. Genellikle klinik değerlendirme gözardı edilmekte hastadan çok laboratuvar tetkikleri tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla birçok derneğin katılımıyla yaklaşımları belli bir standartta toplamak amacıyla kılavuzlar oluşturulmuştur. Avrupa'da Yoğun bakım uzmanları, Nefroloji ve Endokrinoloji derneklerinin oluşturduğu bir çalışma grubunun yayınladığı kılavuz hala güncelliğini korumaktadır [2]. Bunun dışında ABD'de yayınlanan kılavuz da bulunmaktadır [3]. Bu iki kılavuz arasında belli konularda görüş ayrılığı bulunmaktadır. Biz de bu yazıda bu kılavuzları gözden geçirerek uygun yaklaşımları pratik bir şekilde derlemeyi amaçladık.

Etiyopatogenez

Hiponatreminin tanısı sodyum düzeyiyle konulduktan sonra yönetim ve tedavi değerlendirmesi amacıyla hiponatreminin sınıflandırılması uygun olacaktır. Ayrım ve sınıflamada kullanılacak başlıklar; hiponatreminin düzeyi, gelişme süresi, semptomatik durum olabilir. Biyokimyasal düzey olarak hiponatremi iyon spesifik elektrot ölçümü ile hafif 130-135 mmol/L arası, orta 125-129 mmol/L arası, ciddi 125 mmol/L altı olarak tanımlanabilir. Gelişme süresine göre akut 48 saat içinde gelişen, kronik 48 saatten sonra gelişen durum olarak tanımlanabilir [4,5]. Beyin ödemi genellikle ilk 48 saatte gelişebilmekte daha sonrasında adaptasyon gelişmektedir. Süre bilinmiyorsa ve sağlıklı öykü alınamıyorsa kronik kabul edilmelidir. Hafif semptomatik durumlar için bulantı, hafif konfüzyon ve baş ağrısı sayılabilirken; kusma, derin somnolans, konvulziyonlar, solunum güçlüğü ve koma ciddi durumlara işaret eder. Akut sebepler postoperatif dönem, prostat rezeksiyonu sonrası, polidipsi, egzersiz, diüretik kullanımı, amfetamin, siklofosfamid, oksitosin, vazopressin ile ilişkili olabilir [2].

Hastanın durumu değerlendirirken sorulması gereken önemli sorular: Sodyum düzeyi kaç? Ne zaman gelişti? Yakınmalar neler? Volüm durumu ne? Ozmolalite düzeyi ne? Bu sorular durumun ağırlığının, müdahalede zamanla-

manın ve tedavide agresifliğin belirleyicisi olacaktır.

Adım 1: Yakınmalara göre yaklaşım

Hastanın yakınmaları ve klinik durumu ne kadar ciddiye beyin ödemi riski o kadar fazla olmaktadır. Bu yüzden bu hastalara acil müdahale gerekmektedir. Ancak ılımlı semptomların bile özellikle akut hiponatremide hızlı bir şekilde ilerleyip klinik durumu kötüleştirebileceği unutulmamalıdır. Bazen nonspesifik semptomlar değerlendirmeyi zorlaştırabilmektedir. Hafif konfüzyon asemptomatik gibi değerlendirilebilmektedir. Şiddetli yakınmaya çabuk müdahale beyin hasarı riskini azaltma açısından önemlidir [6,7].

Adım 2: Serum ozmolalitesinin değerlendirilmesi

Serum ozmolalitesi hiponatremi tipinin tanısı için oldukça önemlidir. Özellikle hipotonik formun hipertonic formdan tedavi açısından ayrılmasından ötürü bu formların tanınması önemlidir [8].

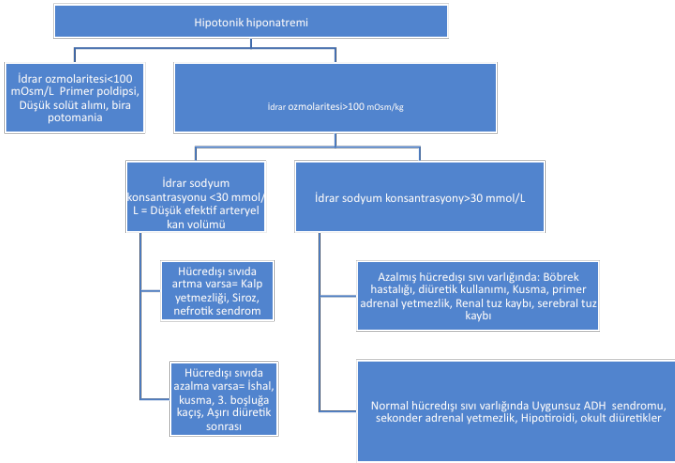
Adım 3: Volüm durumunun belirlenmesi

Hastalar volüm durumuna göre hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olarak ayrılmaktadır. Her duruma yaklaşım farklı olmaktadır. Birçok geleneksel yaklaşımda klinik değerlendirme volüm durumuna göre şekillenmektedir. Volüm değerlendirmesinde efektif dolaşan volüm veya hücre dışı sıvı volümü terimlerinin kullanılması daha uygundur [9].

Adım 4: Hipotonik olmayan hiponatreminin dışlanması

Ölçülen serum ozmolalitesi 275 mOsm/kg'ın altındaki değerler hipotonik hiponatremiye işaret eder. Hiponatremi olgularında muhakkak kan şekeri ölçülmelidir. Çünkü her glukoz yükselişi sodyum ölçümünü düşürmektedir. Kan şekeri 100 mg/dL baz alınarak 400 mg/dL'ye kadar her 100 mg/dL yükseklik için Na değerine 1,6 mmol/L eklenmeli, 400 mg/dL üzerinde ise her 100 mg/dL yükseklik için Na değerine 2,2 mmol/L eklenmelidir [10].

Glukoz, mannitol, glisin, histidin-triptofan-ketoglutarat, maltoz ve hiperozmolar kontrast maddeler efektif ozmol-ler olduğundan hipertonic hiponatremiye yol açarlar [10-12]. Üre, alkol, etilen glikol gibi inefektif ozmol-ler ise serum ozmolalitesini artırırken sodyum düzeyini değiştirmezler. Kolesterol düzeyinin yükselmesi, monoklonal gammopatiler ve protein intravenöz immunglobulinlerse psödohiponatremiye yol açarlar [13-15]. Bu durumların öncelikle belirlenmesi çok önemlidir. Çünkü bu durumların daha çok nedene yönelik yöntemlerle tedavi edilmesi esastır [2]. Hipotonik hiponatremiye tanısız yaklaşım algoritması aşağıdaki şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hipotonik hiponatremiye tanısal yaklaşım [3]

Adım 5: İdrar ozmolalitesinin değerlendirilmesi

İdrar ozmolalitesi ayrıca tanıda çok önemlidir. Güncel kılavuzlar ozmolalitenin spot idrarda bakılmasını önermektedir. İdrar ozmolalitesinin 100 mOsm/kg'ın altında olması aşırı su alımına işaret eder. 100 mOsm/kg üstündeki düzeylerde eş zamanlı idrar sodyumu bakılmalıdır. İdrar sodyumu 30 mmol/l'nin altındaki durumlarda efektif arteryel volümün düşük olduğu söylenebilir. 30 mmol/l üzerindeyse ekstrasellüler sıvı değerlendirilmeli ve diüretik kullanımı gibi nedenler akla gelmelidir. Kılavuzlar Uygun ADH sendromu tanısı için vazopressin düzeyi bakılmasını önermemektedir [2,3,16]. Uygun ADH sendromu kriterleri tablo 1'de verilmiştir. Hipovolemik ve hipervolemik hiponatremi ayrımı için copeptin (C-terminal proarginine vasopressin) düzeyi bakılabileceği söylene de şu an rutin kullanıma girmemiştir [3,17]. Bu durumla sık karışan serebral tuz kaybı ile farklar da Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Uygun ADH sendromu kriterleri [2,18,19]

Esas Kriterler:
Serum ozmolalite < 275 mOsm/kg
İdrar ozmolalite > 100 mOsm/kg
Övolemi
İdrar sodyum konsantrasyonu > 30 mmol/L
Diüretik kullanımı öyküsü olmaması,
Adrenal, tiroid, hipofiz veya renal yetmezlik bulunmaması

Tamamlayıcı kriterler:
Serum ürik asit < 0,24 mmol/L
Serum üre düzeyi < 3,6 mmol/L
%0,9 salin infüzyonuyla hiponatreminin düzelmemesi
Fraksiyone sodyum ekskresyonu > %0,5
Fraksiyone üre ekskresyonu > %55
Fraksiyone ürik asit ekskresyonu > %12
Hiponatreminin sıvı kısıtlaması ile düzelmesi

Tablo 2. Uygun ADH sendromu ve serebral tuz kaybı arasındaki farklar [20,21]

	Uygun ADH send.	Serebral Tuz kaybı
Serum üre konsantrasyonu	Normal-düşük	Normal-yüksek
Serum ürik asit konsantrasyonu	Düşük	Düşük
İdrar volümü	Normal-düşük	Yüksek
Kan basıncı	Normal	Normal-ortostatik hipotansiyon
İdrar sodyum konsantrasyonu	>30 mmol/L	>>30 mmol/L
Santral venöz basınç	Normal	Düşük

Tedavi

Tedavide dikkat edilmesi gereken hususların belki de en önemlisi serebral hasarın önlenmesidir. Ancak bunu yaparken olası bir hızlı düzeltme işleminin de yol açabileceği potansiyel hasarlar bulunmaktadır. Bu yüzden semptomatik durum, akut/kronik ayrımı ve risk değerlendirilmesi yapılarak tedaviye başlanmalıdır. Bunun için hedefler ve sınırlar iyi belirlenmelidir. Kılavuzlarda bu düzeyler belirlenmeye çalışılmış zarar vermeden maksimum fayda elde edilmesi hedeflenmiştir [22].

Ciddi semptomatik olgulara yaklaşım

Akut veya kronik ayırmaksızın ciddi semptomatik olgularda 150 ml %3 hipertonic çözelti 20 dakika civarında başlanabilir. Serum sodyumu kontrol edildikten sonra 20 dakikalık periyotlarla hipertonic çözelti verilmeye devam edilebilir. Bu süreçte çok yakın sodyum ve klinik durumun izlenmesi gerekmektedir. Avrupa kılavuzunda süre 20 dakika civarı tutulmuşken Amerikan kılavuzunda bu süre 10 dakika olarak belirlenmiştir [3,23]. Sodyum düzeyinde 5 mmol/L artıştan sonra klinik durum düzeliyorsa hipertonic çözelti kesilebilir. Etiyoloji araştırılıp nedene yönelik tedavi başlarken aynı zamanda izotonik sodyum klorürlü çözeltiler devam edilebilir. Sodyum düzeyi 130 mmol/L'ye ulaşana kadar ilk 24 saatte en fazla 10 mmol/L sodyum artışı daha sonrasında günlük 8 mmol/L artış hedeflenmelidir. Bu düzeye kadar 6-12 saatlik aralarla sodyum bakılması önerilmektedir. Sodyum düzeyinde 5 mmol/L artıştan sonra klinik durum düzelmeyorsa saatte 1 mmol/L artış hedeflenecek şekilde %3 hipertonic solüsyona devam edilmesi önerilmektedir. Semptomlar düzeldiğinde daha önce anlatılan şemaya uygun hareket edilebilir. Hipertonic solüsyon verildiği sürece 4 saatte bir sodyum düzeyi izlenmelidir. Dirençli olgularda buna yol açabilecek diğer sebepler araştırılmalıdır. Serum sodyum düzeyindeki değişim aşağıdaki Adrogué-Madias formülüyle tahmin edilebilir [24].

$$\text{Serum sodyum düzeyindeki değişim} = \frac{\text{infüzyon sıvısındaki [Na+]} - \text{serum [Na+]}}{\text{Total vücut suyu} + 1}$$

Total vücut suyu tahmini olarak yaşlı olmayan bireylerde erkeklerde ağırlığın 0,6 ile, kadınlarda ağırlığın 0,5 ile çarpımı ile bulunabilir. Yaşlılarda ise erkeklerde ağırlığın 0,5; kadınlarda 0,45 ile çarpımı ile bulunabilmektedir.

Orta ciddiye teki olgulara yaklaşım

Bu vakalarda etyolojiye yönelik araştırmalar yapılmalı, varsa durumu provoke eden ilaçlardan uzak durulmalıdır. %3 hipertonik salin infüzyonu veya eşdeğerleri 20 dakika civarında verilebilir. Artış hedefi 24 saatte 5 mmol/L olarak önerilmektedir. İlk 24 saatte artış hızının 10 mmol/L daha sonraki günlerde de günlük artış hızının 8 mmol/L'nin üzerine çıkmaması önerilmektedir. Sodyum 6-12 saatte bir izlenmeli, düzelme olmuyorsa diğer nedenler gözden geçirilmelidir. Halen sodyum düzeyleri düşüyorsa ciddi semptomatik hiponatremi şeklinde değerlendirilmelidir [2, 3, 25].

Hafif semptomatik akut hiponatremili olgulara yaklaşım

Bu olgularda mümkünse hiponatremiyi provoke eden bütün medikasyonlar kesilmelidir. Etiyoloji araştırma amaçlı tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Nedene yönelik tedavi önerilmektedir. Eğer akut 10 mmol/L üzerinde sodyum düşüşü saptanırsa 150 ml %3 hipertonik solüsyonu veya eşdeğeri 20 dakika civarında verilir 4 saatte bir sodyum düzeyi takip edilebilir [2,3,26].

Hafif semptomatik kronik hiponatremili olgulara yaklaşım

Bu olgularda bütün gereksiz sıvılar ve medikasyonlar kesilmeli, nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Hafif hiponatremik vakalarda sodyum düzeyini yükseltme amaçlı tedaviler önerilmemektedir. Orta düzeyli hiponatremilerde ise tedavi verilirken İlk 24 saatte artış hızının 10 mmol/L daha sonraki günlerde de günlük artış hızının 8 mmol/L'nin üzerine çıkmaması önerilmektedir. Yine sıvı tedavisi ile 6 saatte bir sodyum düzeyi izlenebilir, düzelme olmuyorsa katkıda bulunabilecek diğer etmenler gözden geçirilmelidir [2,3,27].

Hücre dışı sıvı artmış hastalarda yaklaşım

Kılavuzlar genel olarak bu hastalarda eğer semptomları ağır değilse sodyum yükseltmeyi amaçlayan tedavilerden ziyade sıvı kısıtlamasını yeğleyen tedavileri önermektedir. Görüş birliği olmamakla birlikte vazopressin reseptör antagonistleri ve demeklosiklinin faydalarının sınırlı olduğu birkaç

derlemede gösterildiği için Avrupa kılavuzlarında kullanımı önerilmemektedir. Amerikan kılavuzları ise tedaviye dirençli vakalarda kullanılabileceğini söylemektedir [2,3,28].

Uygun sız ADH sendromu olan hastalara yaklaşım

İlk basamak tedavi sıvı kısıtlaması olmalıdır. İkinci basamakta üre 0,25-0,50 g/kg/gün olacak şekilde solüt alımının artırılması veya düşük doz kıvrım diüretikle oral sodyum klorürün kombine edilmesi olabilir. Bazı merkezlerde üre preparatları hazırlanabilmektedir. Kılavuzlar lityum veya demeklosiklin kullanımını önermemektedir. Vazopressin reseptör antagonistleri ile görüş birliği yoktur. Şu aşamada Avrupa kılavuzlarının önerisi bulunmamaktadır. Amerikan kılavuzları ise vazopressin reseptör antagonistlerinin (vaptanlar) verilebileceğini söylemektedir. Yine Amerikan kılavuzunda demeklosiklin ve lityumun dirençli vakalarda kullanılabileceği söylenmektedir [2,3,29].

Dolaşan volümü azalan hastaya yaklaşım

Kılavuzlar hücre dışı sıvıyı düzeltme amacıyla 0,5-1 ml/kg/saat hızında %0,9 salin veya dengeli kristalloid çözeltileri önermektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda hızlı sıvı yüklemesi sıvı-elektrolit dengesizliklerine yol açabilmektedir [2,3,30].

Hiponatremi tedavisinde saatlik idrar çıkışının 100 ml'nin üzerine çıkması uyarıcı olmalıdır. Vazopressin aktivitesi birden azalabilir, serbest su klirensi artar ve sodyum düzeyleri yükselmeye başlar. Hızlı sodyum yükselişini monitörize edilmeli ve 2 saatte bir sodyum bakılmalıdır [2,3,30].

Hiponatremi hızlı düzeltilirse ne yapılmalı?

İlk 24 saatte 10 mmol/L, daha sonraki günlerde günlük 8 mmol/L üzerinde sodyum düzeyi yükselen hasatlarda öncelikle uygulanan tedavi kesilmelidir. Elektrolit içermeyen glukoz solüsyonu gibi sıvılar 10 ml/kg bir saat civarında infüzyon olarak verilebilir. Yakın idrar çıkışı ve sıvı dengesi izlenmelidir. Dirençli vakalarda desmopressin kullanımını açısından ilgili uzmanların görüşü alınabilir [2,3,31].

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 21:70-6.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:i1-i39.
3. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:1-42.
4. Funk G-C, Lindner G, Druml W, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010;36:304-11.
5. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol* 2007; 66:367-72.
6. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989;35:69-75.
7. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 1995; 95:788.
8. Fazekas AS, Funk G-C, Klobassa DS, et al. Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality. *Intensive Care Med* 2013;39:302-8.
9. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *New England J Med* 2000;342:1581-9.
10. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399-403.
11. Aviram A, Pfau A, Czaczkes J, Ullmann T. Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* 1967; 42:648-50.
12. Lindner G, Zapletal B, Schwarz C, Wisser W, Hiesmayr M, Lassnig A. Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophan-ketoglutarate—a retrospective study. *J Cardiothoracic Surg* 2012;7:52.
13. Lai M-Y, Lin C-C, Chung S-L, Wu C-H, Yang W-C, Tseng YT. Milky plasma, diabetes, and severe hyponatremia. *Kidney Int* 2009;5:996.
14. Lawn N, Wijidicks EF, Burritt MF. Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *New England J Med* 1998;339:632-4.
15. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Archives Int Med* 1999;159:333-6.
16. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *New England J Med* 2005;352:1884-90.
17. Christ-Crain M, Fenske W: Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology* 2016, 12 (3):168-76.
18. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-42.
19. Janjic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metabol Clin* 2003;32:459-81.
20. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A, Thompson CJ. Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2012;97:1423-33.
21. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent J-L. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intensive Care Med* 2008;34:125-31.
22. Sterns RH: Treating hyponatremia: why haste makes waste. *Southern Med J* 1994; 87:1283-7.
23. Worthley L, Thomas P. Treatment of hyponatraemic seizures with intravenous 29.2% saline. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:168-70.
24. Hoorn E, Halperin M, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005;98:529-40.
25. Snell D, Bartley C. Osmotic demyelination syndrome following rapid correction of hyponatraemia. *Anaesthesia* 2008;63:92-5.
26. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM. An International Journal of Medicine* 2008; 101:583-8.
27. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71-78.
28. Forssell G, Nordlander R, Orinius E. Treatment of dilutional hyponatremia in congestive heart failure. *J Int Med* 1980;207:279-81.
29. Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM: Monthly J Assoc Phys* 1998;91:749-53.
30. Demirel D, Atalan K, Çakar N. Yoğun bakım ünitesinde sıvı-elektrolit ve asit baz dengesi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:45-61.
31. Berl T, Rastegar A. A patient with severe hyponatremia and hypokalemia: osmotic demyelination following potassium repletion. *Am J Kidney Dis* 2010;55:742-8.

^aSorumlu Yazar: Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye, E-mail: dr.aydin.71@hotmail.com

Herpes simplex virus-1 ile ilişkili limbik ensefalit: olgu sunumu

Limbic encephalitis associated with herpes simplex virus-1: a case report

Ayşe Büyükdemirci¹, Necla Tülek¹, Meliha Çağla Sönmezer¹, Şükran Sevim¹, Şebnem Erdinç¹, Günay Ertem¹, Pınar Koşar²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 01.03.2017

Kabul Tarihi: 14.04.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.295681

Öz

Dünyadaki ölümcül sporadik ensefalitlerin en sık etkeni olan herpes simplex virüs-1 (HSV-1); çift sarmallı DNA virüsüdür. HSV-1 ensefaliti klinik olarak hızlı başlangıçlı ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler ile karakterizedir. Benzer semptom ve bulgularla seyreden paraneoplastik ve otoimmün limbik ensefalit ise, tümör veya sinaptik proteinlere karşı oluşan antikorlarla gelişmekte ve bu hastalarda bakteriyel ve viral nedenlerin, özellikle HSV-1'e bağlı gelişen ensefalitin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu makalede HSV-1 virüsü ile ilişkili limbik ensefalit gelişen bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Herpes simpleks tip I ensefalit, limbik ensefalit, kranial manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Herpes simplex virus-1 (HSV-1) is a double-stranded DNA virus and is the most common cause of fatal sporadic encephalitis world-wide. HSV-1 encephalitis is characterized by rapid onset of fever, headache, altered mental status, seizures and focal neurological symptoms. Paraneoplastic and autoimmune limbic encephalitis is a condition which presents with similar signs and symptoms, and which develops as a result of antibodies raised against the tumor or synaptic proteins. In patients with this condition, bacterial and viral causes should be excluded, particularly HSV-1 encephalitis. In this report, we present a rare case of limbic encephalitis associated with HSV-1 virus.

Keywords: Herpes simplex type 1 encephalitis, limbic encephalitis, cranial magnetic resonance imaging

Giriş

Paraneoplastik nörolojik sendrom; beslenme ve metabolik bozukluklarda, koagülopatilerde, enfeksiyonlar ile kanser ve metastazların seyri sırasında ve ayrıca kemoteropatiklerin yan etkileri ile ilişkili olabilecek nörolojik heterojen bir grup hastalık olarak tanımlanmaktadır. Paraneoplastik ve otoimmün limbik ensefalit (LE) ise akut ya da subakut seyirli, duyuşsal ve davranış değişiklikleri, kısa süreli hafıza problemleri, karmaşık parsiyel nöbetler ve bilişsel işlev bozukluğu ile karakterize; tümör ve merkezi sinir sisteminde yer alan proteinlere karşı immün aracılı bir reaksiyon sonucunda oluşan nadir görülen bir patolojik durum olarak tanımlanmaktadır [1-3]. Paraneoplastik LE olan has-

talarda hücre içi antijenlere karşı antikorlar oluşmakta ve tümörün tipine göre değişmekle birlikte en sık anti-Hu ile anti-Ma2 antikorları tespit edilmektedir [4]. Bunun dışında sinaptik proteinlere karşı oluşan antikorlarla gelişen otoimmün LE'de ise; Anti-NMDA reseptör, AMPA reseptör, Anti-GABA-A reseptör, Anti-GABA-B reseptör, LGI1, Anti-Caspr2 ve Anti-IgLON5'a karşı antikorlar tespit edilmektedir [4]. Paraneoplastik ve otoimmün LE kliniğini taklit eden ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken Herpes simplex virüs-1 (HSV-1) ensefaliti; dünyada fatal sporadik ensefalitlerin en sık nedenidir [5]. Klinik olarak hızlı başlangıçlı olup ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler ile karakterizedir. Mevcut an-

tiviral tedaviye rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir [6]. HSV-1 ensefaliti sıklıkla temporal lobu tutmaktadır, limbik sistem tutulumu ise çok nadirdir [5]. Hem LE hem de HSV-1 ensefalitinde tanı klinik semptom ve bulgularla birlikte elektroensefalografi (EEG) ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve beyin omurilik sıvısının (BOS)'daki inflamatuvar değişiklikler ile belirlenmektedir. Benzer klinik semptom ve laboratuvar bulgulara rağmen HSV-1 ensefaliti BOS'da HSV-1 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptanması ile LE'den ayrılmaktadır. Burada başlangıçta limbik ensefalit olarak bulgu veren bir HSV-1 ensefalit olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Kırk yaşındaki erkek hasta iki gün önce başlayan ateş, bulantı, kusma şikayetleri nedeniyle dış merkezde yatırılarak takip edilmiş. Bulantısı nedeniyle antiemetik metoklopramid ile birlikte intravenöz (IV) sıvı tedavisi başlanmış. Takibinde ateşin devam etmesi, ajitasyon ve oryantasyon bozukluğunun gelişmesi ile birlikte uykuya meyilli olması nedeniyle santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu ön tanısıyla IV iki gr seftriakson yapılarak kliniğimize sevk edildi. SSS enfeksiyonu ön tanısı ile kabul edilen hastanın kabulünde; genel durumu orta, bilinç açık olup kooperasyon ve oryantasyon bozukluğu mevcuttu. Fizik muayenesinde ateş 38.2°C, nabız 64/dakika, kan basıncı 130/80 mmHg idi ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın; özgeçmişinde kömür işçiliğinden emeklilik hikayesi ile birlikte soygeçmişinde bir özellik saptanmadı. Göz dibi muayenesi normal olan hastanın LP ile alınan BOS makroskopik incelemesi bulanık ve basıncının ise hafif arttığı tespit edildi. Mikroskopik incelemesinde milimetre küpte 2200 yeni eritrosit ve 90 lökosit (lenfosit hakimiyetinde) saptandı. BOS biyokimyasında; protein 375 mg/dl (15-45 mg/dl) ve glikoz 81 mg/dl (eş zamanlı kan glikozu 123 mg/dl) idi. BOS'un Gram ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamasında mikroorganizma görülmedi. SSS enfeksiyonu ön tanısı ile hastaya ampirik olarak seftriakson 2x2 gr ve asiklovir 3x750 mg IV başlandı. Diğer laboratuvar incelemelerinde; periferik kan lökosit sayısı:13800/mm³, Hb:13.1 g/dl, trombosit:179000/mm³ idi. Eritrosit sedimentasyon hızı: 5 mm/saat ve C-reaktif protein: 2 mg/dl (0-0.8 mg/dl) olan hastanın biyokimyasal parametreleri normal sınırlardaydı. Elektrokardiyogramında ve akciğer grafisinde bir patoloji saptanmadı. Takiplerinde jeneralize tonik klonik nöbeti olması üzerine levetirasetam başlanarak nöbetleri kontrol

altına alındı. İdrar, kan ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın EEG'si; trasenin çekimi boyunca sol temporal bölgede periyodik lokalize epileptiform deşarjlar ve zaman zaman karşı hemisfer de senkron olarak yayılım gösteren periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLEDS) izlendi, herpes ensefalitini desteklemektedir şeklinde raporlandı. Kranial MRG'sinde; bilateral hipokampal düzeyde solda insuler kortekse de uzanan T2AG ve FLAIR sekanslarda hiperintens izlenen yaygın lezyon alanları ile birlikte solda hipokampus ve insuler korteks düzeyinde tanımlı lezyon alanlarında difüzyon kısıtlaması görüntülenen hastanın raporu limbik ensefalit ile uyumlu olarak bildirildi. Bunun üzerine paraneoplastik ve otoimmün LE ön tanısıyla kanser ve otoimmün hastalıklar açısından tarama yapılmaya başlandı. Toraks ve batin tomografisi ile skrotal ultrasonografisinde anlamlı bir patoloji saptanmadı. Tümör belirteçleri normal sınırlarda saptandı. BOS moleküller incelemesinde HSV-1 PCR pozitif bildirilen hastanın seftriakson tedavisi kesilerek asiklovir tedavisi 14 güne tamamlandı. Otoimmün LE açısından tetkikleri planlandı ancak bilinci açık koopere ve oryante olan hastada motor ve duysal bir patoloji saptanmaması, asiklovir tedavisine tam yanıt alınması ile birlikte BOS'da HSV-1 PCR pozitif bildirilmesi nedeniyle tetkikleri iptal edildi. Tedavi sonunda bilinç açık koopere ve oryante olarak taburcu edilen hastanın bir ay sonraki kontrolünde patolojik bir semptom ve bulgu saptanmadı.

Tartışma

Bu olgu HSV-1'e bağlı olarak nadir gelişen bir tablo olan LE bulguları olması nedeni ile sunulmuştur. HSV-1; dünyada ölümcül sporodik ensefalitlerin en sık nedenidir [6]. Klinik olarak hızlı başlangıçlı olup ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler ile karakterizedir [6]. Yenidoğan döneminde ise HSV-2'de ensefalit nedeni olarak saptanmakta ve HSV-2 daha önemli nörolojik bozukluklara neden olmaktadır [7]. HSV-1 ensefalitli hastaların BOS incelemelerinde; lenfositik pleositoz, eritrosit sayısında artış (%84) ve protein yüksekliği ile birlikte glikoz normal sınırlardadır, glikoz düşüklüğü durumunda HSV-1 dışındaki diğer nedenler düşünülmelidir [8]. Hastalığın erken döneminde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda BOS bulgularının normal olduğu, klinik şüphe yüksekse LP tekrarlanması önerilmektedir [9,10]. LE'de ise HSV-1 ensefalitine benzer BOS bulguları saptanmaktadır, tanı için BOS; sitoloji ve antikör

testleri açısından değerlendirilmelidir. Antikor testleri ise araştırma laboratuvarlarında yapılabilmekte, negatif sonuçlar tanıyı ekarte etmemekte ve bu hastalarda bakteriyel ve viral nedenlerin de ekarte edilmesi gerekmektedir [4]. HSV-1 ensefalitinde hastalığın erken döneminde BOS'da HSV-DNA PCR pozitifliği %98 sensitivite ve %94-100 spesifiteye sahip altın standart bir tetkiktir. Antiviral tedavi alan hastalarda da iki hafta boyunca BOS'da PCR pozitifliği saptanabilir [11,12]. HSV-1 ensefalitli hastalarda mortalitenin %70 olduğu ve antiviral tedaviyle birlikte %20-30'lara düştüğü belirtilmektedir [4]. Erken tedavi önemlidir, bu nedenle bizim vakamızda olduğu gibi akut başlangıç ve BOS bulguları değerlendirilip klinik şüphe durumunda BOS PCR sonucu beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Kranial MRG ise; serebrovasküler olay, metastatik hastalık ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi için oldukça anlamlıdır. Paraneoplastik veya otoimmün ensefalitli hastalarda karakteristik MRG bulguları; medial temporal lob ve / veya beyin sapında FLAIR veya T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal hiperintensiteleri görülmekte ancak bu bulguların sensitif ve spesifik olmadığı belirtilmektedir [1,2]. HSV-1 ensefalitinde kranial MRG'da tek taraflı temporal lob tutulumunun güçlü bir kanıt olduğu ve yüksek sensitivite ile spesifiteye sahiptir [13]. Bizim vakamızda ise kranial MRG'de; bilateral hipokampal düzeyde solda insuler kortekse de uzanan T2AG ve FLAIR sekanslarda hiperintens izlenen yaygın lezyon alanları ile birlikte solda hipokampus ve insuler korteks düzeyinde tanımlı lezyon alanlarında diffüzyon kısıtlaması ve LE ile uyumlu olduğu raporlandı. HSV-1 ensefalitinde ekstratemporal lob tutulumu nadir olarak bildirilmiştir. P. Navin ve ark. [14] bildirdiği bir vakada kranial MRG'de sağ talamusda kontrast tutulumu görülmüştür. Bir başka vakada ise kranial MRG'de T2 sekanslarda bilateral temporal lob ve ponsta tutulum saptanmıştır [15]. Y. Ono ve ark. [16] bildirdiği bir HSV-1 ensefalitinde ise kranial MRG'de bazal ganglion ve beyaz cevher tutulumu saptanmıştır. Retrospektif olarak 12 yıllık bir süreçte 20 HSV-1 ensefalitli hastanın 15'inde (%75) anormal MRG bulguları ve beş hastada (%25) ise MRG normal olarak raporlanmış. Anormal MRG bulguların olan dört hastada sadece temporal lob, sekiz hastada temporal lob ile birlikte ekstratemporal lob ve üç hastada ise sadece ekstratemporal lob tutulumu gösterilmiştir [17]. Bizim olgumuzda ise HSV-1 ensefaliti için alışılmışın dışında;

ekstratemporal lob tutulumu saptandı.

LE ve HSV-1 ensefalitinde EEG nonpesifik; fokal veya jeneralize yavaşlama, epileptiform aktivite ve PLEDS saptanmaktadır [2]. Bizim hastamızda da olduğu gibi HSV-1 ensefalitli hastalarının EEG bulgularının değerlendirilmiş; sıklıkla BLEDS saptandığı ve spesifik olmadığı bildirilmiştir [18]. LE ve HSV-1 ensefaliti benzer klinik semptom ve bulgularla birlikte; BOS, EEG ve kranial MRG bulguları ile ayırt edilememektedir. LE nedenlerinden biride HSV-1 olup ikisinin ayrımında; BOS HSV-1 PCR pozitif olması veya paraneoplastik ile otoimmün LE'de ise altta yatan tümör veya antikor pozitifliğinin saptanmasıyla ayrılmaktadır. Benzer semptom ve bulgulara rağmen tedavi yaklaşımı oldukça farklı ve ikisinin ayrımının hızla yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; HSV-1 ensefalitinde alışılmışın dışında görüntüleme bulguları olabilir. Mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta sadece görüntüleme ile tanı koymak ya da tanıyı dışlamak hasta için olumsuz sonuçlara yol açabilir. Klinik olarak HSV-1 ensefaliti düşünülüyorsa bir an önce mikrobiyolojik olarak tanıya gidilmeli ve tedavi başlanmalıdır. Limbik ensefalitin etiyojisinde de HSV-1'in rol oynayabileceği unutulmamalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Barnett EM, Jacobsen G, Evans G, et al. Herpes simplex encephalitis in the temporal cortex and limbic system after trigeminal nerve inoculation. *J Infect Dis* 1994; 169:782.
2. Stanberry LR, Floyd-Reising SA, Connelly BL, et al. Herpes simplex viremia: report of eight pediatric cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994; 18:401.
3. Harel L, Smetana Z, Prais D, et al. Presence of viremia in patients with primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:636.
4. Robyn S Klein, MD, PhD. Herpes simplex virus type 1 encephalitis. UpToDate May 2016.
5. Fisher CM. Hypomanic symptoms caused by herpes simplex encephalitis. *Neurology* 1996; 47:1374.
6. Hanley DF, Johnson RT, Whitley RJ. Yes, brain biopsy should be a prerequisite for herpes simplex encephalitis treatment. *Arch Neurol* 1987; 44:1289.

7. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, et al. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet* 1988; 1:1.
8. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, et al. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 145:829.
9. Bradford RD, Pettit AC, Wright PW, et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Infect Dis* 2009; 49:924.
10. Razavi B, Razavi M. Herpes simplex encephalitis-an atypical case. *Infection* 2001; 29:357.
11. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2:57A.
12. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2:48A.
13. Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart Lung* 1998; 27:209.
14. Patrick Navin, Norman Delanty, Paul Brennan, et al. Herpes simplex virus encephalitis involving the right thalamus. *BMJ Case Rep*. 2013 Jun 19; 010206.
15. Suresh Thirunavukarasu. Temporal and Pontine Involvement in a Case of Herpes Simplex Encephalitis, Presenting as Kluver Bucy Syndrome. *J Clin Imaging Sci*. 2011; 1: 43.
16. Yoichi Ono, Yasuhiro Manabe, Hirotake Nishimura, et al. Unusual progression of herpes simplex encephalitis with basal ganglia and extensive white matter involvement. *Neurol Int*. 2009 Nov 16;1.
17. Wasay M, Mekan SF, Khelaeni B, et al. Extra temporal involvement in herpes simplex encephalitis. *Eur J Neurol* 2005; 12:475.
18. Lai CW, Gragasin ME. Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. *J Clin Neurophysiol*. 1988 Jan; 5:87-103.

Sorumlu Yazar: Ayşe Büyükdemirci, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ulucanlar Cad, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail: drayseatay@hotmail.com

Bruselloza bağlı dalak infarktı gelişen olgu

A case of splenic infarct due to brucellosis

Kader Arslan, Salih Cesur, Esra Yüksekaya, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 24.08.2017

Kabul Tarihi: 27.09.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.335946

Öz

Bruselloz retikuloendotelial sistem doku ve organlarını tutan zoonotik bir enfeksiyondur. Brusellozda splenomegali görülebmesine rağmen dalak absesi veya dalak infarktı nadiren bildirilmiştir. Dalak infarktında sol üst kadranda ağrısı ve ateş en sık görülen semptomlardır. Bu yazıda, bruselloza bağlı dalak infarktı gelişen ve splenektomi ve bruselloza yönelik antimikrobiyal tedavi uygulanan 79 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, dalak infarktı, organ tutulumu

Abstract

Brucellosis is a zoonotic infectious disease that involves the tissues and organs of the reticuloendothelial system. Although splenomegaly may be seen in brucellosis, spleen abscess or spleen infarction has rarely been reported. Left upper quadrant pain and fever are the most common symptoms in splenic infarction. In this article, we present a 79-year-old woman with splenic infarction due to brucellosis; she had splenectomy and was treated with antimicrobial therapy for brucellosis.

Keywords: Brucellosis, splenic infarction, organ involvement

Giriş

Bruselloz Türkiye’de ve dünyada bazı bölgelerde endemik olarak görülebilen, pek çok organ ve sistemi tutabilen, akut, subakut veya kronik seyir gösterebilen zoonotik bir enfeksiyondur. Brusellozda başta retikuloendotelial sistem (karaciğer, dalak, lenfoid doku, kemik iliği) ve iskelet-kas sistemi olmak üzere pek çok organ ve sistemde tutulum görülebilir.

Brusella bakterisi lenf nodu, karaciğer, dalak, kemik iliği gibi makrofaj ve monositlerin yerleşim gösterdiği retikuloendotelial sistem (RES) hücrelerinde yerleşir [1].

RES tutulumu sonucunda hepatosplenomegali, lenfadenopati ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak lökopeni ya da pansitopeni görülebilir. Brusellozda gastrointestinal

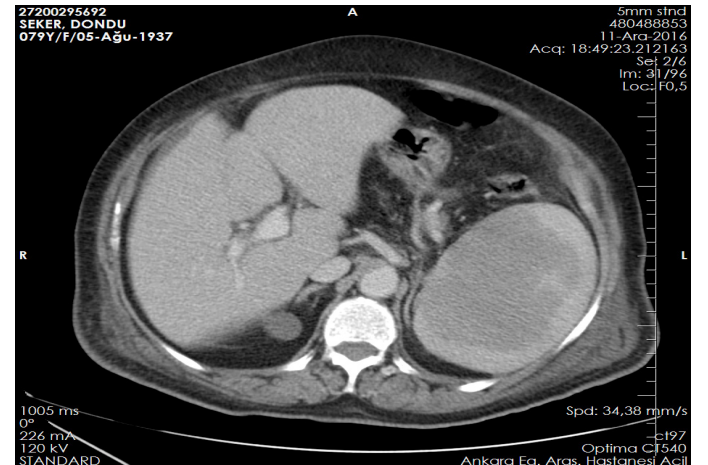
sistemde splenik apse ve karın ağrısını takiben spontan bakteriyel peritonit gelişmesi sık görülen gastrointestinal sistem bozukluklarıdır [2]. Ancak bruselloza bağlı dalak infarktı gelişmesi literatürde nadiren bildirilmiştir [3-7]. Dalak infarktı sıklıkla hematolojik veya tromboembolik hastalıklarla ilişkilidir, nadiren bruselloz gibi enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak da gelişebilir [6]. Biz bu yazıda dalak infarktı gelişen ve splenektomi materyalinin histopatolojik incelemesi ile bruselloz tanısı konulan bir olgu sunarak literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu

Yetmiş dokuz yaşında kadın hasta ani başlayan sol yan ağrısı ve ateş yüksekliği şikayetleri ile acil servise başvur-

du. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık oryante-koopere idi. Batın muayenesinde sol kostovertebral açıda hassasiyeti mevcuttu, diğer sistem muayeneleri normaldi. Batın ultrasonografisinde splenomegali ve sol alt kadranda ve intestinal anlarda 4 cm'ye ulaşan serbest mayi saptandı. Bunun üzerine kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. BT incelemesinde dalak uzun aksının 19 cm ölçüldüğü ve masif splenomegali ile uyumlu olduğu, üst yarısında geniş yer tutan, en geniş yerinde 11x8 cm boyutlarında ölçülen düzensiz kontürlü parankime göre hipodens lezyon alanı izlendiği ve bu lezyonun öncelikle dalak infarktı lehine değerlendirildiği belirtildi. Ayrıca, perisplenik, sol parakolik ve pelviste en derin yerinde sol alt kadranda 1,5 cm ölçülen serbest mayi dikkati çektiği rapor edildi (Resim 1). Dalak infarktı ön tanısı konulan hasta splenektomi için genel cerrahi kliniğine yatırıldı. Genel cerrahi servisindeki yatışının üçüncü gününde ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine hasta kliniğimize konsülte edildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, oryante-koopere, nabız 92/dakika, solunum sayısı 25/dakika, arteriyel kan basıncı 110/75 mm Hg, vücut sıcaklığı 38,6 °C, kalp sesleri normal, solunum sesleri doğal idi. Batın muayenesinde sol kostovertebral açı hassasiyeti saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı: 5000/mm³, nötrofil sayısı: 3400/mm³, Hb: 9.8 gr/dl, Hct: %30,7, trombosit sayısı: 61.000/mm³, BUN: 39 mg/dl, kreatinin: 0.96 mg/dl, AST: 37 U/L, ALT: 13 U/L, C-reaktif protein: 7.91 mg/dl (N: 0-5 mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı 13 mm/saat idi. Kan ve idrar kültürleri alınarak ampirik olarak seftriakson 1x2 gr (IV) tedavisi başlanması önerildi. Tam idrar tetkikinde lökosit ve eritrosit saptanmadığı, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadığı görüldü. Genel cerrahi kliniğinde yatmakta olan hasta ateş yüksekliği, masif splenomegali ve trombositopenisi nedeniyle hematolojik malignite açısından hematoloji bölümüne de konsülte edilmişti. Hematolojik değerlendirme sonucu periferik yaymasında atipik hücre saptanmayan hastada hematolojik malignite düşünülmedi. Dalak infarktı nedeniyle, genel cerrahi kliniğinde yatışının 6. gününde seftriakson tedavisi alırken splenektomi yapıldı. Hastaya profilaksi amacıyla birer doz meningokok, pnömokok, Haemophilus influenzae tip b aşıları yapıldı. Seftriakson tedavisi 10 güne tamamlanıp kesilerek genel cerrahi kliniğinden taburcu edildi. Hasta 10 gün sonra splenektomi materyalinin patoloji sonucu ile

polikliniğimize başvurdu. Histopatolojik incelemesi granülomatöz enfeksiyon ile uyumlu olan hastanın Elbistan'da yaşadığı, hayvancılıkla uğraştığı ancak taze peynir yeme hikayesinin olmadığı öğrenildi. Kan kültürleri tekrar alınıp Rose-Bengal lam aglütinasyon ve Brucella Wright aglütinasyon testleri istendi. Rose Bengal lam aglütinasyon testi pozitif, Wright aglütinasyon testi ise 1/160 titrede pozitif saptandı. Hastanın alınan üç kan kültüründe de üreme olmadı. Brusella aglütinasyon testi pozitif olan, patolojik inceleme sonucu granülomatöz enfeksiyon olarak rapor edilen hastaya bruselloz tanısıyla rifampisin 1x600 mg ve doksisisiklin 2x100 mg tablet tedavisi başlandı. Semptomları düzelen, CRP değeri normale gerileyen hastanın bruselloz tedavisi altı haftaya tamamlanarak kesildi.



Resim 1. Brusellozlu hastada kontrastlı BT'de dalak infarktı görünümü

Tartışma

Bruselloz pek çok organ ve sistemi tutabilen, zoonotik bir enfeksiyon olup Türkiye'de belirli bölgelerde endemik olarak görülmektedir. Bruselloz, neden olduğu morbiditeler nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Brusellozda başta iskelet-kas sistemi ve RES olmak üzere, gastrointestinal, kardiyovasküler, solunum, genitoüriner ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistem ve organ tutulumu görülebilir [1,2].

Brusellozda splenomegali sık görülen bir bulgu olmasına rağmen, dalak infarktı ve dalak apsesi gelişimi nadiren bildirilmiştir [3-10].

Alyousef ve ark. [3] ani başlayan ateş, sol hipokondriumda ağrı ve kusması olan 17 yaşında erkek hastada akut bruselloza bağlı olarak gelişen dalak infarktı bildirmişlerdir.

Olgunun tanısı kan kültüründen etkenin izolasyonu ve serolojik testlerle konulmuştur. Olguda dalak infarktı bruselloza yönelik antimikrobiyal tedaviyle cerrahi girişim uygulanmaksızın anlamlı şekilde düzelmiştir. Sunduğumuz olguda sol yan ağrısı şikayeti ve batında sol alt kadranda serbest mayii mevcuttu. Abdomen tomografisinde dalakta infarkt saptanan hastanın splenektomi materyalinde granülomatöz infeksiyonla uyumlu görüntü rapor edilmesi üzerine hasta bruselloz yönünden araştırıldı. Bruselloza yönelik serolojik testlerin pozitif saptanması üzerine dalak infarktının bruselloza bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünüldü. Tedavi sonrası hastanın semptomları ve CRP değerinde düzelme saptandı.

Dalak infarktında sol üst kadranda ağrısı en sık saptanan semptomdur, bazı hastalarda karında şişkinlik ve kusma görülebilir. Ancak asemptomatik seyir gösteren olgular da görülebilir [4].

Uçmak ve ark. [4] 17 yaşında bir erkek hastada akut bruselloza bağlı gelişen lökositoklastik vaskülit ve dalak infarktı gelişimi rapor etmişlerdir. Olgu iki hafta önce başlayan ateş, halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrısı, epigastrik ve sol üst kadranda ağrı ve bacakta döküntü şikayetleri ile müracaat etmiştir. Olgunun anamnezinden pastörize edilmemiş süt ürünleri tükettiği öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde; traube alanı kapalı, bacaklarda ve dirsek eklemünde palpable purpura saptanmıştır. Olgunun yapılan tetkiklerinde; abdominal tomografide dalağın olduğu bölgede infarktle uyumlu hipodens alan saptanmış, brusella standart tüp aglütinasyon testinin 1/320 değerinde pozitif saptanması ile bruselloz tanısı konulmuştur. Olgunun bacaklarındaki döküntüden yapılan biyopsinin patolojik inceleme sonucu lökositoklastik vaskülit olarak rapor edilmiştir. Olgu bruselloza yönelik altı hafta süreli doksisisiklin ve rifampisin tedavisi sonrasında iyileşmiştir.

Ruggeri ve ark. [6] pediatrik yaşta bir olguda bruselloz atağı esnasında dalak infarktı bildirmişlerdir. Olguda persistan sol üst kadranda ağrısı ve ateş semptomları en belirgin semptomlar iken abdomen tomografisinde triangüler bölgede dalakta

hipodens alan saptanması ile dalak infarktı doğrulanmıştır. Olgunun kesin tanısı serolojik testler ve etkenin kültürden izolasyonu ile konulmuştur. Olgu bruselloza yönelik 2.5 ay süreli antibiyotik tedavisi sonrasında iyileşmiştir.

Literatürde bruselloza bağlı dalak infarktı dışında splenik apse ve dalakta hemoraji gelişen olgular da rapor edilmiştir [8,9]. Yılmaz ve ark. [8] nedeni bilinmeyen ateş ön tanısıyla araştırılan 34 yaşında kadın hastada *Brucella melitensis*'e bağlı gelişen multipl dalak apsesi bildirmişlerdir. Olgunun tanısı kan kültüründen etkenin izole edilmesi ve Wright aglütinasyon testi pozitifliği ile konulmuştur. Hasta bruselloza yönelik antibiyotik tedavisiyle cerrahi girişim gerekmesizin düzelmiştir. Demirdağ ve ark. [9] 65 yaşında bruselloz tanısı konulan kadın hastada tedavi esnasında dalak rüptürü ve hematomu bildirmişlerdir. Olguda bruselloz tanısı kan kültürü pozitifliği ve serolojik testlerle konulmuştur.

Bruselloza bağlı dalak apsesinde en uygun tedavi yaklaşımı tam olarak belirlenememiştir. Erken evrede ve dalakta kalsifikasyon olmayan olgularda tek başına antimikrobiyal tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir [8]. Kronik lezyonu olan olgularda ise cerrahi ve medikal tedavinin birlikte uygulanması önerilmektedir [8,10].

Sonuç olarak, sol kadranda karın ağrısı, ateş yakınmaları olan, görüntüleme yöntemlerinde dalak infarktı saptanan olgularda endemik bölgelerde bruselloz da akılda tutulmalı ve tanıya yönelik laboratuvar testleri yapılmalıdır. Olgumuzun tanısı splenektomi materyalinin histopatolojik incelemesi ve serolojik yöntemlerle konulmuştur. Bizimki gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde retikuloendotelial sistemin histopatolojik incelemesinde granülomatöz reaksiyon görülen hastalarda ayırıcı tanıda brusellozun unutulmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Edward J Young.: Brucella species. In: Gerald L. Mandell, John E. Bennett, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edn. New York: Churchill Livingstone; 2010: 2921-6.
2. Gul HC, Erdem H. Brucellosis (Brucella species). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA:Elsevier Saunders;2015:2584-9.e3.
3. Alyousef M, Enani M, Elkhatim M. Acute Brucellosis with Splenic Infarcts: A Case Report from a Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia. Case Rep Infect Dis. 2015;2015:940537.
4. Uçmak F, Uçmak D, Beştaş R, Anlı RA, Adanir H. Acute brucellosis associated with leukocytoclastic vasculitis and splenic infarct. Infez Med 2014;22:326-30.
5. Salgado F, Grana M, Ferrer V, Lara A, Fuentes. Splenic infarction associated with acute Brucella mellitensis infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:63-4.
6. Ruggeri C, Tulino V, Foti T, et al. Brucellosis and splenic infarction: a case in pediatric age. Minerva Pediatr 2001;53:577-9.
7. J. H. Lee, Y. M. Lee, C. H. Lee, C. S. Choi, T. H. Kim. "Splenic infarction associated with brucellosis in a non-endemic area," Infection and Chemotherapy 2010;42:Article 48.
8. Yılmaz M, Arslan F, Baskan O, Mert A. Splenic abscess due to brucellosis: a case report and a review of the literature. Int J Infect Dis 2014;20:68-70.
9. Demirdal T, Okur N, Demirturk N. Spontaneous splenic rupture with hematoma in a patient with brucellosis. Chang Gung Med J 2011;34:52-5.
10. Del Arco A, De La Torre-Lima J, Prada JL, et al. Splenic abscess due to Brucella infection: is the splenectomy necessary? Case report and literature review. Scand J Infect Dis 2007;39: 379-81.

Sorumlu Yazar: Kader Arslan, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad, Altındağ, Ankara, Türkiye
E-mail: kaderdogan@gmail.com

Spontaneous conversion from Graves' disease to Hashimoto's thyroiditis: a case report

Graves hastalığından Hashimoto tiroiditine spontan dönüşüm: olgu sunumu

Muharrem Bayrak¹, Kenan Çadırıcı¹, Emine Kartal Baykan², Ünsal Aydın², Ayşe Çarlıoğlu²

¹Department of Internal Medicine, Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey

²Department of Endocrinology and Metabolism, Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey

Geliş Tarihi: 09.01.2017

Kabul Tarihi: 29.05.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.284911

Abstract

Graves' disease and autoimmune thyroiditis are part of the spectrum of thyroid diseases known to develop with an autoimmune etiology. The presence of anti-thyroid autoantibodies is known, and the thyroid is the organ where autoimmune diseases are most commonly seen in the all body. A 29-year-old woman who admitted our clinic with tremor in the hands, sweating and palpitation was diagnosed with Graves' disease with accompanying laboratory findings and was started on anti-thyroid therapy. The patient entered into remission at the end of two years. She was then regarded as euthyroid and followed-up for another 18 months without using anti-thyroid drugs. At the end of 18 months, Hashimoto's thyroiditis was determined to have developed at routine polyclinic follow-up.

Keywords: Graves disease, Hashimoto's disease, autoantibodies

Öz

Graves hastalığı ve otoimmün tiroiditler, otoimmün etiyoloji ile oluştuğu gösterilmiş tiroid hastalıkları spektrumunun içinde yer alır. Tiroide karşı otoantikörlerin varlığı bilinmektedir ve tiroid tüm vücutta otoimmün hastalıkların en sık görüldüğü organdır. Elllerinde titreme, terleme ve çarpıntı şikayetleri ile başvuran 29 yaşında bayan hastaya laboratuvar bulgular eşliğinde Graves hastalığı tanısı konularak anti-tiroid tedavi başlandı. Hasta iki yılın sonunda remisyona girdi. Remisyona giren hasta 18 ay anti-tiroid ilaç kullanımı olmadan ötiroid olarak takip edildi. 18. ayın sonunda rutin poliklinik kontrolünde Hashimoto tiroiditi geliştiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, Hashimoto hastalığı, otoantikörler

Introduction

Graves' disease has an autoimmune etiology and is the most common cause of clinical hyperthyroidism. The disease is caused by stimulating autoantibodies binding to the TSH receptor. Although the great majority of antibodies forming against the TSH receptor have a stimulant effect and are capable of establishing hyperthyroidism, some have a blocking nature, as with autoimmune hypothyroidism, and

give rise to clinical hypothyroidism. In the literature, cases of conversion from hypothyroidism to hyperthyroidism have been reported but conversion from hyperthyroidism to hypothyroidism is very rare although reported

We report a case diagnosed with and treated for Graves' disease that spontaneously converted into autoimmune hypothyroidism after being follow-up for 18 months without medication after the end of treatment.

Case Presentation

A 29-year-old female patient admitted with tremor in the hands, sweating and palpitation for about a month. About 5 kg weight loss was present in her history same period. On physical examination the thyroid gland was symmetrically enlarged and stage 2 was assessed. Thin tremor was observed in the hands, with a heart rate of 110/min regularly. No ocular findings were present. At thyroid function tests were: fT3: 3.85 ng/ml (1.71-3.70), fT4: 12.48 ng/dl (0.7-1.48) and TSH: 0.000 µU/L (0.35 -4.95), anti-TPO: 127 IU/ml (<5.6), anti-TG: 57.4 IU/ml (<4.1) and TSH receptor antibody (TRAb):13 IU/L (nl<1). Thyroid ultrasonography showed right lobe 55x23x30 mm, left lobe 53x27x28 mm and isthmus 6 mm. Gland sizes and blood flow increased at the ultrasonography. Tc-99m-pertechnetate thyroid scan was activity increased and the distribution was homogeneous, reported as compatible with Graves' disease. The patient was diagnosed with Graves' disease and received methimazole therapy for 2 years. The patient entered remission and was followed up as euthyroid for 18 months without anti-thyroid therapy. At routine polyclinic follow-up at the end of 18 months, TSH was 22 µU/L, fT4: 0.49 ng/dl, fT3: 0.5 ng/ml, anti-TPO: 358 IU/ml, and anti-TG: 22 IU/ml. And also TSH receptor antibody was negative and TSH receptor-blocking antibody was 0.68 IU/L (<1.22 IU/L negative). Thyroid ultrasonography showed that the thyroid parenchyma is heterogeneous, innumerable small hypoechoic nodules measuring and thyroid blood flow normal. Hashimoto's thyroiditis was diagnosed on that basis. The case had spontaneously turned into one of autoimmune hypothyroidism.

Discussion

Autoimmune thyroid disease (AITD) is the most prevalent organ-specific autoimmune disease, affecting 2-5% of the general population in Western societies [1]. Autoimmune thyroid diseases including Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis develop on a basis of both environmental and genetic triggers. Although the interaction between environmental factors and genetic triggers and the pathogenesis are not known for certain, Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis are known to share similar immune-mediated mechanisms [2].

Autoimmune thyroid diseases develop as a result of an

immune attack against thyroid tissue due to dysregulation occurring in the immune system. Autoimmune thyroid diseases are T cell-mediated conditions. While the estimated prevalence of these diseases is 5%, that of anti-thyroid antibodies is higher [3]. This shows that the presence of autoantibodies is not by itself sufficient for these diseases to occur, and that interaction with environmental and other factors is required.

The genetic factors identified for autoimmune thyroid diseases include major histocompatibility genes (HLA), immunoregulatory genes (cytotoxic T lymphocyte-associated Factor 4 (CTLA4), the protein tyrosine phosphatase-22 gene (PTPN22), CD25, CD40, the Fc receptor-like 3 gene (FRCL3), and thyroid-specific genes (TSHR and Tg). Environmental factors include iodine intake, smoking, alcohol, selenium and Vitamin D levels, infections, stress, use of estrogen-containing drugs, female gender and age [4,5].

Regulatory T cells (Tregs) control immune responses, prevent excessive inflammation, and may be dysfunctional in AITD [6,7]. Regulatory T cells in particular play a key role in the maintenance of self tolerance, with their dysfunction leading to severe or even fatal immunopathology [8].

The immunomodulator effects of antithyroid drugs used in the treatment of autoimmune thyroid diseases, which are the result of loss of immune tolerance, are well known. Studies reporting immunomodulatory effects of antithyroid drugs are available in the literature.

Methimazole treatment reduced the proliferative activity of CD3+ T cells in pediatric Graves' disease patients and increased the proliferation rate of regulatory T cells [9]. The significant modifications of lymphocyte subsets, as well as the reduction of thyroid autoantibodies, support a direct or mediated effect of methimazole on the immune system [10].

Both diseases are characterized by infiltration of the thyroid gland by reactive B and T lymphocytes causing the production of thyroid-specific antibodies against thyroid antigens. Despite sharing common features they give rise to different clinical pictures. Graves' disease occurs as a result of lymphocytic infiltration and activation of TSH receptor (TSHR)- reactive B cells causing production of TSHR-stimulating antibodies, resulting in hyperthyroidism. In contrast, Hashimoto's thyroiditis is characterized by thyroid cell apoptosis and results in hypothyroidism [11].

Spontaneous conversion into chronic autoimmune hypothyroidism has been reported in approximately 15-20% of patients diagnosed with Graves' disease. The balance between a TSH receptor activating antibody (TSAb) responsible for hyperplasia and hyperfunction by stimulating the thyroid gland in Graves' disease and a TSH stimulation blocking antibody (TSBAb) responsible for the atrophy occurring in the gland and consequent hypothyroidism in Hashimoto's thyroiditis affects and changes the behavior of the thyroid gland [12].

Cases shown to have converted into Hashimoto's thyroiditis following diagnosis and treatment of Graves' disease take the form of case reports in the literature [13,14].

Umar et al. [13] reported four cases of conversion into Hashimoto's disease following diagnosis of Graves' disease. Conversion to autoimmune hypothyroidism was observed 7-25 years after treatment for Graves' disease in three cases, while in the fourth case autoimmune hypothyroidism was observed a few months after. Shigemasa et al. [14] reported conversion to Hashimoto's thyroiditis following anti-thyroid treatment in three patients diagnosed with Graves' disease.

Again there are in the literature cases reports which conversion to Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis [15,16].

Ohye et al. [15] reported four cases of painful autoimmune hypothyroidism developing after Graves' disease. The patients were all middle-aged women. All these cases with autoimmune hypothyroidism were determined to have high initial anti-thyroid antibody titers.

Ouleghzal et al. [16] reported 18-year old patient who has followed autoimmune hypothyroidism. Two years later conversion to Graves' disease that diagnosis positivity of TSH-receptor antibody.

Definite diagnosis can be made with fine-needle aspiration biopsy. We can't used fine-needle aspiration biopsy for definite diagnosis of our patient because she didn't want thyroid biopsy. We used for diagnosis that laboratory and clinical findings. The case was thus shown to have converted to hypothyroid disease. The pathogenesis of the conversion from Graves' disease to autoimmune hypothyroidism is not known for certain.

Two different mechanisms are involved in the pathogenesis of autoimmune hypothyroidism, cell destruction caused by humoral and cellular mechanisms or the blocking of cell functions in forms of thyroiditis with goiter [16].

Tamai et al. [17] reported that development of autoimmune hypothyroidism after Graves' disease might be possible by three mechanisms – autoimmune destruction, presence of a high level of blocking antibodies and focal or diffuse thyroiditis.

TSBAb to TSAb switching occurs in patients treated with levothyroxine (LT4); the reverse switch (TSBAb to TSAb) occurs after anti-thyroid drug therapy. Furthermore, in Graves' disease, the spontaneous change from hyperthyroidism to hypothyroidism may occur in two ways: by the unexpected development of TSBAb or the process of thyroid damage reflected in chronic lymphocytic thyroiditis overcomes the stimulatory effects of TSAb [18].

In conclusion, Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis are diseases that cause different clinical findings through different etiopathological processes. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis are clinical conditions well known to produce consecutive clinical findings in the same patient. It is therefore very important for cases of both Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis to be followed-up closely in order for patients' existing treatments to be more effective and in terms of diagnosing potential complications.

Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

References

1. Sgarbi JA, Maciel RM. Pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2009 Feb;53:5-14.
2. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid disease: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015 Nov;64:82-90.
3. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Falahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14:174-80.
4. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32:231-9.

5. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016 Jun;31:213-22.
6. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. Impairment of regulatory T- cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2013 Jul; 23:871-8.
7. Yoo WS, Chung KY. Recent advances in autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Sep;31379-85.
8. Fehervari Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. *J Clin Invest* 2004 Nov;114:1209-17.
9. Klatka M, Kaszubowska L, Grywalska E, et al. Treatment of Graves' disease with methimazole in children alters the proliferation of Treg cells and CD3+ T lymphocytes. *Folia Histochem Cytobiol* 2014;52:69-77.
10. Paggi A, Amoroso A, Ferri GM, Mariotti A, Pellegrino C, Afeltra A. Methimazole treatment in Graves' disease: behaviour of CD5+B lymphocytes and regulatory T cell subsets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998 Jan-Feb;2:11-9.
11. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanism in thyroid autoimmunity. *Immunol Res* 2012 Dec;54:204-13.
12. Majumder A, Sanyal D. A case of simultaneous occurrence of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Dec;16:338-9.
13. Umar H, Muallima N, Adam JM, Sanusi H. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Acta Med Indones* 2010 Jan;42:31-5.
14. Shigemasa C, Mitani Y, Taniguchi S, et al. Three patients who spontaneously developed persistent hypothyroidism during or following treatment with antithyroid drugs for Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 1990 May;150:1105-9.
15. Ohye H, Nishihara E, Sasaki I, et al. Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med* 2006;45:385-9.
16. Ouleghzal H, Imane Z, Boufares F. Exceptional evolution of autoimmune hypothyroidism to Graves' disease. *Turk Jem* 2014;18:95-6.
17. Tamai H, Hirota Y, Kasagi K, et al. The mechanism of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease after antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 Apr;64:718-22.
18. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin- blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid* 2013 Jan;23:14-24.

Corresponding Author: Muharrem Bayrak, Department of Internal Medicine Clinic, Regional Training and Research Hospital, 25070, Erzurum, Turkey

E-mail addresses: muhabayrak@hotmail.com

Colonic perforation due to the migration of an intrauterine device (IUD): surgical management for acute abdomen

Rahim içi araç (RİA) migrasyonuna bağlı kolon perforasyonu: akut abdomenin cerrahi yönetimi

Emre Günakan¹, Hakan Buluş², Fatih Polat²

¹University of Medical Sciences Keçioren Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

²University of Medical Sciences Keçioren Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 24.04.2017

Kabul Tarihi: 01.06.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.308450

Abstract

Intrauterine devices (IUDs) are frequently used, reversible and feasible contraception method. We present a case involving a serious complication caused by an IUD and discuss this case with reference to the published literature.

A 30 year-old woman with 3 parities with a copper IUD for 3 years was evaluated for an acute abdomen, vaginal discharge and a 38.8°C fever. Laboratory tests revealed elevation of white blood count and C-reactive protein (CRP). Radiologically, the IUD was seen to be localised outside the borders of the endometrial cavity, and bilateral complicated hyperintense pelvic masses were evident. Subsequently, the patient underwent a diagnostic laparotomy. A frozen pelvis caused by a pelvic abscess was revealed. The underlying reason for this was the IUD that had migrated to the rectosigmoid junction, resulting in a perforation. Subtotal hysterectomy, left salpingo-oophorectomy and loop colostomy were performed. After 10 days of follow-up, the patient was discharged without any further complication.

IUDs represent an easily applicable contraceptive method with low complication rates. However, over long term, an IUD may cause inflammatory disorders and disturb the integrity of the uterus. Migration into the abdominal cavity is a serious IUD complication that physicians should be aware of, particularly in patients with abdominal pain.

Keywords: Colonic perforation, complication, intrauterine device, IUD

Öz

Rahim içi araç (RİA) sık kullanılan makul ve geri dönüşümlü bir kontrasepsiyon yöntemidir. Çalışmamızın amacı RİA'ya bağlı ciddi bir komplikasyonu literatür tartışması eşliğinde sunmaktır.

Otuz yaşında 3 paritesi olan ve 3 yıldır bakırlı RİA'sı olan kadın akut abdomen, vajinal akıntı ve 38.8°C ateş ile değerlendirildi. Laboratuvar testlerinde C-Reaktif Protein ve beyaz küre yüksekliği mevcuttu. Radyolojik olarak, endometrial kavite sınırları dışında RİA ve bilateral komplike hiperintens pelvik kitleler rapor edildi. Hastaya diagnostik laparotomi yapıldı. Pelvik apseye bağlı frozen pelvis durumu olduğu gözlemlendi. Altta yatan nedenin ise rektosigmoid bileşmeye migrate olan ve perforasyona sebep olan RİA olduğu saptandı. Hastaya subtotal histerektomi, sol salpingo-ooforektomi yapıldı ve loop kolostomi açıldı. 10 günlük takibin ardından hasta komplikasyonsuz taburcu edildi.

RİA düşük komplikasyon oranıyla kolay uygulanabilir bir kontraseptif yöntemdir. Uzun dönemde inflamatuvar durumlara yol açarak uterus bütünlüğünü bozabilir. Abdominal kaviteye migrasyon karın ağrısı olan hastalarda özellikle akıldan tutulması gereken ciddi bir RİA komplikasyonudur.

Anahtar Kelimeler: Kolon perforasyonu, komplikasyon, rahim içi araç, RIA

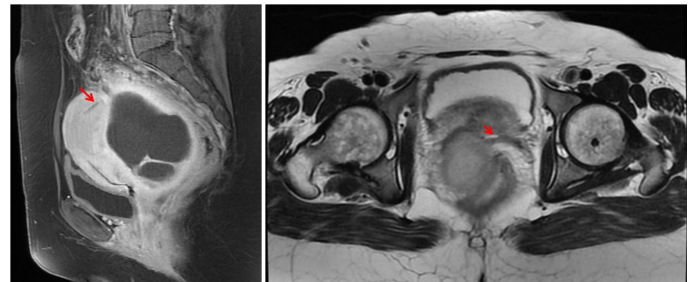
Introduction

Intrauterine device (IUD) is one of the most common contraception methods, and it was first described by Richter in 1909. This method of contraception is associated with a global rate of approximately 14.3% [1]. IUDs are feasible, easily placed, reversible, cost-effective and as effective as surgical methods. Usually, IUDs are well tolerated but may be associated with occasional side effects such as pain, abnormal bleeding or complications, such as uterine perforation during placement. Uterine perforation usually occurs during insertion and occurs in approximately 1.1–1.4 in 1000 procedures [2]. Removal of an IUD via the vagina may be an adequate treatment for complications such as abnormal vaginal bleeding or inflammatory disorders. However, IUDs may cause serious complications including intra-abdominal organ perforation following uterine perforation. Laparoscopy, hysteroscopy, colonoscopy and laparotomy are all potential options for the surgical management of IUD migration. Here we present a case of acute abdomen complicated with colonic perforation and pelvic abscess that is treated with laparotomy. Our aim is to share our experience with a review of the relevant literature.

Case Presentation

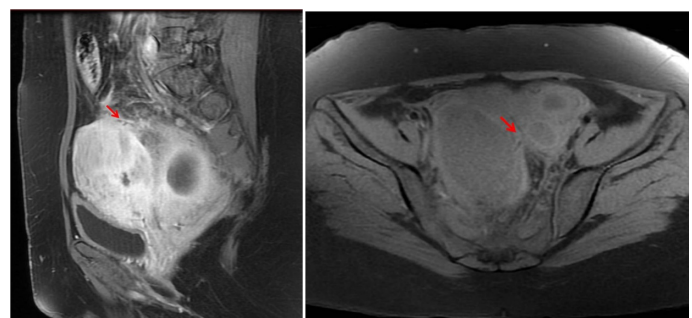
A 30-year-old woman with 3 parities who had been fitted with a copper IUD for 3 years presented to a town hospital's emergency room with abdominal pain and foul-smelling vaginal discharge. She had fever and pelvic pain for the previous 15 days. Pelvic tenderness and rebound were evident, and she had fever with a temperature of 38.8°C. Laboratory tests revealed a range of abnormal results: white blood count (WBC), 12200/ml (4300/ml–10300/ml); sedimentation, 82 mm/hour (0–20 mm/hour); C-reactive protein (CRP), 12.6 mg/dl (0–0.8 mg/dl); fibrinogen, 801 mg/dl (203–472 mg/dl) and Ca 125, 79.9 (0–35 U/ml). In first step ultrasonography (US), we detected multiseptate lobulated bilateral adnexal cysts (diameters: 110×75mm on the left and 65×60mm on the right) with hyperintense content. Moreover, we observed an IUD that was localised outside of the borders of the endometrial cavity. In light of these findings, the patient was transferred to our tertiary centre with a differential diagnosis of possible ovarian malignancy, serous cystadenoma or intra-abdominal abscess. After gynaecological examination, we performed emergent magnetic resonance imaging (MRI). A suspicious

irregularity was noted in the fundal part of the endometrial cavity (Figures 1 and 2), comprising right adnexal 66×92mm and left adnexal 33×51 mm septate, lobular contoured, thick-walled masses that were heterogenous hypointense in T1A sequences and hyperintense in T2A sequences compared to muscle.



Figures 1 and 2. The uterine perforation line through the myometrium. Image of the T-part of the IUD in horizontal section.

The IUD was detected between the rectum and the posterior uterus (Figures 3 and 4). The patient was hospitalised and combined antibiotherapy including gentamicin and clindamycin was planned. Appropriate intravenous fluid replacement was administered without oral intake. After preoperative evaluation, she was subjected to a laparotomy. Both gynaecology and general surgery teams were present at the time of the surgery.



Figures 3 and 4. Image of the T-part of the IUD in vertical section and the irregular appearance of pelvic structures between the rectum and posterior uterus. A perforated IUD was detected between the uterus fundus and the rectum.

A frozen pelvis was the first intraoperative observational finding when we entered the peritoneum. The uterus, left ovary, sigmoid colon and rectum were organised as a phlegmon mass. Following sharp and blunt dissection, approximately 250cc of particulate abscess material was drained. Next, we performed a subtotal hysterectomy and left salpingo-oophorectomy, and we visualised the anterior wall of the rectum. The IUD was localised at the

anterior wall of the rectosigmoid junction. A rectal tube was inserted intraoperatively, and following the administration of approximately 200 cc of methylene blue solution through the rectal tube, we detected a leak at the insertion point of the IUD. Subsequently, the IUD was removed from the abdomen, and the fistula area was debrided and repaired with polyglactin sutures. A loop colostomy was performed in the ascending colon. After 10 days of follow-up, the patient was discharged without any complication. The patient consented to the publication of this case.

Discussion

IUDs may have side effects, such as pelvic pain, abnormal bleeding or vaginal discharge. Although uterine perforation can occur at the time of insertion, serious complications rarely occur. In a large cohort, uterine perforation risk was found to be six-fold higher in lactating women [3]. An immobile or retroverted uterus or a uterus with a myometrial defect may be classified as other patient-related risk factors. The experience of the responsible clinician is also important in the evaluation of risk factors and insertion technique.

Some clinicians re-evaluate patients 6 weeks after insertion because uterine perforation may occur after insertion. US is an adequate method to evaluate copper IUDs. If malpositioning of the IUD is detected in the borders of the uterus, hysteroscopy is the first choice of treatment. If an IUD is found outside the uterus, X-ray, computed tomography (CT) or MRI will provide more detailed information.

A perforated IUD can be grabbed by its string if it is recognised at the time of insertion, although such patients should be followed-up because of the risk of bleeding. On the other hand, removal of a migrated IUD requires a surgical approach. Over the past few decades, there is emerging data suggesting greater risk in surgery than in simply leaving the IUD [4]. However, removal of the IUD is recommended in modern practice. Treatment with antibiotics for pelvic inflammatory disease is also recommended [5]. The major concerns for perforated IUD include adhesion formation, bowel, bladder or vessel injuries and the associated consequences of these processes [6].

Patients should be evaluated as a whole with examination, laboratory, imaging and clinical findings. Pelvic or whole abdominal pain, nausea, vomiting, inability to def-

ecate and fever are the main symptoms for peritoneal irritation or bowel injury in a patient with a migrated IUD. US is a safe, feasible and non-invasive imaging method that can be used to visualise the uterus and the migrated IUD. However, a whole abdomen X-ray can be more helpful in detecting an IUD that is localised outside the pelvis. CT with oral and intravenous contrast is preferred for detecting a bowel injury whereas MRI is preferred for identifying the relationship with soft tissue. Increased levels of inflammatory markers such as, WBC, C-RP and sedimentation rate, are frequently determined. However, bowel perforation and associated sepsis should be investigated in cases involving low levels of WBCs and platelets and impaired coagulation profile.

In cases where serious complications and organ perforation cannot be excluded, diagnostic laparoscopy is the preferred surgical option. Abdomen visualisation, IUD removal, intestinal resection and anastomosis or intracorporeal suturing are possible options in non-complicated cases with laparoscopy. The advantages of laparoscopy include reduced trauma to the tissues, intraabdominal adhesion formation and postoperative pain. However, re-laparoscopy and conversion to laparotomy or colostomy may be required in complicated cases [7]. Another minimally-invasive option is colonoscopy, and this may represent a good alternative if the IUD is buried in the intestinal lumen or inside the intestinal wall. On the other hand, it may be difficult to remove the IUD if it has migrated to structures outside the intestine and may result in leakage of intestinal contents into the abdominal cavity [8]. Laparotomy is required if the problem cannot be solved with minimally-invasive techniques.

Here, we present a case of a young woman with an IUD and its serious complications, eventually resulting in a laparotomy. The patient showed none of the risk factors for uterine perforation at the time of insertion and did not seek the guidance of a gynaecologist for IUD control. Therefore, we cannot definitely designate whether the IUD was in the peritoneal cavity for 3 years or if it perforated the uterus with chronic damage. In the management of this case, MRI revealed the uterine defect very well, although CT with contrast would be very helpful in detecting intestinal injury preoperatively.

Conclusion

Serious IUD-related complications are not common and majority of these occur at the time of placement because of uterine perforation. IUDs should only be inserted by experienced clinicians following careful evaluation for risk factors. However, IUDs should be evaluated by ultrasound to detect whether they are located in the endometrial cavity. Patients should regularly seek the guidance of a gynaecologist for IUD control. Removal of an IUD is suggested after the expiration date.

Declaration of conflicting interests

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

References

1. United Nations. World contraceptive use 2011. 2011. Available at: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2011/contraceptive2011.htm>. Accessed February 8, 2013.
2. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91:274.
3. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015;91(4):280–3. doi: 10.1016/j.contraception.2015.01.011. Epub 2015 Jan 16.

4. Adoni A, Ben Chetrit A. The management of intrauterine devices following uterine perforation. *Contraception* 1991; 43:77.
5. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al. *Contraceptive Technology*, 19th ed, Ardent Media, Inc., New York 2007.
6. Vasquez P, Schreiber CA. The missing IUD. *Contraception* 2010; 82:126.
7. Chi E, Rosenfeld D, Sokol TP. Laparoscopic removal of an intrauterine device perforating the sigmoid colon: a case report and review of the literature. *Am Surg* 2005;71:1055–7.
8. Zeino MY, Wietfeldt ED, Advani V, Ahad S, Younkin C, Hassan I. Laparoscopic removal of a copper intrauterine device from the sigmoid colon. *JSL* 2011;15:568–70.

Corresponding Author: Emre Günakan, Keçioren Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Pınarbası Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25, 06380, Keçioren, Ankara, Turkey.

E-mail: emreg43@hotmail.com

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam: Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü alındığında yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

Yayın Dili: Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “Öz Bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe Öz” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

Yazı Metni Düzeni: Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Özet:** Yapılandırılmış Özet (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç (Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

Yazar Sıralaması: Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.

ÖRNEK:

Küçük hücreli akciğer kanserinde vena kava süperiorun neden olduğu sorunlar

Aslı Güler¹, Saniye Yurt², Mehmet Coşkun³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Yapılandırılmış Öz ve Anahtar Kelimeler: Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimededen oluşan Türkçe ve İngilizce Öz bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe Öz (ve Türkçe Anahtar Kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda Öz, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve Derlemelerin Özlerinin yapılandırılması gereklidir.

Öz bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Öz bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere Anahtar Kelime verilmelidir. Anahtar Kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.

Kısaltmalar: Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetle kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10'dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: "Eschericia coli" şöyle kısaltılabilir : E. coli.

Tablolar: Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

Şekil ve resimler : Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen "manuscriptcode_fig1.jpg" gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

Eserlerin gönderilmesi: Metinlerin tamamı 3,5 inch'lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA
www.dntortadoguyayincilik.com.tr
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

İLETİŞİM: Grafik Tasarım: Başak AY KARABAK
GSM: 0554 571 56 52
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

KAYNAKLAR: Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

ÖRNEK

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-99.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope: Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

Language of the Publication: The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (www.wma.net/e/policy/b3.htm) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

Manuscript Formatting: The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

Structured Abstract and key words: Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and key words in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 key words following this section. Key words should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

Units of measurement: Units of the metric system should be used.

Drugs: Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

Numbers: Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "Eschericia coli" can be abbreviated as such: E. coli.

Tables: A title should be provided for each table; tables should be typed on a seperate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

Figures and photographs: All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

Submission: It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

ADDRESS: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

GSM: 0554 571 56 52

REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Conference book	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

 Ortadoğu
Yayincılık

35 YILDIR SEVGİ ve GÜVENİNİZLE BURALARA KADAR GELDİK...

Bize verdiğiniz sorumluluğun farkındayız. Daima sizinleyiz.



BÖLÜMLERİMİZ

- Acil Servis • Ağız ve Diş Sağlığı (Ortodonti, Pedodonti, Ağız ve Çene Cerrahisi, Periodontoloji, Endodonti, İmplantoloji)
- Anestezi ve Reanimasyon • Beslenme ve Diyet • Beyin ve Sinir Cerrahisi • Biyokimya (Laboratuvar)
- Check-Up Hizmetleri • Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları • Dahiliye • Dermatoloji • Enfeksiyon Hastalıkları
- Fizik Tedavi • Gastroenteroloji • Genel Cerrahi • Göğüs Hastalıkları • Göz Sağlığı • Kadın Hastalıkları ve Doğum
- Kardiyoloji • Kulak, Burun, Boğaz • Nöroloji • Obezite Cerrahisi • Odyoloji • Ortopedi ve Travmatoloji
- Plastik Cerrahi • Psikiyatri • Psikoloji • Üroloji • Radyoloji (Görüntüleme Tetkikleri) • Genel Yoğun Bakım Ünitesi
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi • Evde Bakım Hizmetleri ve Tedavileri

DETAYLI BİLGİ İÇİN
0312 **315 55 45**

[f/ortadoguhastaneleri](#)

[v/hastaneortadogu](#)

[i/ortadoguhastaneleri](#)

ÖZEL
ORTADOĞU
HASTANESİ

www.ortadoguhastaneleri.com.tr