

# ORTADOĞU®

# TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



**Bilimsel Tıp Dergisi**

Aralık 2018, Cilt:10 Sayı:4

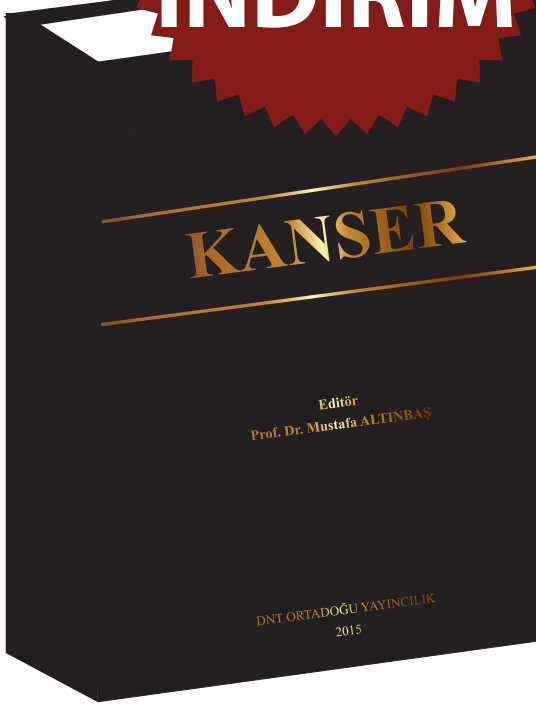
ISSN NO: 1309-3630

3 Ayda Bir Yayınlanır



**Ortadoğu**  
Yayincılık

**% 50**  
**İNDİRİM**



**TÜRKİYE'DE BİR İLK !**  
154 UZMAN DOKTORUN HAZIRLADIğI  
**KAYNAK KİTAP**

~~300 TL~~  
**150 TL**

**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

Aralık 2018, Cilt: 10 Sayı: 4

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**

Bu yılın son Sayısı ile karşınızdayız.

Ortadoğu Tıp Dergimize olan ilginiz için çok teşekkür ederiz. Yayınlanmak üzere Dergimize gelen makale sayısında patlama yaşamaktayız. Sizden gelen bu yüksek talebe cevap verebilmek adına her bir Sayımızda kat be kat artan sayıda makale yayınlamaktayız.

Bu Sayımızda yer alan orijinal makaleler, 21 adeti bulmuştur. Makalelerin ayrıntılarını Dergimizin içeriğinde görebileceksiniz.

Bu Sayımızda yer alan derleme, 1 adet;

-“Oral Kavitede Görülen İnvaziv Kanserler: Derleme”

Bu Sayımızda yer alan vaka sunumları, 2 adet;

- “Karaciğer ve Dalakta Multipl Apse Odakları ile Presente Olan Kedi Tırmığı Hastalığı Görüntüleme Bulguları“

-“Nadir Görülen Bir Akut Kolesistit Nedeni Askariyazis”

Bu Sayımızda bir adet teknik yazı yer almıştır.

-“Çocukların haklarını savunmada üniversite öğrencilerinin aktif katılımı”

Her zaman altını çizerek söylediğimiz gibi yayınladığımız makalelerde günceli yakalamak, kaliteyi artırmak, atıf alabilecek yazılara öncelik vermek ilke edindiğimiz önceliklerimizdir. Sizlerden gelen yazılar titizlikle Editör değerlendirmesinden geçmekte ve sonrasında Hakemlerimizin görüşü alınmaktadır. En az iki Danışmanımız yazılara hakemlik etmektedir. Tahmin edilebileceği gibi bu süreç zaman almakta ve yoğun bir emeği gerekli kılmaktadır. Yayınlama sırası, yazının geliş tarihi, hakemlerde dönüş tarihi, revizyonun dönüş tarihi ve de yazının güncelliği dikkate alınarak yapılmaktadır. Bu nedenle, yazınızın yayınlanma tarihi konusunda bu meşakkatli iş yükümüzü dikkate almanızı rica ediyorum.

Gönderdiğiniz yazıların akibetini, DergiParka yükledikten sonraki süreçte Sekreterimiz Yasemin Hanımdan telefon veya e-mail yoluyla öğrenebilirsiniz.

Her zaman olduğu gibi orijinal makalelerinizi, ilginç vaka sunumlarınızı Dergimize bekliyoruz. Yazılar Türkçe veya İngilizce olabilir.

Dergimize abone olmak için lütfen Sekreterimiz Yasemin Hanım ile iletişime geçiniz !

Müteakip Sayılarımızda buluşmak dileği ile,

Esen kalın, sağlıklı kalın !

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

BAŞ EDİTÖR



## DANIŞMA 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 KIRIŞ	Dr. Ömer ŞAKRAK
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. İbrahim DOĞAN	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Mustafa ŞAHİN
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Ayşenur DOSTBİL	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Şaziye ŞAHİN
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Emir DÖNDER	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. İrfan ŞENCAN
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Murat DURANAY	Dr. Bahadır KÜLAH	Dr. Dilek ŞENEN
Dr. Mehmet Ali AKKUŞ	Dr. Engin DURSUN	Dr. Sayoki G. MFINANGA	Dr. İrfan TAŞTEPE
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Şamil ECİRLİ	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. Oğuz TEKİN
Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU	Dr. Yahya Cem ERBAŞ	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 ODABAŞ	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Dilek KOŞAN OĞUZ	Dr. Murat TULMAÇ
Dr. Şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Sualp TURAN
Dr. Mustafa ALTINDIŞ	Dr. Mikhail EROPKIN	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ	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 ERTAŞ	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Turgut ANUK	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Dr. Kürşat 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 GÜLŞEN	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Mehmet GÜMÜŞ	Dr. Berkant ÖZPOLAT	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Hamit HANCI	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Şamil 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 İŞLEK	Dr. Ayşenur 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 YOLDAŞ
Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Alp KARDEMİR	Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Pathom SAWANPANYALERT	Dr. Yüksel YUTTAŞ
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)**

- Astım tanılı çocuk hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı: astımda alternatif tedavi.....403**  
Use of complementary and alternative therapy in children with asthma: alternative therapy in asthma  
Serkan Kırık
- Yataklı serviste takip edilirken yoğun bakım ihtiyacı gelişen inme hastalarında kalp hastalıkları ve sigara içiminin rolü.....407**  
The role of cardiac diseases and smoking in stroke patients who developed need for intensive care during follow-up in inpatient  
Yeşim Güzey Aras, Adil Can Güngen
- Nörofibromatozis tip 1 hastalarının radyolojik ve fenotipik değerlendirilmesi.....413**  
Phenotypic and radiological evaluation of neurofibromatosis type 1 patients  
Olcaç Güngör, Gülay Güngör, Can Acıpayam
- Endosonografi yapılan üst gastrointestinal intramural-submukozal lezyonların cerrahi ve iğne aspirasyon.....417**  
**biyopsi verilerinin patolojik sonuçlar ile analizi: 6 yıllık değerlendirme**  
Analysis of endosonographed upper gastrointestinal intramural-submucosal lesions with surgical and needle aspiration biopsy data by pathological results: 6 year assessment  
Memduh Şahin, Mehmet Cindoruk
- The effect of the surgical method on the number of dissected lymph nodes in colorectal cancer surgery.....423**  
Cerrahi yöntemin kolorektal kanser cerrahisinde diseke edilen lenf nodu özellikleri üzerine etkisi  
Serden Ay
- Tonsillektomi ve adenoidektominin pediatrik hastalarda enürezis nokturna üzerine etkisi.....427**  
The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on enuresis nocturna in pediatric patients  
Eda Şimşek
- Yeni tanı demir eksikliği anemisi olan hastalarda bazal immatür retikulosit fraksiyonu (IRF).....431**  
**düzeyi ve demir tedavisine IRF yanıtının değerlendirilmesi**  
Evaluation of basal immature reticulocyte fraction (IRF) level and IRF response to iron therapy in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia  
Mustafa Kaplan, Nisbet Yılmaz, Gülsüm Özet
- The strong relationship between disease severity and thiol-disulphide homeostasis in patients with restless legs syndrome.....436**  
Huzursuz bacak sendromlu hastalarda hastalık şiddeti ve tiyol-disülfid homeostazi arasındaki güçlü ilişki  
Salim Neselioglu , Yasemin Eren, Ebru Bilge Dirik, Emine Feyza Yurt, Serpil Erdogan, Orhan Deniz, Ozcan Erel
- A multi-purpose system for corneal astigmatic marking.....444**  
Korneal astigmatik işaretleme için çok amaçlı bir sistem  
Ertuğrul Can, Serkan Akkaya
- Malignite ilişkili vena kava superior sendromunun tedavisinde stent uygulanmasının etkinliği: tek merkez deneyimi.....449**  
Efficiency of endovascular stenting in the treatment of malignancy related vena cava superior syndrome: single center experience  
Ali Ayberk Besen
- Akut lösemili hastalarda perianal hastalıkların prevalansı ve güncel yönetimi.....454**  
Prevalence and current management of perianal diseases in patients with acute leukemia  
Mehmet Gündüz, Şule Mine Bakanay, Samet Yaman, Ahmet Usta, Mehmet Özen, Aysun Şentürk Yıkılmaz, Selin Küçükuyurt Kaya, Servihan Doğan, Sema Akıncı, İmdat Dilek
- Kısa süre uykusuz bırakılan çocuk hastalarda oksidatif stres düzeyi artıyor mu?.....460**  
Dose oxidative stress increase during short term sleep deprivation in children patients ?  
Halit Halil, Can Demir Karacan
- Is there a relationship between migraine disease and the skull base angles?.....465**  
Migren hastalığı ile kafa tabanı açıları arasında bir ilişki var mı?  
Neşe Asal, Mehmet Hamdi Şahan

# İÇİNDEKİLER

## INDEX

<b>Intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesi.....</b>	<b>471</b>
The effect of intravitreal ranibizumab on optic nerve by pattern VEP test evaluation Serkan Demiryürek, Zafer Onaran, Tefvik Öğürel, Nesrin Büyüktortop, Nurgül Örnek	
<b>Larinksin az görülen skuamöz hücreli karsinom varyantları: tek merkeze ait 7 yıllık deneyim.....</b>	<b>476</b>
Rare squamous cell carcinoma variants of the larynx: 7 years experience of one center Deniz Arık, Evrim Yılmaz, Funda Canaz, Özgür Pınarbaşı, Melek Kezban Gürbüz, Mustafa Fuat Açıkalin	
<b>Hematürili hastaların değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografik ürografinin yeri.....</b>	<b>483</b>
The importance of computerized tomographic urography in evaluation of the patients with hematuria Mustafa Özdemir, Aysel Türkvatan Cansever, Fatma Ayça Edis Özdemir, Muharrem Tola, Onur Tutar,	
<b>Ortopedik cerrahi sonrası yara enfeksiyonları: mikroorganizmaların dağılımları ve direnç durumları.....</b>	<b>492</b>
Wound infections after orthopedic surgery: distribution and resistance situations of microorganisms Ünsal Savcı, Taner Alıç, Ayşe Semra Güreşer, Ayşegül Taylan Özkan	
<b>Plasma visfatin concentrations in hypothyroid patients and its relationship with thyroid autoimmunity and atherosclerosis.....</b>	<b>498</b>
Hipotiroid hastalarda plazma visfatin konsantrasyonlarının tiroid otoimmünitesi ve ateroskleroz ile ilişkisi Bekir Uçan, Nur Kebapçı, Sema Uslu, Mehmet Kara, Nevbahar Akçar Değirmenci, Setenay Öner	
<b>Non-fonksiyone adrenal insidentalomalı hastalarda uzun dönem kitle boyut takibi: tek merkez sonuçları.....</b>	<b>506</b>
Long term follow-up of non functional adrenal incidentalomas in size: a single center experience Güven Barış Cansu, Bengü Taşkıran, Eylem Bahadır	
<b>Karbamazepin monoterapisine yanıt alınamayan parsiyel epilepsi hastalarında levitiracetam veya zonisamid ek tedavilerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>511</b>
Comparison of levitiracetam or zonicamide additional treatments in partial epilepsy diseases which carbamazepine monotherapy is not responded Türkan Acar, Mehmet Fevzi Öztekin, Neşe Öztekin	
<b>Nefropatisi olan ve olmayan diyabetli hastalarda prokalsitonin düzeylerinin değerlendirilmesi.....</b>	<b>516</b>
Evaluation of procalcitonin levels in nephropathic and non- nephropathic diabetic patients Murat Dağdeviren, Esin Beyan, Tanyel S. Dağdeviren, Esra Çopuroğlu, Yavuz Çağır, Özlem Doğan, Derun T. Ertuğrul, Mustafa Altay	
<b><u>Derleme (Review)</u></b>	
<b>Oral kavitede görülen invaziv kanserler: derleme .....</b>	<b>523</b>
Invasive cancers of the oral cavity: review Hümeyra Yazar, İnci Rana Karaca	
<b><u>Vaka Sunumu (Case Report)</u></b>	
<b>Karaciğer ve dalakta multipl apse odakları ile prezente olan kedi tırnağı hastalığının görüntüleme bulguları.....</b>	<b>530</b>
Imaging findings of multiple abscess foci in the liver and splenic which cat scratch disease with presenting İsmet Miraç Çakır, Doğukan Atabay, Eser Bulut, Mustafa Peker, Nahide Gökçe Çakır	
<b>A rare cause of acute cholecystitis: ascariasis.....</b>	<b>534</b>
Nadir görülen bir akut kolesistit nedeni: askariyazis Arzu Boztaş, Hakan Buluş, Alper Yavuz, Ahmet Murat Koyuncu	
<b><u>Teknik Yazı (Technical Writing)</u></b>	
<b>Active participation of university students in defending rights of children.....</b>	<b>537</b>
Çocukların haklarını savunmada üniversite öğrencilerinin aktif katılımı Selda Bülbül, Ayşegül Alpcan	
<b><u>Dergi Yazım Kuralları (Instruction)</u></b>	



# Ortadoğu

Yayıncılık





## Astım tanılı çocuk hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı: astımda alternatif tedavi

### *Use of complementary and alternative therapy in children with asthma: alternative therapy in asthma*

Mehmet Yaşar Özkars<sup>1</sup>, Serkan Kırık<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Bilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, Türkiye.

<sup>2</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, Türkiye.

Geliş Tarihi: 14.01.2018

Kabul Tarihi: 10.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.378723

### Öz

**Amaç:** Astım tedavisinde binlerce yıldır kullanılmakta olan tedaviler, modern çağda kullanılan farmakolojik tedavilerle birlikte kullanılmaya devam etmektedir. Amacımız bölgemizde astım tedavisinde Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavide (TAT) nelerin kullanılmakta olduğunu araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Çocuk Alerji Polikliniğine gelen 155 (Kadın 66, Erkek 89) astımlı hastada yapılmıştır. Astımlı hastaların annelerine TAT yöntemleri kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. Ayrıca annelerin eğitim durumu ve ailenin gelir düzeyi de sorularla tespit edilmiştir.

**Bulgular:** Hastalarımızın 120'si astım tedavisinde TAT yöntemleri kullanırken 35 hastamız TAT yöntemlerini kullanmamaktaydı. TAT kullanmayan 35 hastanın annesinin eğitim durumu; %28,6 ilkokul ve %42,9 anne ise üniversite mezunu idi. TAT kullanan 120 hastanın annesinin eğitim durumu; %35 anne ilkokul ve %25 anne de üniversite mezunu idi. TAT kullanmayan 35 hastanın aile gelir durumu; %17,1 hasta düşük, %14,3 hasta orta ve %68,6 hasta üst gelir düzeyine sahipti. TAT kullanan 120 hastanın aile gelir durumu incelendiğinde; %10 hasta düşük, %15 hasta orta ve %75 hasta üst gelir düzeyine sahipti. Anne eğitim durumu veya aile gelir düzeyi ile astımda TAT yöntemleri kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. En fazla kullanılan TAT yöntemi baldı. Sonra sırasıyla pekmez, keçi boynozu, andız pekmezi, çörekotu yağı, zeytin yağı, nane ve limon gelmekteydi.

**Sonuçlar:** Astımda tüm diğer kronik hastalıklar gibi, dünya genelinde yaygın bir şekilde TAT kullanımı devam etmektedir. Bu nedenle biz hekimlerin TAT uygulamaları hakkında daha çok araştırma yapmaya ve bilgi edinmeye ihtiyacı olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, çocuk, alternatif tedavi

## Abstract

**Aim:** The alternative therapy methods that have been in use for thousands of years in the asthma and still used with pharmacological treatments used in modern times. In this study, we aimed to investigate which products/materials are used in Complementary and Alternative Therapy (CAT) in asthma treatment in our region.

**Material and Method:** 155 children (66 female, 89 male) who were admitted to the Pediatric Allergy Clinic were enrolled in this study. Mothers of children with asthma were asked whether they used CAT methods for their child. In addition, the education level of the mothers and income rate of the family were also determined by questions.

**Results:** The educational status of the mothers of 35 patients who did not use CAT; 28,6% primary school and 42,9% mothers were university graduates. The educational status of mother of 120 patients using CAT; 35% of mothers were primary school and 25% of mothers were college graduates. Family income status of 35 patients not using CAT; 17,1% were low, 14,3% were middle and 68,6% were high income. When the family income status of 120 patients using CAT is examined; 10% patients were low, 15% were middle, and 75% had upper income levels. No statistically significant difference was found between mother education level or family income level and the use of CAT methods in asthma. The most commonly used method of CAT was honey. Then molasses, goat horn, molasses, cucumber oil, olive oil, mint and lemon were coming in order.

**Conclusion:** As with all other chronic diseases in asthma, the use of CAT still used widespread worldwide. For this reason, we think that physicians need to research and learn more about TAT applications.

**Keywords:** Asthma, child, alternative therapy

## Giriş

Astım çocukluk çağıının en yaygın kronik hastalığıdır [1]. Astım tedavisinde kullanılan inhale steroidler genellikle etkilidirler ve iyi tolere edilirler [2]. Buna rağmen birçok astımlı hasta tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemlerini kullanmaktadır [1]. Bu tedavilerin kullanım sıklığı çok değişkendir. Metcalf'e A ve arkadaşları [3] kronik hastalıklarda TAT yöntemleri kullanım sıklığının %6 ile %84 arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Hem erişkin hemde çocuk astım hastalarında kullanım sıklığı giderek artmaktadır [4,5]. Çünkü hastalar astım gibi kronik hastalıkları için, doğal olan ve uzun dönemde yan etkileri bulunmayan tedavi arayışları içindedirler [6]. Fakat hastalar TAT yöntemlerini kullanmanın, mevcut astım tedavilerinin kullanımını aksatabileceğinin ve TAT yöntemleri ile kullanmakta oldukları astım ilaçlarının etkileşimi riskinin farkında değillerdir [7].

Bu kadar yaygın kullanılan bir yöntem hakkında sağlık çalışanlarının yeterli bilgiye sahip olmaları elzemdir [7,8]. Çünkü günümüzde klasik astım tedavisi ile TAT yöntemlerinin birlikte kullanımı giderek popülerite kazanmaktadır [9]. Bizim amacımız bölgemizde TAT yöntemlerinin kullanım sıklığını ve çeşitliliğini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 01.09.2017-31.12.2017 tarihleri arasında, KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne gelen, yaşları 2-17 yıl arasında değişen 155 (Kız 66, Erkek 89) astım tanılı hastada yapılmıştır. Aralarda düzelmelerle seyreden ve tekrarlayan hırıltı ve öksürük şikayeti olan hastalarımızın astım tanılarını; klinik ve laboratuvar yöntemlerle konulmuş olup, astım tedavisi ile şikayetlerinin düzelmiş olması tanının doğrulayıcı unsuru olarak kabul edilmiştir. Astımlı hastaların annelerine TAT yöntemleri kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. Ayrıca annelerin eğitim durumu (İlkokul, Orta Okul, Lise ve Üniversite) ve ailenin gelir düzeyi (Ailenin aylık geliri 0-1500 TL den düşükse; "Düşük Gelir Düzeyi", 1500-3000 TL kadarsa; "Orta Gelir Düzeyi" ve 3000 TL'den yüksekse; "Yüksek Gelir Düzeyi" olarak kabul edilmiştir.) de sorularla tespit edilmiştir. Çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Tüm incelemeler bir çocuk immünolojisi ve allerjisi uzmanı ve bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından yapılmıştır. Toplanan verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Değişkenler kıyaslanırken yaş için One-Way Anova Testi, cinsiyet için Chi-Square Testi kullanılmış ve  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

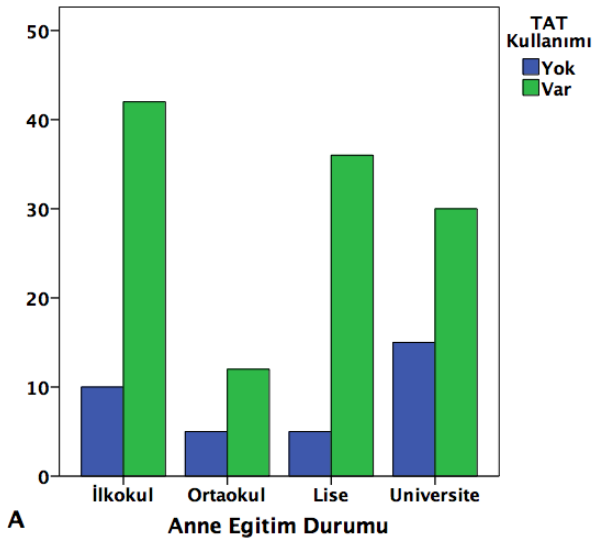
Çalışmaya alınan hastalarda TAT kullananlarla kullanmayanlar arasında yaş, cinsiyet, anne eğitim durumları ve aile gelir durumları arasında fark yoktu. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan gönüllülerin demografik özellikleri.

	TAT Kullanan Grup (n:120)	TAT Kullanmayan Grup (n:35)	P
Yaş (yıl)*	6,78±3,77	6,14±3,38	0,3681
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	54/66	12/23	0,0652

\*mean±standart deviation, 1One-Way Anova Test, 2 Chi-Square Test,

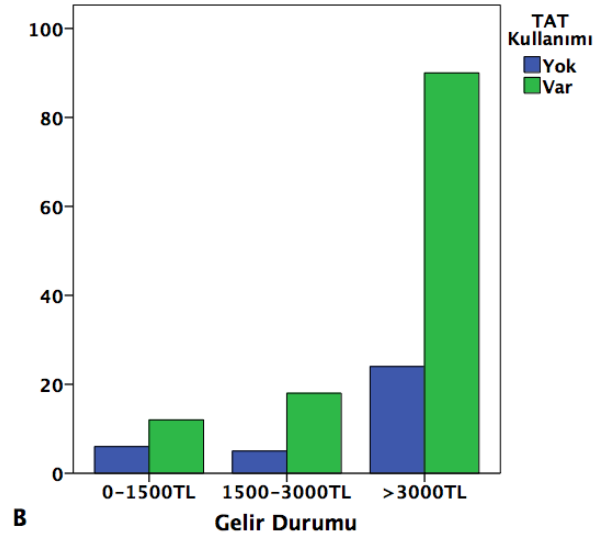
TAT kullanmayan 35 hastanın annesinin eğitim durumu; 10 (%28,6) anne ilkököl mezunu, 5 (%14,3) anne orta okul mezunu, 5 (%14,3) anne lise mezunu ve 15 (%42,9) anne de üniversite mezunu idi. TAT kullanan 120 hastanın annesinin eğitim durumu; 42 (35) anne ilkököl mezunu, 12 (%10) anne orta okul mezunu, 36 (%30) anne lise mezunu ve 30 (%25) anne de üniversite mezunu idi (Figür 1A). TAT kullanmayan 35 hastanın aile gelir durumu; 6 (%17,1) hasta düşük gelir düzeyi, 5 (%14,3) hasta orta gelir düzeyi ve 24 (%68,6) hasta üst gelir düzeyine sahipti. TAT kullanan 120 hastanın aile gelir durumu; 12 (%10) hasta düşük gelir düzeyi, 18 (%15) hasta orta gelir düzeyi ve 90 (%75) hasta üst gelir düzeyine sahipti (Figür 1B).



**Figür 1.** Tüm hastaların anne eğitim durumları (A) grafikleri. Tüm hastaların aile gelir durumu (B) grafikleri.

TAT kullanan hastaların kullandıkları yöntemler birbirinden farklılık göstermekteydi. Astımda en fazla kullanılan alternatif tedavi yöntemi baldı. Sonra sırasıyla pekmez, keçi boynuzu, andız pekmezi, çörekotu yağı,

zeytin yağı, nane ve limon gelmekteydi. Diğer yöntemler daha az sıklıkta kullanılmaktaydı (Figür 2).



**Figür 2.** Astımda kullanılan TAT yöntemlerinin sıklık sırasına göre azdan çoğa doğru gösterilmesi.

## Tartışma

Haung ve ark. [1] incelediği 45833 astımlı hastanın 26580’i (%57) TAT yöntemleri kullanmaktaydı. Bizim çalışmamızda astımda TAT yöntemleri kullanma oranı %77 olarak bulundu. Bu sonuç oldukça yüksek bir oran olarak değerlendirildi. Literatüre bakıldığında daha yüksek sonuçlar da olmakla birlikte genelde daha düşük sonuçlar görülmekteydi. Babayiğit ve ark. [2] yaptığı çalışma sonucunda İstanbul bölgesinde astımda TAT yöntemleri kullanımını %66 olarak bulduğunu belirtmiştir. Bu değişken oranlara vurgu yapan Metcalfe A ve arkadaşları [3] kronik hastalıklarda TAT yöntemleri kullanımının literatürde %6 ila %84 arasında bulunduğundan bahsetmiştir. Richmond ve ark. da kronik solunum hastalıklarında TAT yöntemlerini tercih eden hastalar için %67 gibi yüksek bir oran bulmuştur [4]. Kanada’da yapılan bir araştırma da ise çocukluk astımında TAT yöntemleri kullanımının %13 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı makalede TAT yöntemleri tercih etmenin Asya toplumlarının bir karakteristiği olduğu vurgulanmış [7]. Işık S ve arkadaşları [10] ise Van bölgesinden bildirdikleri çalışmalarında bu sıklığı %48 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda anne eğitim durumu veya aile gelir düzeyi ile astımda TAT yöntemleri kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Ancak düşük gelir seviyesindeki ailelerde çocukluk astımında TAT yöntemleri kullanıldığını bildiren çalışmalarda vardır [2, 4, 7, 12]. Öte yandan çalışmalardan birinde bizim bulgumuzu destekler



şekilde anne eğitim durumunu ile astımlı çocuklarda TAT yöntemleri kullanımı arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamıza göre çocukluk astımında en fazla kullanılan TAT yöntemi baldı. Sonra sırasıyla pekmez, keçi boynuzu, andız pekmezi, çörekotu yağı, zeytin yağı, nane, limon ve diğerleri gelmekteydi. Babayiğit AH nin yaptığı çalışmada da bal birinci sıradaydı [2]. Işık ve ark. Çalışmasında ise en sık kullanılan TAT yönteminin pekmez olduğunu yazmıştır [10]. Pekmez bizim çalışmamızda da ikinci sıklık sırasına sahipti. Ediger ve ark. Bursa'da yaptıkları bir çalışmada en sık bitki çaylarının kullanıldığını, özellikle ıhlamur çayının tercih edildiğini belirtmişlerdir [11]. Kaya ve ark. İstanbul'da yaptıkları çalışmada çocukluk çağı astımında en sık kullanılan TAT yöntemlerinin sırasıyla bildircin yumurtası, keçi boynuzu, kestane balı, bal ve bitkisel karışımlar olduğundan bahsetmişlerdir [12]. Mevcut bulgular kullanılan TAT yöntemlerinin yöresel ürünlerle ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Farmakolojik tedavilerdeki gelişmelere rağmen astım tedavisinde kullanılan TAT yöntemleri sıklığı giderek artmaktadır [11]. Bu tedavilerin bir kısmı astımda binlerce yıldır kullanılmaktadır. Astımda kullanılan TAT yöntemlerinin çoğu işe yaramaz ve hileli plasebolardır. Peki neden hastalar bu yöntemlere yönelmektedirler? Çünkü tedavi süreci uzun olan, küratif tedavisi olmayan selim ancak kronik süreci olan hastalıklarda, hastalar bir arayış içindedirler [12]. Bu durumun diğer nedenleri ise kronik hastalık durumlarında anne babaların hastanın sürekliliği, kesin tedavisinin olmayışı, uygulanan tedavinin tek düze olmayışı nedenleri ile kendilerini çaresiz hissetmeleridir. Bunun sonucu olarak sürece aktif olarak katılarak kontrol edebilecekleri yeni tedavi arayışları içine girmektedirler [13]. Astımda tüm diğer kronik hastalıklar gibi tüm dünyada TAT kullanımı yaygındır. Bütün bu realiteler sonucunda biz hekimlerin TAT uygulamaları hakkında daha çok araştırma yapmaya ve bilgi edinmeye çalışması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın eksik yönlerinden birisi babaların eğitim durumlarının incelenmemiş olmasıdır. Diğer bir eksik yönü ise hastaların astım şiddetlerinin, alerjik yapılarının ve eşlik eden diğer kronik hastalıklarının incelenmemiş olmasıdır. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda bu eksik yönlerinde değerlendirilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Huang TP, Liu PH, Lien AS, Yang SL, Chang HH, Yen HR. Characteristics of traditional Chinese medicine use in children with asthma: a nationwide population-based study. *Allergy* 2013 Dec; 68: 1610-3.
2. Babayiğit AH. High usage of complementary and alternative medicine among turkish asthmatic children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015; 14: 410-15.
3. Metcalfe A, Williams J, McChesney J, Patten SB, Jetté N. Use of complementary and alternative medicine by those with a chronic disease and the general population-results of a national population based survey. *BMC Complement Altern Med* 2010 Oct 18; 10: 58.
4. Richmond E, Adams D, Dagenais S, et al. Complementary and alternative medicine: A survey of its use in children with chronic respiratory illness. *Can J Respir Ther* 2014; 50: 27-32.
5. McQuaid EL, Fedele DA, Adams SK, et al. Complementary and alternative medicine use and adherence to asthma medications among Latino and non-Latino white families. *Acad Pediatr* 2014 Mar-Apr; 14: 192-9.
6. Kopnina H. Alternative treatment for asthma: case study of success of traditional chinese medicine treatment of children from urban areas with different levels of environmental pollution. *ISRN Allergy* 2012 Aug 9; 2012: 547-34.
7. Torres-Llenza V, Bhogal S, Davis M, Ducharme F. Use of complementary and alternative medicine in children with asthma. *Can Respir J* 2010 Jul-Aug; 17: 183-7.
8. Tokem Y. Astımlı hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı. *Tüberk Toraks* 2006; 54: 189-96.
9. George M, Topaz M. A systematic review of complementary and alternative medicine for asthma self-management. *Nurs Clin North Am* 2013 Mar; 48: 53-149.
10. Işık S, Gül İ, Çetin M. Van ilinde astım ve/veya alerjik rinitli çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Turkish J Pediatr Dis* doi:10.12956/tjpd.2017.311.
11. Ediger D, Burgazlıoğlu BA, Ege E. Astım ve rinit hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı. *Asthma Allergy Immunol* 2008; 6: 61-5.
12. Kaya Y, Ergüven M, Tekin E, Özdemir M, Hamzah ÖY. Bölgemizde çocuklarda bronşial astım tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri kullanımı. *Çocuk Dergisi* 2009; 9: 84-9.
13. Muslu GK, Öztürk C. Tamamlayıcı ve alternative tedaviler ve çocuklarda kullanımı. *Turkish J Pediatr Dis* 2008; 51: 62-7.

Sorumlu Yazar: Serkan Kırık, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş, Türkiye  
E-posta: srknkrk@hotmail.com

## Yataklı serviste takip edilirken yoğun bakım ihtiyacı gelişen inme hastalarında kalp hastalıkları ve sigara içiminin rolü

*The role of cardiac diseases and smoking in stroke patients who developed need for intensive care during follow-up in inpatient*

Yeşim Güzey Aras<sup>1</sup>, Adil Can Güngen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>İstinye Üniversitesi Göğüs Hastalıkları kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 23.09.2017

Kabul Tarihi: 21.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipergisi.339692

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada iskemik inme tanısı ile nöroloji servisinde yatarak takip edilirken nörolojik durumda kötüleşme nedeni ile Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'ne nakledilen hastalardaki Atriyal Fibrilasyon (AF), Ekokardiyografi (EKO)'da tespit edilebilen en az bir kardiyak patoloji varlığı ve sigara içiminin YBÜ'ne gidiş üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde Nisan 2015 ile Nisan 2017 tarihleri arasında akut iskemik inme nedeniyle yatarak tedavi gören ve nörolojik durumda kötüleşme nedeni ile YBÜ'ne nakil edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, sigara içim öyküleri, sistemik ve nörolojik muayene bulguları, kraniyal alan görüntülemeleri (Kraniyal MRI), enfarkt lokalizasyonu, inme etiyojisine yönelik yapılan karotis-vertebral arter Doppler Ultrasonografi (Doppler USG) bulguları, EKG ve EKO bulguları kaydedildi. YBÜ'ne nakil edilen hastaların EKG, EKO bulguları ve sigara içim öyküleri incelendi. İstatistiksel analiz için veri analizinde SPSS statistics 21 kullanıldı.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Kayıtlı 612 inme hastasının 298'ü (%56,9) erkek, 264'ü (%43,1) kadın cinsiyette idi. Nörolojik durumda kötüleşme nedeni ile YBÜ'ne nakil edilen hasta sayısı 100 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması  $68,02 \pm 12,5$  iken, YBÜ'ne nakil edilenlerin yaş ortalaması  $69,54 \pm 12,1$  idi. YBÜ'sine nakledilmeyen hastaların 100(%16,3)'ünde EKO'da tespit edilebilen en az bir kardiyak patoloji varlığı ve AF varlığı saptandı. YBÜ'ne nakil edilenlerin ise 36(%36)'inde EKO'da tespit edilebilen en az bir kardiyak patoloji ve AF saptandı. YBÜ'ne nakil edilen hastalar ile edilmeyenler arasında AF varlığı ve kardiyak patoloji varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $p:0,01$ ,  $p:0,014$ ). YBÜ'ne nakil edilen hastalar ile edilmeyen hastalar arasında cinsiyet, TA, DM ve sigara kullanımı arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p:0,877$ ,  $p:0,423$ ,  $p:0,421$ ,  $p:0,278$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, iskemik inmeli hastalarda EKO'da tespit edilebilen kardiyak patolojilerin ve AF varlığının YBÜ'ne nakil için bir risk faktörü olduğunu ancak sigara içiminin risk faktörü olmadığını gösterdi. EKO ile tespit edilebilen kardiyak patolojilerin ve AF'nin yakın takip ve tedavisinin inme prognozu üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koyması bakımından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** EKO, AF, sigara, inme

## Abstract

**Aim:** This study is intended to evaluate effect on transferring to Intensive Care Unit (ICU) of smoking and presence of at least one of cardiac pathologies, which can be detected Echocardiography (ECHO), and of Atrial Fibrillation (AF) in patients who were transferred to the ICU due to deterioration in their neurological condition while they were under inpatient follow-up in neurology service with ischemic stroke diagnosis.

**Materials and Method:** The records of the patients who received inpatient treatment due to acute ischemic stroke and were transferred to the ICU for neurological deterioration were retrospectively studied. Smoking history, neurological examination, Cranial MRI, infarct localization, ECG and ECHO findings of the patients were recorded. ECG, ECO findings and smoking stories of the patients who were transferred to the ICU were examined.

**Findings:** Of 612 stroke patients registered, 298 (56.9%) were male and 264 (43.1%) were female. The number of patients transferred to ICU was 100 (16.3%) and the number of patients not transferred was 512 (83.7%). At least one ECHO-detectable cardiac pathology and AF was determined in 36 (36%) of the patients who were transferred to the ICU. There was a statistically significant relationship determined in terms of the presence of AF and cardiac pathology between the patients who were transferred to ICU and those who were not ( $p:0.01$ ,  $p:0.014$ , respectively).

**Conclusion:** Our study showed that presence of ECHO-detectable cardiac pathologies and AF in ischemic stroke patients were the risk factors for transferring to ICU. It is important to suggest that close follow-up and treatment of ECHO-detectable cardiac pathologies and AF are determinants for stroke prognosis.

**Keywords:** ECHO, AF, smoking; stroke

## Giriş

İnme, tüm dünyada ölüm nedeni olarak üçüncü sırada, sakat bırakarak özür lülük oluşturan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır. Acil nöroloji servislerine başvuran bütün vakaların %50'sini, kronik bakım servislerinde yatan vakaların %15'ini inme oluş- turmaktadır [1,2]. İnme sonrası mortalite, morbidite ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacını ön görmede yaş, ırk, lezyon alanı, yutma güçlüğü, aspirasyon pnömonisi, beslenme ve eşlik eden komorbid hastalıklar önemlidir [3,4]. Sigara içimi inmede kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir ve sigara içimi inme riskini yaklaşık 2 kat arttırır [5]. İnme etiyojisinde kardiyak hastalıklar önemli bir yer tutmaktadır. Sık görülen kardiyomiyopati risk faktörleri atrial fibrilasyon, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktı, mekanik protez kapak, dilate kardiyomiyopati, romatizmal mitral stenozdur. Kardiyak patolojilerde transtorasik ve transözefagial ekokardiyografi tanıda yardımcıdır. Kardiyomiyopati inmeli olgularda antikoagulan tedavi ile primer ve sekonder profilaksi inmelerin önlenmesinde

önem arz etmektedir [6]. Kardiyak patolojilerin inme riskini arttırdığı bilinse de YBÜ ihtiyacı konusunda yeterli ve ayrıntılı veri incelemesi yapılmamıştır. Bu çalışmamızda, EKO ile tespit edilen kardiyak patolojilerin, AF varlığının ve sigara içiminin YBÜ'ne gidiş üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Nöroloji servisinde Nisan 2015 ile Nisan 2017 tarihleri arasında akut iskemik inme nedeniyle yatırılarak tedavi gören hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, sistemik ve nörolojik muayene bulguları, sigara içim öyküleri, Kranyal MRI bulguları, enfarkt lokalizasyonu, inme etiyojisine yönelik yapılan karotis-vertebral arter Doppler USG bulguları, EKG ve EKO bulguları kaydedildi. İnme sınıflamasında TOAST sınıflaması kullanıldı ve hastalar etiyojik olarak alt gruplara ayrıldı. Nörolojik durumda kötüleşme nedeni ile YBÜ'ne nakil edilen hastalarda EKO ile tespit edilen kardiyak patolojiler, AF varlığı ve sigara içim öyküleri incelendi. EKO'da tespit edilebilen en az bir kardiyak

patoloji, AF varlığının ve sigara içim öyküsünün YBÜ'ne gidiş üzerine etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

EKO'da mekanik protez kalp kapağı ,mitral stenoz ve AF birlikteliği, sol atriyum veya atriyum apendiksinde trombus, taze miyokard infarktüsü (<4 hafta), sol ventrikülde trombus, dilate kardiyomiyopati, akinetik sol ventrikül segmenti, atriyal miksuma ve infektif endokarditten en az birinin varlığı kardiyak patoloji olarak kategorize edildi.

İnme sınıflandırmasında klinik ve etiyolojik analizin yapılabildiği TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflaması kullanıldı. Hastalar anamnez, özgeçmiş, muayene bulguları ve yapılan tetkikleri (kraniyal alan görüntülemesi, ekokardiyografi, karotis-vertebral arter Doppler USG gibi) sonucunda TOAST sınıflamasına göre etiyolojik alt gruplara ayrıldı. İskemik inme alt tipleri ise 1993 yılındaki TOAST sınıflamasına göre değerlendirildi ve büyük arter ateroskleroza (kortikal/serebellar), küçük arter ateroskleroza (laküner inme sağlanıyorsa), kardiyembolik, belirlenen diğer nedenler ve nedeni belirlenemeyenler olarak sınıflandırıldı [6].

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz için veri analizinde SPSS statistics 21 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Bağımsız iki grubun verilerinin karşılaştırmasında normal dağılıma uygunluk gösteriyorsa t testi, uymuyorsa mann-whitney u testi kullanıldı. Sayı olarak belirtilen veri grupların karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Kayıtlı 612 inme hastasının 298'ü (%56,9) erkek, 264'si (%43,1) kadın cinsiyette idi. YBÜ'ne nakil edilen hasta sayısı 100(%16,3) nakil edilmeyen hasta sayısı 512 (%83,7) idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 68,02±12,5 iken, YBÜ'ne nakil edilen yaş ortalaması 69,54±12,1 idi. Hastaların 218 (%35,6)'inde DM, 396 (%64,7)'sında HT tanıları mevcut idi. Hastaların 280 (%45,8)'inde sigara içim öyküsü mevcutken 332 (%54,2)'inde sigara içimi yoktu.. Hastaların 133(%43,5)'ünde karotis arter Doppler USG'de, 95 (%31,1)'inde vertebral arter Doppler USG'sinde aterosklerotik plaklar veya darlık saptandı. Kranial MRI'a göre lezyonların sınıflandırılmasında ön sistem enfaktı hastaların 384 (%62,5)'ünde saptandı ( Tablo 1).

**Tablo 1:** Hastaların demografik verileri, EKG, EKO, Doppler USG bulguları ve kraniyal alan görüntüleme bulguları

Hasta Sayısı		612 (%100)
Yaş		68,02±12,5
Cinsiyet	Erkek	%56,9 (n=298)
	Kadın	% 43,1 (n=264)
Sigara içim öyküsü	Var	%45,8 (n=280)
	Yok	% 54,2(n=332)
HT	Var	%%64,7 (n=396)
	Yok	%35,3 (n=216)
DM	Var	% 64,4(n=394)
	Yok	%35,6 (n=218)
EKO'da kardiyak patoloji varlığı	Var	% 21,9(n=134)
	Yok	% 78,1(n=478)
AF	Var	% 18,4(n=76)
	Yok	% 81,6(n=536)
Karotis Arter Doppler USG'de patolojik bulgu	Var	%56,5(n=356)
	Yok	% 43,5(n=266)
Vertebral Arter Doppler USG'de patolojik bulgu	Var	%69 (n=422)
	Yok	%31(n=190)
Kranial MRI bulgularına göre lezyonların sınıflandırılması	Laküner enfakt	%15,3(n=94)
	Ön sistem enfaktı	%62,5(n=384)
	Arka sistem enfaktı	%21,8(n=134)
TOAST sınıflaması	Büyük damar hast.	% 52,8(n=322)
	Kardiyembolik	%4,2(n=26)
	Küçük damar hast.	% 1,6(n=10)
	Diğer nedenler	% 40,7(n=250)
Etiyolojisi bilinmeyenler		%0,7(n=4)
YBÜ'e nakil	Var	%16,3(n=100)
	Yok	%83,7 (n=512)
TOPLAM		N=612

YBÜ nakil edilen hastaların 38 (%38)'inde sigara kullanım öyküsü mevcutken nakil edilmeyen hastaların 241 (%47,3)'inde sigara kullanımı vardı. İki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,278). EKO bulgularına göre YBÜ'ne nakil edilmeyen hastaların 100 (%16,3)'ünde kardiyak patoloji saptanırken YBÜ'ne nakil edilenlerin ise 36(%36)'sında EKO'da en az bir kardiyak patoloji bulgusu saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,014). Yine YBÜ'ne nakil edilen hastaların 24 (%24)'ünde AF varlığı saptanırken nakil edilmeyenlerde 52(%10)'sinde saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,01). Her iki grup arasında vertebral arter Doppler USG patolojileri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,0001). YBÜ'ne nakil edilen hastalar ile edilmeyenler arasında cinsiyet, TA, DM ve sigara kullanım öyküsü ile ilişki saptanmadı (sırasıyla p:0,877, p:0,423, p:0,421,) (Tablo 2).



**Tablo 2.** YBÜ nakil edilenler ile edilmeyenlerin demografik verileri

		Yoğun Bakım Ünitesine transfer edilenler	Yoğun Bakım Ünitesine transfer edilmeyenler	P
Yaş		69,54±12,1	67,98±12,5	P:0,420
Cinsiyet	Erkek(n=298) Kadın(n=264)	%58 (n=58) %42 (n=42)	%43,4 (n=222) % 56,6(n=290)	P=0,877
Sigara	Var (n=280) Yok(n=332)	% 38(n=38) % 62(n=62)	% 47,3(n=241) % 52,7(n=170)	P=0,450
HT	Var(n=396) Yok(n=216)	% 70(n=70) % 30(n=30)	% 63,7(n=326) % 36,3(n=186)	P=0,423
DM	Var (n=218) Yok(n=394)	% 30(n=30) % 70(n=70)	%36,7(n=188) % 63,3(n=324)	P=0,421
EKO'da kardiyak Patoloji	Var(n=134) Yok (n=536)	%36(n=36) %64 (n=64)	% 19,1(n=98) % 80,9(n=414)	P=0,014
AF	Var(n=76) Yok (n=536)	% 24(n=24) % 76(n=76)	% 10(n=52) %90(n=460)	P=0,01
Karotis Doppler USG	Normal(n=346) Anormal(N:266)	% 56(n=56) % 44(n=44)	% 56,6(n=290) % 43,3(n=222)	P=0,983
Vertebral Doppler USG	Normal(n=211) Anormal(N:96)	% 62(n=62) %38 (n=38)	%70,3 (n=360) % 29,7(n=152)	P:0,001
Kranial MR	Lakün (n=94) Ön Sistem Enfarktı(n:384) Arka Sistem Enfarktı(n:134)	%4 (n=4) %70 (n=70) %26(n=26)	% 17,5(n=90) % 61,5(n=314) %21(n=108)	
TOAST Sınıflaması	Büyük damar hast.(n=322) Kardiyoembolizm(n=26) Küçük damar hast.(n=10) Diğer nedenler(n=250) Etiyolojisi bilinmeyenler(n=4)	%50 (n=50) % 24(n=24) % 10(n=10) % 12(n=12) %4(n=4)	% 53(n=272) % 0,4(n=2) % 0(n=0) % 46,5(n=238) % 0(n=0)	
TOPLAM	N=612	N=100	N=512	

Hastaların 134 (%21,9)'ünde EKO'da en az bir kardiyak patoloji varken 478 (%78,1)'inde kardiyak patoloji saptanmadı. 134 hastanın 7(%5)'sinde metalik protez kalp kapağı, 23(%17,2)'ünde mitral stenoz AF birlikteliği, 2 (%1,5) sol atriyum yada atriyum apendiksinde trombus, 21(%15,6)'inde taze miyokard infarktüsü (<4 hafta), 4 (%3) sol ventrikülede trombus, 12 (%9) dilate kardiyomyopati, 62 (%46,4)'sinde akinetik sol ventrikül segmenti, 1 (%0,8)'inde atriyal miksoma, 2 (%1,5)'sinde infektif endokardit saptandı. Hastaların 76 (%18,4)'sında AF varlığı saptanırken 536 (%81,6) 'sında AF yoktu (Tablo 3).

**Tablo 3.** EKO bulguları

Hasta sayısı	134
Mekanik protez kalp kapağı	%5(N=7)
Mitral stenoz AF birlikteliği	%17,2(N=23)
Sol atriyum yada atriyum apendiksinde trombus	%1,5(N=2)
Taze miyokard infarktüsü	%15,6(N=21)
Sol ventrikülede trombus	%3(N=4)
Dilate kardiyomyopati	%9(N=12)
Akinetik sol ventrikül segmenti	%46,4(N=62)
Atriyal miksoma	%0,8(N=1)
Enfektif endokardit	%1,5(N=2)

## Tartışma

İnme, yeni tedavi yaklaşımları, ileri görüntüleme bulguları ve hasta bakımındaki gelişmelere rağmen dünyada major sağlık problemi olarak halen önemli bir yer almaktadır [7]. İskemik inme ile ilgili birçok çalışmada yaş ortalaması 60 ila 70 arasında iken, cinsiyet değerlendirilmesinde ise erkeklerin oranı kadınlara oranla fazla olarak saptanmıştır [8,9]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak yaş ortalaması 68,02±12,5, cinsiyet dağılımında erkeklerin oranı fazla idi. İnme etiyojisinde ırk ve ileri yaş, HT, DM, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, geçirilmiş inme, AF, B12 vitamini ve folik asit eksikliği, sigara ve alkol kullanım öyküsü en sık bildirilenleridir [10-12]. Bizim çalışmamızda da etiyojide en sık ileri yaş, HT, DM saptanmıştır. Sigara kullanımı, inme risk faktörlerine ilişkin çok değişkenli analizlerin tümünde iskemik inme riskini yaklaşık 2 katına çıkaran güçlü bir risk faktörü olarak saptanmıştır [13]. Bizim çalışmamızda sigara içmenin YBÜ'ne nakil üzerine etkisi saptanmamıştır. İnme

sonrası prognozla ilgili hasta ve yakınlarını aydınlatacak, takip ve tedavisinde klinisyene yol gösterici olabilecek erken prognostik belirteçlerle ilgili bir çok araştırma yapılmıştır. Bu belirteçlerden yaş, lezyon alanı ve büyüklüğü, nörolojik bulguların ciddiyeti ve DM'nin prognozu etkileyen en önemli göstergeler olduğunu bildiren veriler mevcuttur[14]. Bizim çalışmamızda ise ileri yaş ve ön sistem enfarktında YBÜ'ne nakil daha fazla gözlenirken DM'in YBÜ'ne nakil üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Kardiyak patolojilerin inme riskini arttırdığı bilirse de YBÜ'ne ihtiyaç konusunda yeterli ve ayrıntılı veri incelemesi yapılmamıştır. Yaş ile ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında, inme riski 20 kat artmaktadır [15]. Bizim çalışmamızda AF YBÜ'ne nakil edilen hastalarda daha fazla görülmüştür. Kardiyak patolojilerden dilate kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalıkları ( endokardit, prostetik kalp kapakları), inme etiolojisinde yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da bu kardiyak patolojiler literatürle uyumlu olarak saptanmıştır[16]. Bazı yayınlarda genç popülasyonda kriptojenik inmelerin %40'ını kardiyak kaynaklı embolilerin oluşturduğu bildirilmektedir [17]. Akut miyokard enfarktüsü inme etiolojisinde %15 oranında görülür. Bizim çalışmamızda %15,6 oranında saptanmıştır. Akinetik sol ventrikül segmenti kardiyomiyolitik inmelerin %10'undan sorumludur. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların yaklaşık %10'unda EKO'da tespit edilmiştir[18]. Bizim çalışmamızda AF varlığı ve EKO'da tespit edilebilen en az bir kardiyak patoloji bulgusu ile YBÜ ihtiyacı arasında anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca vertebral arter Doppler USG'deki aterosklerotik darlıklar ve tıkanma bulguları ile YBÜ'ne gidiş arasında da anlamlı ilişki saptandı. Bu Doppler bulgularının beyin sapı lezyonlarına neden olarak YBÜ'ne gidişi arttırdığı düşünülmektedir. Hemogram parametreleri, folik asit ve B12 vitamin düzeylerinin prognozda etken olduğunu bildiren veriler olmakla beraber bizim çalışmamızın en önemli limitasyonlarından bir tanesi metabolik değerlerin prognoz üzerine etkisinin değerlendirilmemesidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sigara kullanımının değerlendirmesinde sigara kullanım durumları hasta ve hasta yakınlarından alınan anamnezlere göre

değerlendirilmiştir. Hasta yakınlarının bilmemesi ve geçmiş dönemde kullanıp mevcut dönemde sigara kullanmayan hastalar sigara kullanmıyor olarak gruplandırılmıştır.

Çalışmamız, iskemik inmeli hastalarda EKO'da tespit edilebilen en az bir kardiyak patoloji varlığı ve AF varlığının YBÜ'ne gidiş için bir etken olduğunu ancak sigara içim öyküsünün YBÜ'ne gidiş üzerinde etkili olmadığını göstermiştir. Bu çalışma EKO'da tespit edilebilen en az bir kardiyak patoloji varlığının ve AF varlığının yakın takip ve tedavisinin inme insidansı dışında inme prognozu üzerinde de belirleyici olduğunu ortaya koyması bakımından önemlidir.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Ralph L. Patogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. Merritt's Neurology. Tenth Edition 2000; 35: 217-74
2. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles Of Neurology. Six Edition 1997; 34: 777-873
3. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency and recurrent stroke within the first year. Stroke 2003; 34: 122-6
4. WHO MONICA Project (Prepared by Stegmayer B, Asplund K, Kuulasmaa K et al.) Stroke Incidence and Mortality Correlated to Stroke Risk Factors in the WHO MONICA Project. An Ecological Study of 18 populations. Stroke 1997; 28:1367-74 .
5. Manolia TA, Kronmal RA., Burke GL, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the cardiovascular Health Study. Stroke 1996; 27: 1479-86
6. Uludüz D. Duman T. Kardiyak Hastalıklar ve İnme Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2014; 7: 1-9
7. Carolei A, Sacco S, De Santis F, Marini C. Epidemiology of stroke. Clin Experiment Hypertens 2002; 24: 479-83.
8. Laskowitz Daniel T, Kasner Scott E, Jeffrey S, Remmel Kerri S, Jauch Edward C. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) Study. Stroke 2009; 40: 77-85.



9. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege stroke registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 278-88.
10. Apelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after-everstroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003; 34: 122-6.
11. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, et al. European Registers of Stroke. Three-month stroke outcome: The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Neurology* 2011; 76: 159-65.
12. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002; 249: 888-95.
13. Aksoy D, İnanır A, Ayan M, Cevik B, Kurt S, Karaer Unaldı H. Akut iskemik inmede mortalite ve morbidite belirteçleri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 40-4.
14. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.
15. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:831-8
16. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583-633.
17. Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G. Cardiac investigation in patients with cerebrovascular disease. In: Ginsberg M, Bogousslavsky J, eds. *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Mass: Blackwell Science; 1998
18. <http://www.itfnoroloji.org/svh/iskemik.htm>

Sorumlu Yazar: Yeşim Güzey Aras, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Adnan Menderes Cad, Sağlık Sok, No: 195, Sakarya, Türkiye  
E-mail: [yesimguzeyaras@hotmail.com](mailto:yesimguzeyaras@hotmail.com)

## Nörofibromatozis tip 1 hastalarının radyolojik ve fenotopik değerlendirilmesi

### *Phenotypic and radiological evaluation of neurofibromatosis type 1 patients*

Olca Güngör<sup>1</sup>, Gülay Güngör<sup>2</sup>, Can Acıpayam<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup>Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup>Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş Tarihi: 24.04.2018

Kabul Tarihi: 17.07.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.417943

### Öz

**Amaç:** Çocukluk çağı nörofibromatozis tip 1 olgularımızın klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi

**Gereç ve Yöntem:** 2013-2016 yılları arasında Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda nörofibromatozis tanısı ile takip ve tedavileri yapılan hastaların klinik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma grubuna 21 çocuk dahil edildi. Bunlardan 11'i erkek ve 10'u kızdı. Yaş ortalaması 10.41±3.05 yıl saptandı. On dört (%28,6) olguda aile öyküsü mevcuttu. On bir (%52,3) hastada Lisch nodülü ve 7 (%33,3) hastada koltukaltı çillenmesi görüldü. Olguların 5 (%23,8)'inde nörofibrom vardı. Olguların hiçbirinde pleksiform nörofibrom saptanmadı. Dört (%19) hastada skolyoz görülmüştür. Olguların 6'sında (%28,5) öğrenme güçlüğü vardı.

**Sonuç:** Nörofibromatozis tip 1'in erken tanısı; ailelerin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve bu çocukların düzenli klinik takibi ile tedavi edilebilir komplikasyonları önlemek açısından çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, manyetik rezonans görüntüleme, nörofibromatozis tip 1

### Abstract

**Aim:** The aim of our study is to evaluate the clinical and radiological features of children with neurofibromatosis type 1.

**Material and Method:** The patients who were followed up and treated with neurofibromatosis type 1 in Department of Pediatric Neurology at Sutcu Imam University between the years of 2013-2016 were retrospectively evaluated clinically and radiologically.

**Results:** Twenty one children were included in this study. Of those, 11 were boys and 10 were girls. Fourteen cases (28.6%) had a family history. The mean age of the children was 10.41±3.05 years. Lisch nodules were observed in 11 patients, and axillary freckling in 7 patients. There were neurofibromas in 5 cases (23.8%). Plexiform neurofibromas were not detected in any of the cases. Scoliosis was seen in 4 patients (19%). Six of the cases (28.5%) had learning difficulties.

**Conclusion:** Early diagnosis of NF-1 is very important to inform families about the disease and prevent treatable complications with regular follow-up of these children.

**Keywords:** Child, magnetic resonance imaging, neurofibromatosis type 1

## Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1); deri, periferik ve santral sinir sistemi (SSS) yanında kemik endokrin, gastrointestinal sistem gibi birçok değişik sistemleri etkiler. Otozomal dominant geçişli olup görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilmektedir [1,2]. NF-1 geni 17. kromozomun 11p12 bölgesindedir, bu gen Nörofibromin olarak adlandırılan tümör supresör bir proteini kodlamaktadır [3]. NF-1 tanısı 1987'de National Institute of Health (NIH) tanımlanan tanı kriterlerinden; I) Puberte öncesi 5 mm, puberte sonrası 15mm'den büyük 6 veya daha fazla sütlü kahve lekesi, II) Koltukaltı veya kasık bölgesinde çillenme, III) İki nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom, IV) Optik yolak gliomu, V) Kemik lezyonu, VI) En az iki iris hamartomu (Lisch nodülü), VII) NF-1 tanısı konulmuş birinci derece akraba olup bu kriterlerden en az ikisinin bir arada olması ile konur [4]. En çok görülen ortak özellikler; sütlü kahverengi lekeler, Lisch nodülleri, nörofibromlar, koltukaltı ve kasık çillenmesi ve beyindeki hamartomatöz değişikliklerdir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), NF-1'li hastalarda oluşan lezyonların tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması ve radyasyon etkisinin olmamasından dolayı tercih edilen bir yöntemdir [5]. Erken dönemlerden itibaren NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde artmış fokal sinyal yoğunlukları gösterilmektedir [6].

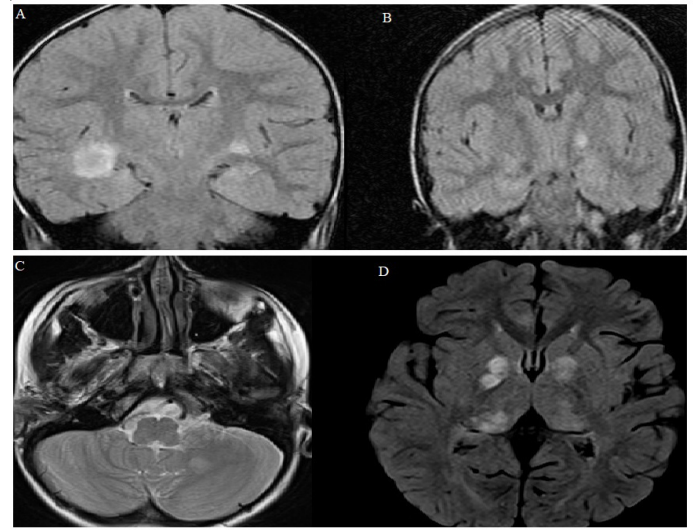
## Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından 2013-2018 tarihleri arasında başvuran ve NF-1 tanısı ile izlenen olgular değerlendirilmiştir. NF-1 tanısı NIH tarafında tanımlanan kriterlere göre konuldu [4]. Düzenli poliklinik kontrollerine gelmeyen ve dosyalardan klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan NF-1 tanılı 21 çocuk hastanın 11'i erkek, 10'u kızdı. Çocukların yaş ortalaması 10.41±3,05 (4-17) yıl olarak saptandı. En sık başvuru şikayeti vücutta kahverengi lekelerin olması idi. En sık saptanan bulgu deride sütlü kahve lekesi idi. Olguların dördünde (%19) anne baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Birinci derece akrabada NF-1 öyküsü varlığı 8 (%38) çocukta saptandı. Fizik ve nörolojik muayenede; 2 (%9,5) olguda kilonun <3p olduğu, 1 (%4,7) olguda kilonun >97p, 2 (%9,5) olgunun makrosefalik, 3 (%14,2) olgunun boy ölçümlerinin <3p olduğu saptandı. Cilt muayenesinde

hastaların hepsinde çapı 15 mm'den büyük çok sayıda (>6 adet) sütlü kahve lekesi mevcuttu. Aksiller çillenme 7 (%33,3) olguda, lisch nodülü 11 (%52,3) olguda saptandı. Nörofibrom, 5 (%23,8) hastada gözlenirken olguların hiçbirinde pleksiform nörofibrom mevcut değildi. Ortopedik sorunlar incelendiğinde 4 (%19) olguda skolyoz saptandı. Hastaların hiçbirinde böbrek tutulumu yoktu. Epilepsisi olan 2 (%9,5) hasta vardı. Nöbetler monoterapi ile kontrol altındaydı. Retrospektif değerlendirmede hastaların tamamında kranial MRG tetkiki mevcuttu. MRG bulgularında santral sinir sistemi hamartomatöz lezyonları olan 8 hastanın lezyon yerleşimleri öncelikle bilateral globus pallidus olmak üzere mezensefalon, talamus, pons, medulla oblongata, korpus kallozum, temporal lob ve serebellum gibi bölgelerde yaygın ve çok sayıda izlenmiştir. Lezyonlar genellikle bilateral izlenmiştir (Resim 1). On beş hastaya EKO yapılmış ve normal olarak değerlendirilmiştir. Altı (%28,5) çocukta öğrenme güçlüğü, 1 (%4,7) çocukta dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve 5 (%23,8) çocukta zeka geriliği mevcuttu.



Resim 1. Nörofibromatozisli olgularımızın beyin MR görüntüleri

## Tartışma

Çalışmamızda 21 NF-1 olgusunun klinik ve kranial MRG özellikleri değerlendirildi. Olgularımızın en sık başvuru şikayeti sütlü kahve lekesi olup bu lekeler genellikle yenidoğan döneminde saptanmaktadır. Sayı ve büyüklüklerinin yaşla birlikte artması tipik özellikleridir [5,7]. Görülen ikinci bulgu, genellikle deri kıvrım yerlerinde oluşan çillenmedir. [8A]. Yedi çocukta aksiller çillenme gözlemlendi. Olgularımızın 8'inde anne baba veya kardeşinde NF-1 tanısı mevcuttu. Yapılan çalışmalarda

%39-%54 arasında değişen oranlarda pozitif aile öyküsü saptanmıştır [6,9]. Kutanöz ve subkutanöz nörofibromlar NF-1 in önemli bir bulgusu olup aralıklı, yumuşak veya sert kabarcıklar şeklindedir. Herhangi bir zamanda ve herhangi bir yerde ortaya çıkabilir [1,7,8,10]. Çalışmamızda 5 olguda subkutan nörofibrom tespit edildi. Anjiomlar küçük yaşta görülebilen lezyonlardır. Bizim olgularımızda anjiom izlenmedi, bu durum vaka sayımızın az olmasına bağlı olabilir [1]. Lish nodülleri genellikle 6 yaş civarında görülmeye başlar. Beş yaşında %22, 20 yaş ve üzerinde %96 oranında görüldüğünü bildirmiştir [11]. Çalışmaya alınan 21 NF-1 olgumuzun %52,3'ünde Lisch nodülü görüldü. Literatürde nörofibromatozisli hastalarda yaklaşık %10-40 olarak bildirilen skolyoz, genellikle 6 yaşından sonra görülür. Lopez Pison ve ark.[12] yaptığı çalışmada skolyozu %19 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olgularımızın 4'ünde (%19,4) skolyoz saptandı. Makrosefali NF-1'li vakalarda sık görülen bir bulgudur [8]. NF-1'li olgularda makrosefali sıklığı %40 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda makrosefali %9,5 oranında saptandı. Hastaların muayenelerinin düzenli yapılması, makrosefalinin tespit edilmesi bakımından çok önemlidir. Nörofibromatozis hastalarında nöbet sıklığı %6-10 olarak bildirilmektedir [1,5,6]. Yapılan bir çalışmada nöbetlerin %85'inin parsiyel, %15'inin jeneralize olduğu saptanmıştır [13]. Çalışma grubumuzdaki olgulardan 2'sinde epilepsi olup, ilaç tedavisi ile kontrol altındaydı. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının %50'sinde öğrenme güçlüğü görülür. Ancak hastaların %10'dan azında mental retardasyon gelişir. Ayrıca dil problemleri, dikkat ve organizasyon eksikliği, psikososyal problemler normal popülasyona göre daha sıktır. Çalışmamızda 6 olguda öğrenme güçlüğü vardı. Kardiyak anomalisi bildirilen pek çok NF-1 olgusu olmasına rağmen bu konuda çalışma sayısı sınırlıdır ve %2,3-%2,7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir [14]. Olgularımızın 15'ine EKO yapılmış olup hiçbirinde kardiyak anomali saptanmadı. Kardiyak tarama, daha çok hastaya yapılabileseydi kardiyak anomali saptama oranında artış olabileceğini düşünüyoruz. NF-1'de nöroradyolojik görüntüleme, hastalığın yaygınlığını tespit etmek, eşlik eden patolojileri saptamak ve komplikasyonların gelişmesini takip etmek için gerekli görülmektedir. Bu nedenle yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan MRG tetkiki tercih edilmektedir [5,15]. NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde %43-93 arasında değişen oranda

hipertansiyon odakları görülmekte olup [15-17], bu bulgu bazı araştırmacılara göre patognomonik kabul edilmektedir [5,15]. Erken dönemlerden itibaren NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde artmış fokal sinyal yoğunlukları gösterilmektedir [5,18,]. Bu sınırları belirgin hipertansiyon lezyonları literatürde "NF-1 bright objects (NBO)": NF-1 parlak objeler, "unidentified bright objects (UBO)": bilinmeyen parlak objeler olarak isimlendirilmektedir [5,15,17,19]. Hamartom olduğu kabul edilen bu lezyonların çoğu puberte dönemine kadar kaybolur [20]. Hastalarımızın MRG'lerinde, erken dönemlerden itibaren bilindiği gibi en sık bazal ganglionlarda, beyin sapı ve serebellumda yer alan lezyonlar bulunmaktaydı [21]. Bilateral globus pallidus tutulumu önceki yayınlarda da olduğu gibi en sık tutulum şekliydi [5]. Çalışmamızda da bazal ganglion tutulumu daha sık saptandı. Bir grup araştırmacı da malignite riskini değerlendirebilmek için her MRG'de kontrast madde verilmesini savunmaktadır [21]. Ayrıca hastalarda ani gelişen nörolojik defistlerde, kontrol beyin MR çekilmesi önerilir.

Sonuç olarak nörofibromatozis toplumda en sık görülen nörokanjanöz hastalıktır. Bu olguların ailelerinin hastalık konusunda bilgilendirilmesi, genetik danışma verilmesi ve bu çocukların klinik takiplerinin farklı dal uzmanlarından meydana gelen bir ekip tarafından düzenli olarak yapılması hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında önemlidir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Kaynaklar

1. Carman K.B, Yazar C, Ekici A, et al. Nörofibromatozis tip 1: 49 olgunun değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Med J 2017; 57: 157-60.
2. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. J Pediatr Genet 2016; 5: 98-104.
3. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. Dev Period Med 2014; 18: 297-306.
4. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.
5. Saltık S, Dönmezer B, Yüksel E, Çakı S, Ergüven M. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında klinik ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme özellikleri. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 94- 101.

6. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998; 78: 408–12.
7. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait macules and neurofibromatosis type 1: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2016; 60: 24–9.
8. Köse G, Özyayın E, Hasançebi B, Güven A. Neurofibromatosis type-1: clinical evaluation of 44 patients. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008; 17: 89–95.
9. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: a cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol* 2003; 139: 187–91.
10. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13: 834–43.
11. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiase A. An update on the ophthalmologic features in the phakomatoses. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 3043026.
12. López-Pisón J, Cuadrado-Martín M, Boldova-Aguar MC, Muñoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL. Neurofibromatosis in children. Our experience. *Rev Neurol* 2003; 37: 820–5.
13. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003; 18: 338–42.
14. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J* 2002; 143: 883–8.
15. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, et al. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential ? *Pediatrics* 1999; 104: 49.
16. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, et al. Use of unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000; 54: 1646- 51.
17. Aoki SA, Barkovich AJ, Nishimura K. Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology* 1989; 172: 527- 34.
18. Goldstein SM, Curless RG, Donovan Post MJ, et al. A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. *Arch Neurol* 1989; 46: 1222- 4.
19. Balestri P, Calistri L, Vivarelli R, et al. Central nervous system imaging in reevaluation of patients with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst* 1993; 9: 448- 51.
20. Özmen M. Nörokütan hastalıklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric İstanbul: Nobel*, 2002: 1368-72.
21. Rodrigues AC, Ferraz-Filho JR, Torres US, et al. Is magnetic resonance spectroscopy capable of detecting metabolic abnormalities in neurofibromatosis type 1 that are not revealed in brain parenchyma of normal appearance? *Pediatr Neurol* 2015; 52: 314-9.

Sorumlu Yazar: Olcay Güngör, Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye  
E-mail: drgulaygungor@gmail.com Tel: +90 344 285 48 00 (Dahili:70 86)



## Endosonografi yapılan üst gastrointestinal intramural-submukozal lezyonların cerrahi ve iğne aspirasyon biyopsi verilerinin patolojik sonuçlar ile analizi: 6 yıllık değerlendirme

*Analysis of endosonographed upper gastrointestinal intramural-submucosal lesions with surgical and needle aspiration biopsy data by pathological results: 6 year assessment*

Memduh Şahin<sup>1</sup>, Mehmet Cindoruk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.10.2017

Kabul Tarihi: 07.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdersisi.347619

### Öz

**Amaç:** Subepitelyal lezyonlar gastrointestinal sistemin tüm katmanlarından gelişebilmekte olup bu lezyonların tanısında endosonografi, lezyonun boyutu, sınırı, ekosu ile lenf nodu yakınlığının tespitinde gerekli olan tanısal bir yöntemdir. Çalışmamızda endosonografi (EUS) ile elde edilen görüntülemelerin, bu vakaların patolojik analizleri eşliğinde değerlendirilmesini ve patolojik sonuçlarla uyumunu incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda retrospektif olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü'nde 2005-2011 yılları arasında EUS ile tespit edilen 36 adet üst gastrointestinal intramural-submukozal kitle lezyonu incelenmiştir. Patolojik değerlendirme yapılan vakaların ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve/veya cerrahi teknikler ile alınan patolojik verileri de derlenmiştir.

**Bulgular:** Otuz-altı adet submukozal kitle lezyonunun 12'sine (%33,3) İİAB ile, 13'üne (%36,1) cerrahi işlem ile patolojik tanı konulmuştur. Vakaların 22'si (%61,1) mide, 5'i (%13,9) duodenum, 9'u (%25) özofagus orijinli idi. Tüm EUS değerlendirmelerinde stromal ya da gastrointestinal stromal tümör (GIST) düşünülmüş olup 14 (%38,8) vakada bu sonuç patolojik olarak doğrulanmıştır. İİAB yapılan 2 vakada stromal tümör tanısı kesin, 2 vakada şüpheli olarak konulmuştur.

**Sonuç:** EUS üst gastrointestinal sistem intramural-submukozal kitle incelemesinde değerli bir yöntem olup İİAB'nin bu yöntemle eklenmesi tanısal doğruluk açısından yüksek nitelikte destekleyici olarak rol oynamaktadır. Ülkemizde EUS ile saptanan submukozal kitle lezyonlarının en sık yerleşimi gastrik lokalizasyondadır ve bu bulgu uluslararası literatür verileri ile uyumludur

**Anahtar Kelimeler:** Endosonografi, submukoza, ince iğne aspirasyon biyopsisi



## Abstract

**Aim:** Subepithelial lesions can be composed of all layers of the gastrointestinal tract and endosonography is a diagnostic method that is necessary for diagnosis in determining the size limit echo structure and lymph node proximity in these lesions. In our study, we aimed to evaluate the images obtained by EUS in the context of pathological analyzes obtained later and to evaluate the compliance status.

**Material and Method:** In our study, 36 upper gastrointestinal submucosal mass lesions detected by EUS between 2005 and 2011 in Gazi University Fac of Med Gastroenterology Department were examined retrospectively. To some of these lesions included fine needle aspiration biopsies and surgery material pathological data.

**Results:** Twelve (33.3%) of 36 submucosal mass lesions detected by endosonography were diagnosed histopathologically by fine needle aspiration biopsy (FNA) and 13 (36.1) were diagnosed by surgery. 22 (61.1%) of the cases were stomach, 5 (13.9%) were duodenum and 9 (25%) were of esophagus origin. Stromal or GIST tumors were considered in 36 EUS evaluations and 14 (38.8%) were pathologically confirmed. The stromal tumor was confirmed in 2 cases with FNA. The diagnosis of stromal tumors in 2 cases with FNA was predicted as suspicious.

**Conclusion:** Endosonography is a valuable method in the evaluation of upper gastrointestinal system submucosal mass and the addition of fine needle aspiration biopsies to this method plays a supporting role in diagnostic quality in terms of high quality. In our country, endosonographic dominant gastric upper gastrointestinal organ location of submucosal mass lesions is consistent with international literature data.

**Keywords:** Endonography, submucosa, fine needle aspiration

## Giriş

Rutin endoskopi ile tespit edilen intramural-subepitelyal lezyonların prevalansı retrospektif bir çalışmada özofagogastrodeudenoskopilerin %0,36'da tespit edilmiştir [1]. Subepitelyal lezyonlar gastrointestinal sistemin tüm dokusal katmanlarından oluşabilir [2]. Bu lezyonlar en sık midede bulunmasına rağmen özofagusta ve duodenumda da sık olarak görülmektedir [3]. Subepitelyal lezyonların çoğunluğu benign olup vakaların sadece %15'i malign patoloji ile uyumludur [4]. Subepitelyal lezyonların ayırıcı tanısında gastrointestinal stromal tümörler (GIST), leiomyoma, lipoma, pankreatik rest, duplikasyon kistleri, karsinoid tümörler, varisler, lenfoma, metastazlar ve ektramural lezyonlar yer almaktadır. Endoskopik ultrasonografi (EUS) lezyonun boyut, sınır, eko yapısının, lenf nodu ile yakınlığının belirlenmesinde ve lezyonun katman bölgesi tespitinde tanı için gerekli olan diagnostik metotlardan birisidir [5].

EUS'un subepitelyal lezyonlarının malign ve benign ayrımı konusundaki sensitivitesi %64 ve spesifitesi %80 olarak bildirilmiştir [6]. EUS'ye ek olarak, şüpheli vakalara ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması, midede yer alan subepitelyal lezyonların tanısında %80-%91 arasında tanısız doğruluk sağlamaktadır [7-9].

Çalışmamızda EUS ile elde edilen görüntülemelerin, bu vakaların patolojik analizleri eşliğinde değerlendirilmesini ve patolojik sonuçlarla uyumunu incelemeyi amaçladık.

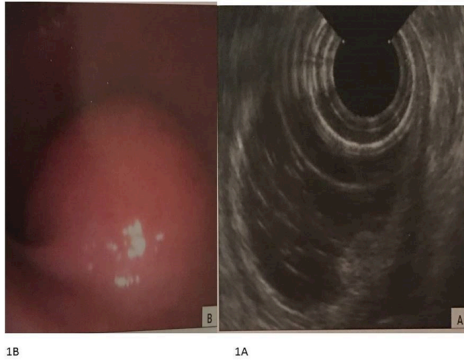
## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda retrospektif olarak Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümünde 2005-2011 yılları arasında EUS ile tespit edilen 36 adet intramural-submukozal kitle lezyonu ile ilgili veriler incelenmiştir. Patolojik değerlendirme yapılan vakaların ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve/veya cerrahi teknikler ile alınan patolojik verileri de derlenmiştir. Lezyonların EUS ile değerlendirilmesinde lineer 3.8 mm'lik tek çalışma kanallı Echoendoskopi (Pentax, Montwale, NJ, USA) kullanılmıştır. Majör damarsal oluşumların ve kollaterallerin tespitinde Doppler Ultrasonografi fonksiyonu kullanılmıştır. Tüm hastalara işlem öncesi sedasyon sağlamak amacı ile hafif derecede sedasyon uygulanmıştır. İşlem sırasında aspire edilen preparatların patolojik değerlendirmelerinde Quick MGG (Bio-Optica, Milan, Italy) malzemesi ile boyama yapılmıştır.

## Sonuçlar

Vakaların 11'i (%30,5) kadın, 25'i (%69,4) erkekti.

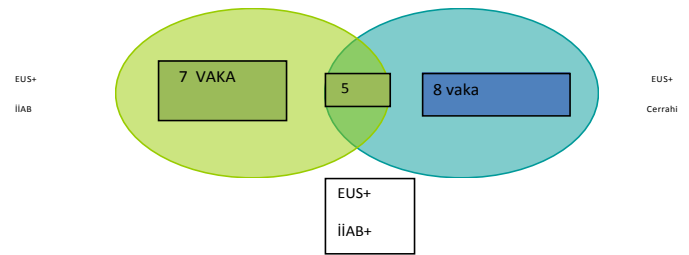
Ortalama yaş  $55 \pm 15$  (33-82 yıl) idi. EUS uygulanan hastaların sadece 2'si 40 yaş altındadır. Bu nedenle sonuçlarımız genç hasta popülasyonuna yönelik veriler içermemektedir. Bu vakaların 12'sine (%33,3) İİAB ile, 15'ine (41,6) cerrahi yöntemle patolojik tanı konulmuştu. Vakaların 22'si (%61,1) mide, 5'i (%13,9) duodenum, 9'u (%25) özofagus orijinliydi. Beş vaka (%13,9) dışında, tüm lezyonların organ tabaka kökeni tespit edilmişti. Sadece 4 vakada (%11,1) lezyon mukozal, geri kalanında submukozal (%75) orjinliydi. Resim 1'de EUS ile değerlendirilen submukozal stromal lezyonun görüntüsü ve aynı görüntünün konvansiyonel endoskopi ile olan görünümü gösterilmiştir.



**Resim 1.** 1A. Mide duvarı ile ilişkili lümeneye protrüze olan polip tarzındaki lezyonun endosonografik görüntüsü, 1B: Mide küçük kurvatur tarafında lümeneye çıkıntı yapan lezyonun konvansiyonel endoskopik görüntüsü  
Otuz-altı vakanın EUS değerlendirmesinde stromal ya

da GIST tümör düşünülmüş olup 14'ünde (%38,8) bu sonuç patolojik olarak doğrulanmıştır. Kitle çap ölçümü yapılabilen 29 (%80,6) vakada lezyonun en uzun çap ortalaması  $34,7 \pm 15,9$  mm olarak ölçülmüştür. EUS ile tespit edilen lezyonların boyut, doku katmanı ve organ yerleşimleri ile histopatolojik sonuç ve EUS ile elde edilen görüntüleme sonuçları Tablo 1, 2, 3'te gösterilmiştir.

İİAB yapılan 2 vakada kesin, 2 vakada şüpheli stromal tümör tanısı konulmuştur. İİAB yapıp sitolojik açıdan normal olarak değerlendirilen 2 vakada daha sonra cerrahi rezeksiyon yapılmış olup GIST tespit edilmiştir. İİAB yapılan 1 vakada sonradan patolojik olarak aktinomiçes enfeksiyon tanısı konulmuştur. Geriye kalan 4 vaka nondiagnostik olarak takip edilmiştir. EUS olarak stromal tümör düşünülen on-üç (%36,1) vakada değerlendirme patolojik olarak doğrulanmıştır. EUS ile incelenen vakaların biyopsi örnekleme yöntemleri ve alınan biyopsi sayıları şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** EUS ile incelenen vakaların biyopsi örnekleme yöntemleri ve alınan biyopsi sayıları

**Tablo 1.** EUS ile tespit edilen özofajial lezyonların boyut, doku katmanı ile histopatolojik sonuç ve EUS ile elde edilen görüntüleme sonuçları

Vaka	İİAB	Cerrahi	Yerleşim (Özofagus)	Doku tabaka	Lezyon boyutu	EUS ön tanı	Histo-patolojik tanı
1	-	+	Torakal	mp	Ölçülemedi	Stromal tümör	Leimyoma
2	-	-	Torakal	Ayırt edilemedi	1.7 cm	Leimyoma	-
3	-	-	Torakal	mp	1 cm	Leimyoma	-
4	-	+	Ayırt edilemedi	Ayırt edilemedi	4.7 cm	Stromal tümör	Stromal Tümör
5	+	-	Abdominal özofagus	Submukoza	4 cm	GIST	Aktinomiçes
6	+	-	Abdominal özofagus	Submukoza	Ölçülemedi	GIST	Non diagnostik histopatoloji
7	-	-	Abdominal özofagus	Submukoza	3 cm	GIST	-
8	-	-	Abdominal özofagus	Submukoza	Ölçülemedi	Lipoma	-
9	-	-	Torakal	Ayırt edilemedi	2.2 cm	Stromal tümör	-

Mp: Muskularis propria GIST: Gastrointestinal stromal tümö, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, EUS: Endosonografi

**Tablo 2.** EUS ile tespit edilen gastrik lezyonların boyut, doku katmanı ile histopatolojik sonuç ve EUS ile elde edilen görüntüleme sonuçları

Vaka	İİAB	Cerrahi	Yerleşim Mide	Doku Tabaka	Lezyon Boyutu	EUS ön tanı	Histo-patolojik tanı
1	-	-	Fundus Korpus	mp	4 cm	Stromal tümör	-
2	+	-	Korpus	Ayırt edilemedi	4 cm	Stromal tümör	Normal patoloji
3	-	-	Korpus	Muskularis mukoza	5 cm	Stromal tümör	-
4	-	+	Korpus	Mukoza	Net ölçülemedi	Karsinoid	Karsinoid
5	-	-	Fundus	mp	1.9 cm	Leimyoma	-
6	+	+	Korpus	mp	4 cm	Stromal tümör	Stromal Tümör
7	-	-	Antrum	Muskularis mukoza	0.5 cm	Submukozal lezyon	-
8	-	-	Korpus	mp	4.5 cm	Stromal tümör	-
9	+	+	Fundus korpus	Ayırt edilemedi	Ölçülemedi	Stromal tümör	GIST
10	-	+	Korpus	Submukoza	5.6 cm	Stromal tümör	GIST
11	-	-	Antrum	mp	2.2	Stromal tümör	-
12	+	+	Korpus	sm	7 cm	GIST	GIST
13	-	+	Korpus-	mp	3.1cm	GIST	GIST
14	-	+	Korpus-Antrum	mp	6cm	GIST	GIST
15	-	+	Fundus-korpus	mp	5.7cm	GIST	GIST
16	-	-	Fundus	submukoza	2.8cm	GIST	-
17	-	-	Korpus	Ayırt edilemedi	4.5cm	GIST	-
18	-	+	Korpus	Submukoza	3.5 cm	GIST	GIST
19	-	-	Korpus	Seroza dışı	1.9 cm	Leimyom	
20	+	-	Korpus	mp	2.7 cm	GIST/Leimyom	Patoloji yeterli değil
21	+	-	korpus	Muskularis mukoza	Ölçüm yapılmadı	GIST	Patoloji yeterli değil
22	+	-	Korpus	mp	4.7	GIST	GIST

Mp: Muskularis propria GIST: Gastrointestinal stromal tümör

**Tablo 3:** EUS ile tespit edilen duodenal lezyonların boyut, doku katmanı ile histopatolojik sonuç ve EUS ile elde edilen görüntüleme sonuçları

	İİAB	Cerrahi	Doku Tabaka	Lezyon Boyutu	EUS ön tanı	Histopatolojik tanı
1	+	+	Submukoza	4 cm	GIST	Gangliositoma
2	-	-	mp	1.5 cm	GIST	GIST
3	-	-	Submukoza	2 cm	GIST	-
4	+	-	mp	Ölçülmedi	GIST	GIST
5	+	+	Submukoza	2 cm	GIST	Normal biopsi

Mp: Muskularis propria GIST: Gastrointestinal stromal tümör

## Tartışma

Çalışmamızda bir gastroenteroloji kliniğinde 6 yıllık bir sürede EUS ile değerlendirilen intramural-submukozal olduğu düşünülen özofajial, gastrik ve duodenal lezyonlar değerlendirilmiştir. Submukozal olan lezyonlar EUS aracılığı ile en sık midede tespit edilmiş olup, bu organda en sık GIST tanısı konulmuştur. Hastaların tanısı genellikle cerrahi ve/veya İİAB ile patolojik olarak desteklenmiştir. EUS vakalarımızda aynı zamanda patolojik olarak karsinoid, gangliositik tümör ve aktinomiçes enfeksiyonu gibi tanılarla karşılaşılmıştır. Sonuçlarımız genç

hasta popülasyonuna yönelik veriler içermemektedir. Çalışmamızda İİAB uygulanan kitlelerin tamamı 3 cm'den büyük çapa sahiptir. Lezyonların çoğunluğu muskularis propria yerleşimli idi.

Ülkemizde üst gastrointestinal submukozal lezyonların EUS ile incelendiği geniş bir seri ile yapılan bir çalışmada, vakalardaki lezyonların çoğunluğu dışarıdan bası ya da vasküler yapı olarak değerlendirilmiştir [10]. Bu çalışmada intraluminal ve ekstraluminal bası yapan lezyonlar incelenmiş olup, intramural olarak 15 vaka özofagusta 8 vaka ise gastrik bölgede bulunmuştur. Aynı çalışmada patolojik tanı olarak

özofagusta en sık leiomyoma, midede ise en sık GIST tanısı konulmuştur [10] Çalışmamızda ise örneklemeler sıklıkla gastrik bölgeden alınmış olup, GIST tanısı en sık konulan patolojik inceleme sonucudur. Özofagial yerleşimde ise en sık tanı stromal tümör idi. Çalışmamızda 1 vakada gastrik karsinoid bulunurken, diğer malign patolojilere endosonografik biyopsi sonuçlarında rastlanılmamıştır.

Chaves ve ark.'nın [11] yaptığı çalışmada EUS ile en sık tespit edilen patolojik tanı GIST olarak bulunmuştur. Bu çalışmada intramural lezyonlar en sık olarak muskularis propria katmanında görülmüştür. Boyutsal olarak 3 cm üzerindeki lezyonlarda bu yöntemle daha yüksek oranda tanısal doğruluk sağlanmıştır [11]. GIST olarak düşünülen 4 hastada daha sonra cerrahi rezeksiyon yapılmış olup tüm hastalarda patolojik tanı GIST ile uyumlu olarak tespit edilmiştir [11]. Çalışmamızın veri değerlendirmelerinde de benzer olarak en sık tespit edilen kitle görünümleri muskularis propria katmanında bulunmuştur. Yine benzer olarak biyopsi uygulanan vakaların çoğunluğunun çapı 3 cm üzerinde tespit edilmiştir.

EUS ile elde edilen sonuçlar ile cerrahi sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışmada, 23 hastanın sadece EUS ile olan verilerinin tanısal doğruluk oranı %77 olarak belirtilirken, İİAB yapıldıktan sonra immuno-histokimyasal incelemeler sonucunda tanısal doğruluk oranı %91 olarak bildirilmiştir [7]. Çalışmamızda ise EUS ile GIST tanısı düşünülen vakalardan sadece yaklaşık yarısına histopatolojik olarak GIST tanısı konulmuştur.

Dias De Castro ve ark.'nın [12] yaptığı çalışmada EUS ile elde edilen görüntülemeler ile en sık olarak GIST ön tanısı konulmuştur. Daha az sıklıkla rastlanan görüntüleme tanıları lipom ve leiomyoma olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 64 (%20) hastada patolojik tanı için cerrahi ve İİAB uygulanmıştır. Patolojik tanılar arasında 26 vakada GIST, 6 vakada leiomyoma, 1 vakada brunner bezi adenoması ve 4 vakada fibroid polip tespit edilmiştir. Geri kalan vakalarda histopatolojik olarak tanısal sonuç sağlanamamıştır (%66). Çalışmamızda 36 vakanın 16'sında (11 tanesi İİAB ve 5 tanesi cerrahi yöntemle) histopatolojik tanı sağlanırken, geri kalan vakalarda sadece EUS izlemi ile değerlendirme

ve takip yapılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bazıları retrospektif dosya tarama çalışması olması ve vaka sayısının az olmasıdır. Bununla birlikte verilerimiz Türkiye bölgesinde kısıtlı olan EUS veri analizleri açısından yol gösterici ve ileri çalışmaların planlanması için önemli bilgiler içermektedir. Çalışmamızdaki tüm EUS incelemelerinin aynı gastroenteroloji uzmanı tarafından yapılmış olması, operatörden kaynaklanan veri analiz hatalarını minimale indirmiştir. Patolojik tanılar arasında aktinomiçes enfeksiyonunun bulunması, EUS tanıları açısından son derece nadir bir vaka tanısı olarak yer almıştır.

Sonuç olarak; EUS üst gastrointestinal submukozal lezyon tanısında önemli bir rol oynamakta olup, bu incelemenin histopatolojik veriler ile desteklenmesi tanı oranını azımsanmayacak derecede arttırmaktadır. Üst gastrointestinal sisteme yönelik olarak yapılan endosonografik intramural-submukozal lezyonlarının değerlendirmesinde literatüre uygun olarak ülkemizde de en sık yerleşim organı mide bölgesi olarak tespit edilmiştir. Ayrıca GIST tanısı midede EUS ile en sık konulan patolojik tanıdır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. Surg Endosc 1991; 5: 20-3.
2. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. Gastrointest Endosc 2005; 62: 202-8.
3. Menon L, Buscaglia JM. Endoscopic approach to subepithelial lesions. Therap Adv Gastroenterol 2014; 7: 123-30.
4. Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. Endoscopy 2005; 37: 635-45.
5. Karaca C, Turner BG, Cizginer S, Forcione D, Brugge W. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. Gastrointest Endosc 2010; 71: 722-7.

6. Rösch T, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 856-62.
7. Ando N, Goto H, Niwa Y et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37-43.
8. Fu K, Eloubeidi MA, Jhala NC, Jhala D, Chhieng DC, Eltoun IE. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy--a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 294-301.
9. Onsaing LG, Kiss K, Loft A, Jensen LI, Hansen MB. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3301-10.
10. Oztas E, Oguz D, Kurt M, et al. Endosonographic evaluation of patients with suspected extraluminal compression or subepithelial lesions during upper gastrointestinal endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 586-92.
11. Chaves DM, Meine GC, Moura DT, et al. Endoscopic ultrasound in the evaluation of upper subepithelial lesions. *Arq Gastroenterol* 2015; 52: 186-9.
12. Dias de Castro F, Magalhães J, Monteiro S, Leite S, Cotter J. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnostic Assessment of Subepithelial Lesions of the Upper Gastrointestinal Tract. *GE Port J Gastroenterol* 2016; 23: 287-92.

Sorumlu Yazar: Memduh Şahin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371, Şişli, İstanbul, Türkiye  
E-mail: memduhsahin@gazi.edu.tr



## The effect of the surgical method on the number of dissected lymph nodes in colorectal cancer surgery

*Cerrahi yöntemin kolorektal kanser cerrahisinde diseke edilen lenf nodu özellikleri üzerine etkisi*

Serden Ay

KTO Karatay University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Konya, Turkey

Received: 17.05.2018

Accepted: 27.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.424332

### Abstract

**Aim:** By the dissemination of laparoscopic colorectal surgery there are many studies comparing the laparoscopic and open surgery. One of the parameters that are compared is the dissected lymph node number. The guidelines offer that there should be a minimum number of 12 lymph nodes for the staging of colorectal cancer. It is reported that only 48% of the resections achieve this number. In this study aims to compare the number of lymph nodes resected in laparoscopic and open colorectal cancer surgery.

**Material and Method:** The files of the patients who had colorectal surgery in our clinic in between January 2011 and January 2013 were retrospectively evaluated. The patients were divided into two groups as laparoscopic and open surgery groups. Patients' age, gender, preoperative diagnosis, tumor stage, surgical method, resected lymph node number and positivity of lymphatic metastasis were recorded. The groups were compared according to lymph node features.

**Results:** There were 55 patients with colorectal surgery [17(31%) laparoscopic and 38(69%) open surgery]. The mean age of the patients was 63.9±12.9, the groups were similar in terms of age, gender and the tumor stage. The mean dissected lymph node number was 17.2±4.8 for laparoscopy group and 18.7±5.2 for open surgery group. This difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). There is no difference in between the groups in terms of metastatic lymph node numbers.

**Conclusion:** Laparoscopic surgery is as effective as open surgery in term of harvested lymph nodes. For the reliable tumor staging the surgeon and the pathologist should work together.

**Keywords:** Laparoscopic surgery, lymph node, colorectal surgery



## Öz

**Amaç:** Laparoskopik kolorektal cerrahinin artmasıyla birlikte laparoskopik ve açık cerrahiyi karşılaştıran bir çok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Karşılaştırma parametrelerinden bir tanesinde yeterli sayıda lenf nodunun çıkartılıp çıkartılmadığıdır. Yerinde bir kolorektal kanser evrelemesi için kılavuzların tavsiyesi 12'den aşağı lenf nodu çıkartılmaması gerektiği yönündedir. Literatürde kolorektal rezeksiyonların yalnızca %48'inde bu sayıya ulaşıldığı bildirilmiştir. Biz çalışmamızda laparoskopik kolorektal cerrahi ile açık cerrahinin lenf nodu diseksiyonu sayısı ve özellikleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz genel cerrahi kliniğinde Ocak 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında kolorektal kanser cerrahisi uygulanan hastalara ait dosyalar retrospektif olarak tarandı. Hastalar açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi uygulananlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cins, ameliyat öncesi tanıları, tümör evreleri, yapılan ameliyatın şekli, çıkarılan lenf nodu sayısı ve lenf nodlarında metastazın olup olmadığı kaydedildi. Gruplar lenf nodu özellikleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Toplamda 55 hastaya kolorektal kanser cerrahisi uygulanmıştı. Bunların 17 (%31)'sine laparoskopik, 38 (%69)'ine açık kolon cerrahisi uygulanmıştı. Hastaların yaş ortalaması 63,9±12,9 idi. Gruplar yaş, cinsiyet ve tümör evresi yönünden benzerdi. Laparoskopik cerrahide çıkartılan lenf nodu sayısı ortalama 17,2±4,8 iken açık cerrahide bu oran 18,7±5,2 idi. Bu fark istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Metastatik lenf nodları değerlendirildiğinde ise iki grup arasında fark yoktu.

**Sonuç:** Çıkarılan lenf nodları bakımından laparoskopik cerrahi açık cerrahi kadar etkindir. Yerinde cerrahi evreleme yapılabilmesi için cerrah ve patologun beraber çalışması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Laparoskopik cerrahi, lenf nodu, kolorektal cerrahi

## Introduction

Numerous studies have been conducted comparing laparoscopic surgery and open surgery together with the increase of the laparoscopic surgery procedures in the colorectal cancer surgery. It has been shown in many studies that patients who underwent laparoscopic surgery had shorter hospitalization periods, were discharged early, and had better cosmetic results than patients who underwent open surgery [1-4]. One of the comparison parameters is whether a sufficient number of lymph nodes have been removed or no. The number of lymph nodes removed and examined after surgery plays an important role in assessing the survival of patients and whether adjuvant therapy is required or not [5,6]. In our study we aimed to evaluate the effect of laparoscopic surgery and open surgery in colorectal cancers on the number and characteristics of lymph node dissection.

## Material and Method

This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and informed consent was obtained from all patients. The files of the

patients who underwent colorectal cancer surgery in the general surgery clinic of our hospital during the last one year were retrospectively screened. Patients were divided into two groups as laparoscopic surgery (group 1) and open surgery (group 2). Patients' age, sex, body mass index (BMI), tumor stages, number of lymph nodes removed, and presence or absence of metastasis in the lymph nodes were recorded. The groups were compared in terms of characteristics of the lymph node. The statistical analyses were performed using SPSS v.18.0 (SPSS, Chicago, III, USA) program.

While categorical data were expressed in frequency and percentage, quantitative data were expressed as mean and standard deviation. In the comparison of categorical data, chi-square test was used and the independent t-test and Mann-Whitney U test were used for comparison of quantitative data. P value <0,05 was accepted as significant.

## Results

Fifty five patients in total underwent colorectal cancer surgery within one year. 17 of these (31%) underwent laparoscopic and 38 (69%) open surgery. The age average

of the patients was 62.4±12.3. Of 55 patients 21 (38%) were females and 34 (62%) were males. While BMI was 28.1±8.2 in the laparoscopic group it was 28,6±6, in the open group. The groups were similar in terms of age, gender and BMI. The average of the lymph node number removed in the laparoscopic surgery was 17.2±4.8 and it was 18.7±5.2 in the open surgery. This difference was not statistically significant (p>0.05). There was no difference between two groups when the metastatic lymph nodes were evaluated (Table 1).

excised lymph nodes by better tumor differentiation, deeper tumor invasion and acute inflammation. It was also found that more lymph nodes were excised in the surgeries during which complete mesocolic-excision and central vein ligation were performed [11].

A number of studies comparing laparoscopic and open surgery have been performed, and the number of lymph nodes extracted by both techniques has also been assessed in the majority of these studies. In most studies, the number of lymph nodes was found to be similar in laparoscopic and open surgery [12-16]. However the previously published articles showed that more lymph nodes were removed in the open surgery [2,17].

In our study, more lymph nodes were removed from the open surgery. In 2012, Wu et al. [18] proved once again that the meta-analysis was similar in terms of lymph node excision in both techniques.

Systematic reviews and meta-analysis showed that laparoscopic surgery and open surgery is not different in term of harvested lymph node counts[19-20]. In our study, lymph node dissection count was similar in both laparoscopic and open surgeries and the number of excised lymph nodes in both surgeries is as desired.

There are also studies showing that not only the surgeon but also the pathologist is important in term of the number of removed lymph nodes [21,22]. In these studies, the authors would like to think that the replacement of the staff in the pathology department and the differences in the technique used in the removal of the specimen lymph nodes caused these results. Earlier studies have shown that special techniques such as fat removing techniques increase the number of lymph nodes removed [23]. Saklani et al. [24] in their observational study suggest that the fat removal technique should be used in cases of where 12 and less lymph nodes are removed, especially in T1 and T2 tumors.

The pathologist and surgeon must act together to ensure that a sufficient number of lymph nodes are removed during both laparoscopic colorectal cancer surgery and open colorectal cancer surgery. Laparoscopic surgery is as effective as open surgery in term of harvested lymph nodes.

### Declaration of Conflicting Interests

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

### References

1. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD003432.

**Table 1.** Comparison of the groups according to demographic and lymph nodes findings

	Total	Laparoscopic	Conventional	P value
Age(year)	62.4±12.3	61.8±10.5	62.9±13.4	p>0.05
Sex n(%)				
Female	21 (%38)	7 (%41)	14 (%37)	p>0.05
Male	34 (%62)	10 (%59)	24 (%63)	
BMI(kg/m2)	28.3±7.2	28.1±8.2	28.6±6.8	p>0.05
Explored LN	18.2±5.3	17.2±4.8	18.7±5.2	p>0.05
Metastatic LN	1.9±3.1	1.7±2.8	2±3.4	p>0.05
BMI: Body mass index				
Values are mentioned as arithmetic mean±standart deviation.				

In the preoperative staging 3 patients had T1, 14 patients T2, 33 patients T3 and 5 patients T4 tumors in total (Table 2).

**Table 2.** Preoperative classification of tumors

	Laparoscopic (n)	Conventional (n)
T1	1	2
T2	6	8
T3	8	25
T4	2	3

### Discussion

In studies comparing laparoscopic and open surgery in the colorectal cancer surgery, one of the criteria is to assess the number of lymph nodes removed. The number of lymph nodes that need to be removed suggests that a minimum of 12 lymph nodes need to be correctly staged according to the American Joint Cancer Committee (AJCC) and the National Cancer Institute (NCI) [5].

However, Goldstein et al. argue that this figure is even smaller and that as many lymph nodes as possible shall be removed [7]. Again, two large-scale studies in Europe have shown that more than 18 lymph node excisions increases the survival [8,9].

Together with the application of the laparoscopic surgery in the colorectal tumors the factors which affect the lymph node excision started to be indicated. Horzic et al. [10] have shown that male gender increases the number of

2. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-26.
3. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-9.
4. Strohlein MA, Grutzner KU, Jauch KW, Heiss MM. Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 385-91.
5. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-96.
6. Sobin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. *Cancer* 2001; 92: 452.
7. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 209-16.
8. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235: 458-63.
9. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of Intergroup Trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-19.
10. Horzic M, Kopljar M. Minimal number of lymph nodes that need to be examined for adequate staging of colorectal cancer factors influencing lymph node harvest. *Hepatogastroenterol* 2005; 52: 86-9.
11. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2009; 28: 272-8.
12. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 413-24.
13. Gao F, Cao YF, Chen LS. Meta-analysis of the short-term outcomes after laparoscopic resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006; 7: 1-5.
14. El-Gazzaz G, Hull T, Hammel J, Geisler D. Does a laparoscopic approach affect the number of lymph nodes harvested during curative surgery for colorectal cancer? *Surg Endosc* 2010; 24: 113-8.
15. Pechlivanides G1, Gouvas N, Tsiaoussis J, et al. Lymph node clearance after total mesorectal excision for rectal cancer: laparoscopic versus open approach. *Dig Dis* 2007; 25: 94-9.
16. Rivard JD, Hochman DJ. Equivalency of lymph node harvest in laparoscopic versus open colorectal cancer procedures: an early surgeon's perspective. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21: 14-6.
17. Araujo SE1, da Silva eSousa AH Jr, de Campos FG, et al. Conventional approach versus laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2003; 58: 133-40.
18. Wu Z, Zhang S, Aung LH, Ouyang J, Wei L. Lymph node harvested in laparoscopic versus open colorectal cancer approaches: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012 Feb ; 22: 5-11.
19. Tong G, Zhang G, Liu J, Zheng Z, Chen Y, Cui E2. A meta-analysis of short-term outcome of laparoscopic surgery versus conventional open surgery on colorectal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec; 96: e8957
20. Zhang X, Wu Q, Gu C, Hu T, Bi L, Wang Z. Hand-assisted laparoscopic surgery versus conventional open surgery in intraoperative and postoperative outcomes for colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017 Aug;96: e7794.
21. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2071-8.
22. Evans MD, Rees A, Stamatakis JD, Karandikar SS. Factors influencing lymph node retrieval in colorectal cancer and its effect on survival. *Colorectal Dis* 2006; 8: 721-2.
23. L. H. Sobin and F. L. Greene, "TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNO," *Cancer*, vol. 92, no. 2, p. 452, 2001.
24. Saklani AP, Udy T, Chandrasekaran TV, Davies M, Beynon J. Lymph Node Harvest in Dukes' A Cancer Pathologist May Need to Consider Fat Dissolving Technique: An Observational Study. *Scientific World J* 2012; 2012: 919464.

Corresponding Author: Serden Ay, KTO Karatay University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Alaaddin Kap Street, No: 130, Karatay, Konya, Turkey  
E-mail: serdenay@yahoo.com

## Tonsillektomi ve adenoidektominin pediatrik hastalarda enürezis nokturna üzerine etkisi

*The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on enuresis nocturna in pediatric patients*

Eda Şimşek

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kayseri Türkiye

Geliş Tarihi: 11.10.2018

Kabul Tarihi: 23.10.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.469575

### Öz

**Amaç:** Enürezis nokturna (EN) çocuklarda sık görülen aralıklı gece idrar kaçırmaları ile karakterize olan bir durumdur. Üst solunum yolu obstrüksiyonun pediatrik popülasyonda en önemli nedenlerinin başında tonsil ve adenoid hipertrofileri gelmektedir. Bu çalışmada tonsil hipertrofisi ve adenoid hipertrofisi tanısı alan hastalarda tonsillektomi, adenoidektominin ve adenotonsillektominin EN üzerine etkisini incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Mayıs 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvurmuş, tuvalet eğitimini tamamlamış ve yaşları 5 ile 16 arasındaki enürezis nokturna tanısı konulmuş olan, ağzı açık uyuma, horlama, uykuda nefes durma şikayeti olan 30 çocuk hasta dahil edildi. Tüm hastalar detaylı kulak, burun, boğaz muayenesi ve fleksibl endoskopik muayenesi yapıldı. Hastalar tonsil ve adenoid büyüklüklerine göre gruplandırıldı. Hastaların demografik ve muayene bulguları kayıt edildi. Hastalar tonsil ve adenoidlerin durumuna göre opere edildi ve postoperatif 6 ay sonra kontrolleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan bireylerin ortalama yaşları  $9,36 \pm 2.85$  idi. Yirmi bir (%70) hastaya adenoidektomi uygulanırken 5 (%16,6) hastaya tonsillektomi, 4 (%13,3) hastaya adenotonsillektomi yapıldı. Cerrahi uygulanan hastaların postoperatif 6 ay sonra yapılan kontrollerinde adenoidektomi yapılan 15 (%71,4) hastada ve tonsillektomi yapılan 1 (%20), adenotonsillektomi yapılan 2 (%50) hastada enürezis nokturna şikayetlerinin tamamen ortadan kalktığı izlendi. Böylece preoperatif ve postoperatif 6. ayda yapılan değerlendirmede, cerrahi sonrası enürezis nokturna şikayetlerinde düzelme açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0.01$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak enürezis nokturna hastalarında tonsil ve adenoid hipertrofisi nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonun cerrahisi enürezis nokturna şikayetlerinin azalmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tonsillektomi, adenoidektomi, enürezis nokturna



## Abstract

**Aim:** Enuresis nocturna (EN) is a condition that is characterized by frequent intermittent night-time incontinence in children. The aim of this study was to investigate the effect of tonsillectomy and adenoidectomy on EN in patients with tonsil hypertrophy and adenoid hypertrophy.

**Material and Method:** Thirty pediatric patients who were admitted to urology clinic between May 2015 and May 2016, who had completed toilet training and who were diagnosed with enuresis nocturna between the ages of 5 and 16 and had open mouth, snoring, breathing in sleep, were included in the study. A detailed ear,nose,throat examination and flexible endoscopic examination were performed in all patients. Patients were grouped according to tonsil and adenoid size. Demographic and examination findings of the patients were recorded. Patients were operated according to the condition of tonsils and adenoids, and 6 months later, control was performed.

**Results:** The mean age of the participants was  $9.36 \pm 2.85$ . While 21 (70%) patients underwent adenoidectomy, 5 (16.6%) patients underwent tonsillectomy and 4 (13.3%) underwent tonsillectomy and adenoidectomy. Postoperative follow-up 6 months later, 15 (71.4%) patients underwent adenoidectomy and 1 (20%) underwent tonsillectomy, and 2 (50%) patients who underwent tonsillectomy and adenoidectomy were completely followed by the disappearance of complaints nocturnal enuresis. Thus, in the preoperative and postoperative 6th month evaluation, there was a statistically significant difference in the improvement of complaints of enuresis nocturna after surgery ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** In conclusion, surgery for upper airway obstruction due to tonsil and adenoid hypertrophy in enuresis nocturna patients may contribute to the reduction of complaints of enuresis nocturna.

**Keywords:** Tonsillectomy, adenoidectomy, enuresis nocturna

## Giriş

Enürezis nokturna çocuklarda sık görülen, aralıklı gece idrar kaçırmaları ile karakterize olan bir klinik durumdur. Bu durum hem çocuk hem de ailesi üzerinde psikolojik bir baskı kurduğu için önemli sosyal ve psikolojik problemlere neden olabilmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu pediatrik popülasyonda en sık nedenlerinin başında tonsil ve adenoid hipertrofileri gelmektedir.

Bu çalışmada enürezis nokturna tanısı alan, tonsil ve/veya adenoid hipertrofisi nedeniyle üst solunum yolu tıkanıklığı şikayeti olan pediatrik hastalarda tonsillektomi, adenoidektomi ve adenotonsillektominin enürezis nokturna üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra Mayıs 2015 İle Mayıs 2016 tarihleri arasında üroloji ve kulak burun boğaz (KBB) kliniğinde yürütüldü. Üroloji polikliniğine başvuran, tuvalet eğitimini tamamlamış ve yaşları 5-16 arasındaki enürezis nokturna tanısı konulmuş olan, ağzı açık uyuma, horlama, uykuda nefes durma şikayetinden dolayı yapılan

KBB muayelerinde tonsil ve/veya adenoid hipertrofisi tanısıyla cerrahi kararı verilen 30 çocuk hasta dahil edildi.

İdrar analizinde dansite bakılması yardımıyla diabetis insipitus tespit edilen hastalar, kronik hastalığı, mental retardasyonu ve ileri obez hastalar, kraniofasial anomalisi olanlar, tonsil ve adenoid hipertrofisi dışında üst solunum yolu tıkanıklığı nedeni olabilecek hastalığı tespit edilenler ,tonsil veya adenoid operasyon hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların detaylı KBB muayenesi ve fleksibl endoskopik muayenesi yapıldı. Hastalar tonsil ve adenoid büyüklüklerine göre gruplandırıldı, demografik özellikleri ve muayene bulguları kayıt edildi. Hastalar tonsil ve adenoidlerin büyüklüğüne göre opere edildi. Tonsil hipertrofisi, tonsilin orofarinkse oranına göre 0 ile +4 arasında sınıflandırıldı [1,2]. Buna göre (0) tonsilfossada; (+1) tonsilin %25'i; (+2) %25-50'si; (+3) %50-75'i; (+4) %75'in den fazlası orofarinkste olarak ayrıldı.

Adenoid vejetasyonu, adenoidin nazofarinkse oranına göre oranına göre 0 ile +4 arasında sınıflandırıldı: %0-25 (1), %25-50 (2), %50-75 (3), %75-100 (4). Şiddetli

hipertrofi grade 3 ve üzeri kabul edilirken grade 2 ve altı hafif hipertrofi olarak sınıflandırıldı [1,2].

Tüm hastalar genel anestezi altında opere edildi. Tonsil hipertrofisi grade 3-4 olanlara tonsillektomi, adenoid vejetasyonu grade 3-4 olanlara adenoidektomi, her iki yapıda grade 3-4 hipertrofi olanlara adenotonsillektomi yapıldı.

İstatistik: Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's exact test ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  std. sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak sunuldu. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın ortalama yaşları  $9,36\pm 2,85$  idi. Hastaların 14 (%46,6) erkek, 16 (%53,3) kız çocuktu. Yirmi bir (%70) hastaya adenoidektomi, 5 (%16,6) hastaya tonsillektomi, 4 (%13,3) hastaya adenotonsillektomi uygulandı. Cerrahiden 6 ay sonra yapılan kontrollerde adenoidektomi yapılan 15 (%71,4) hastada ve tonsillektomi yapılan 1 (%20), adenotonsillektomi yapılan 2 (%50), toplamda 18 (%60) hastada enürezis nokturna şikayetlerinin tamamen ortadan kalktığı izlendi. Böylece preoperatif ve postoperatif 6. ayda yapılan değerlendirmede, cerrahi sonrası enürezis nokturna şikayetlerinde düzelmeye açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,01$ ) (Tablo 1). Ameliyat grupları arasında postoperatif enürezis nokturna şikayetlerinde değişim ile ilgili fark bulunamadı ( $p:0,42$ ).

**Tablo 1.**

Grup	Preoperatif EN n	Postoperatif EN n(%)	p değeri
Tonsillektomi	5	1 (20%)	$p<0,05$
Adenoidektomi	21	15 (71.4%)	$p<0,05$
Adenotonsillektomi	4	2 (50%)	$p<0,05$

Tablo 1-EN şikayeti olan hastaların preoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi

## Tartışma

Enürezis nokturna 5 yaş üzerinde çocuklarda gece beklenmedik şekilde idrar kaçırma olarak tarif edilmiştir [3-5]. Enürezisin biyolojik sekeli nadir görülürken psikolojik ve duygusal bozukluklara yol açması daha olasıdır. Gündüz kontinans sağlandığı yaştan sonra EN'in

devam etmesi için çeşitli faktörler etkili olsa da kesin neden tam olarak bilinmemektedir.

Çocuklarda üst solunum yolu obstrüksiyonun en yaygın nedenlerinden biri adenotonsiller hipertrofidir. Adenotonsiller hipertrofi olan çocuklarda obstrüktif solunumsal uyku problemleri ile karşılaşılabilir ve bu durum basit horlama ile obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) arasında olabilir. Çocuklarda OSAS'ın en sık sebebinin adenotonsiller hipertrofi olduğu ve tedavisinin adenotonsillektomi olduğu düşünülmüştür [3,4,6]. Enürezisli çocuklarda OSAS %8-47 oranında bildirilmiştir [7]

Yetişkin OSAS hastalarında yüksek atriyal natriüretik peptid (ANP) ve antidiüretik hormonda (ADH) düzeylerinde azalma olduğu, ayrıca gece idrar çıkış miktarında azalma olmadığı gösterilmiştir. Plazma ANP düzeyleri ile intratorasik basınçtaki değişim derecesi arasında pozitif bir korelasyon vardır [8]. Bu durum, daha fazla negatif intratorasik basınç nedeniyle artmış preload ve atriyal volümün OSAS hastalarında ANP üretimini uyarmasından kaynaklanabilir. Böylelikle ADH baskılanmasıyla birlikte su ve sodyum atılımında artış izlenir. Horlama üst solunum yolu direnci sonrası görülebilen uykuda solunum bozukluklarının bir bulgusudur. Yaşları 5 ile 14 arasında değişen çocuklar üzerinde yapılan toplum bazlı bir çalışmada EN prevalansı horlama görülen çocuklarda %7,4 iken horlama olmayan çocuklarda %2 olarak saptanmıştır [9]. 1360 çocuğu içeren 7 ayrı çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir incelemede EN ve uyku sırasında aralıklı üst solunum yolu obstrüksiyonu arasında klinik anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir [10]. İki durum arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok farklı patofizyolojik mekanizma ileri sürülmüştür. Kapalı üst solunum yolunu açmak için yoğun inspiratuar çabalar sonrası artan intraabdominal basıncın enürezis patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir [11]. Bunların aksine Kalorin ve ark.[12]'nin çalışmalarında adenoidektomi yapılan hasta sonuçlarını paylaşmazken sadece tonsillektomi uygulanmış hastalarda enürezis ile ilişki bulamamışlardır [12]

Adenotonsillektominin yanı sıra, çocuğun normal nörogelişimsel aşamasında enürezis sıklığında azalma için etkili bir faktör olduğu kabul edilebilir. Bizim

çalışmamızda tonsillektomi ve/veya adenoidektomi yapılarak üst solunum yolu rahatlatılan hastalarda EN şikayetlerinde belirgin düzelme izlendi. Yalnızca tonsillektomi yapılanlar ile yalnızca adenoidektomi yapılanlar arasında fark izlenmemiştir.

### Kısıtlılıklar

Hastalara teknik yetersizlik nedeniyle polisomnografi yapılamaması, vaka sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

### Sonuç

Bu çalışmada; enürezis nokturna hastalarında tonsil ve adenoid hipertrofisi nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonun cerrahi tedavisinden sonra enürezis nokturna şikayetlerinin belirgin olarak düzeldiğini gösterdik. Sonuç olarak enürezis nokturna hastalarında tonsil ve adenoid hipertrofisi nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonun cerrahisi enürezis nokturna şikayetlerinin azalmasına katkı sağlayabilir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Kaynaklar

1. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1551-69.
2. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Arch Dis Child* 2002; 87: 156-15
3. Lehmann KJ, Nelson R, MacLellan D, Anderson P, Romao RL. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol* 2018; 14, 53.e1-53.e8.
4. Kaya KS, Türk B, Erol ZN, Akova P, Coşkun BU. Pre- and post-operative evaluation of the frequency of nocturnal enuresis and Modified Pediatric Epworth Scale in pediatric obstructive sleep apnea patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 105: 36-9.

5. Neveus, T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314-24.
6. Weissbach A, Leiberman A, Tarasiuk A, et al. Adenotonsillectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1351-135
7. Wang RC, Elkins TP, Keech D, Wauquier A, Hubbard D. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngology: Head and Neck Surgery* 1998; 118: 69-73.
8. Kovacevic L, Lu H, Wolfe-Christensen C, et al. Adenotonsillectomy normalizes hormones and urinary electrolytes in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing. *Urology* 2015; 86: 158-61
9. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology* 2006; 68: 406-409.
10. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbricht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope* 2012; 122: 1873-7.
11. Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child* 1974; 49: 259-63.
12. Kalarin CM, Mouzakes J, Gavin JP, et al. Tonsillectomy does not improve bedwetting: results of a prospective controlled trial. *J Urol* 2010; 184: 2527-31

Sorumlu Yazar: Eda Şimşek, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Şeker Mah. 38080, Molu Köyü, Kocasinan, Kayseri, Türkiye  
E-mail: hekimed@hotmai.com

## Yeni tanı demir eksikliği anemisi olan hastalarda bazal immatür retikulosit fraksiyonu (IRF) düzeyi ve demir tedavisine IRF yanıtının değerlendirilmesi

### *Evaluation of basal immature reticulocyte fraction (IRF) level and IRF response to iron therapy in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia*

Mustafa Kaplan<sup>1</sup>, Nisbet Yılmaz<sup>1</sup>, Gülsüm Özet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Geliş Tarihi: 23.10.2018

Kabul Tarihi: 25.10.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.474070

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada immatür retikulosit fraksiyonu (IRF)'nin sağlıklı popülasyondaki bazal değerini, demir eksikliği anemisi (DEA) olan hastalarda bazal IRF düzeyini ve oral demir replasman tedavisine IRF yanıtının değerlendirilmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Mart 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında dahiliye polikliniğine başvuran ve yeni tanı DEA tanısı konulan 100 çalışma hastası ve 103 sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Hastalardan tanı anında tam kan sayımı, retikulosit, IRF parametreleri çalışıldıktan sonra çalışma grubu hastalarına oral demir replasman tedavisi başlanmıştır. 7 gün sonra kontrole çağrılan hastalarda aynı parametreler prospektif olarak tekrar çalışılmıştır. Çalışma için Beckman-Coulter LH750/780 cihazı kullanılmıştır.

**Sonuçlar:** Kontrol grubu ve çalışma grubunun cinsiyet dağılımı benzer olup çalışmaya katılanların ortalama yaşı 44'tü. Çalışma grubunda hastaların tedavi öncesi ortalama IRF değeri kontrol grubundaki hastalara göre düşük bulunmuştur (%0.22±0.05 / %0.24±0.05; p>0.05). 7 günlük tedavi sonrası kontrole çağrılan hastalarda hemoglobin değeri 9.75 ±1.52 g/dl'den 10.8±1.48 g/dl'ye (p<0.05), IRF değerleri ise %0.22±0.05'ten %0.43±0.39'a yükselmiştir (p<0.05). Alt grup analizlerinde hemoglobin değeri düşük olanlarda, 45 yaşından genç olanlarda ve kadın cinsiyette IRF artışı daha belirgin olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmada sağlıklı popülasyonda Beckman-Coulter LH750/780 cihazı ile ölçülen bazal IRF değeri %0.24±0.05 olarak bulunmuştur. Yeni tanı DEA olan hastalarda IRF düzeyinin düştüğü ve oral demir replasman tedavisi alan hastalarda IRF'nin retikulosit krizine korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmatür retikulosit fraksiyonu, retikulosit, mikrositik anemi



## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the basal value of immature reticulocyte fraction (IRF) in healthy population, the baseline IRF level in patients with iron deficiency anemia (IDA), and the IRF response to oral iron replacement therapy.

**Material and Method:** This study was conducted with 100 study patients diagnosed with IDA and 103 control group patients who were admitted to the internal medicine polyclinic between March 2011 and September 2011. At the time of diagnosis whole blood count, reticulocyte and IRF parameters were studied and then oral iron replacement therapy was started to the study group patients. The same parameters were prospectively restudied after 7 days of follow-up. Beckman-Coulter LH750 / 780 instrument was used for the study.

**Results:** The gender distribution of the control and study group was similar and the average age of the participants was 44. In the study group, the mean pre-treatment IRF value of the patients was found to be lower than the mean IRF value of the control group ( $0.22 \pm 0.05\%$  /  $0.24\% \pm 0.05\%$ ;  $p > 0.05$ ). In patients who were referred for control in the seventh day of treatment, the mean hemoglobin value increased from  $9.85 \pm 1.52$  g / dL to  $10.8 \pm 1.48$  g / dL ( $p < 0.05$ ) and IRF values increased from  $0.22 \pm 0.05\%$  to  $0.43 \pm 0.39\%$  ( $p < 0.05$ ). Although the IRF increase was more obvious in patients with low hemoglobin levels, younger age and female sex in subgroup analysis, there was no statistically significant difference between groups.

**Conclusion:** In this study, baseline IRF value of healthy population measured with Beckman-Coulter LH750 / 780 instrument was found  $0.24 \pm 0.05\%$ . IRF levels decrease in patients with newly diagnosed IDA and increases in correlation with the reticulocyte crisis after oral iron replacement therapy.

**Keywords:** Immature reticulocyte fraction, reticulocyte, microcytic anemia

## Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm dünyada aneminin en sık sebebidir [1]. Tanısı hemoglobin, serum demiri ve ferritin değerlerinde düşme ile konulmaktadır [2]. DEA'da azalmış kemik iliği yanıtına bağlı olarak kandaki immatür eritrositlerin ( retikulositler) seviyesi ise düşmektedir. Retikulositlerin otomatik sayımının başlaması ile çok sayıda retikulosit parametresi klinisyenler tarafından kullanılmaya başlanmıştır [3]. Retikulositler ışık floransını emme durumuna göre sınıflanmakta ve orta ve yüksek florans içeriğine sahip olan immatür retikulositlerin toplamı immatür retikulosit fraksiyonu (IRF) olarak adlandırılmaktadır [4,5]. Yapılan çalışmalarda IRF retikulosit sayısı ile doğrudan ilişkili bulunmuştur [6]. Ayrıca IRF eritropoez başlangıcının en erken göstergesi olarak kabul edilmekte ve aneminin eşlik ettiği birçok hastalıkta tedaviye erken yanıtı gösterebilmektedir [7-9]. Literatürde DEA'da IRF'nin kullanımı hakkında çok fazla çalışma olmamakla birlikte Buttarello ve ark. [10] yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalarda i.v.

demir tedavisi sonrası IRF düzeyleri ölçülmüş ve IRF'nin retikuloit krizinden çok daha önce artmaya başladığı görülmüştür. Daha önce i.v. demir tedavisi sonrasında IRF'de erken artış görülmesine rağmen oral demir replasman tedavisi alan hastalarda retikulosit krizine benzer bir şekilde IRF'de artış olup olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca IRF ölçümünde kullanılan aletlerin farklı olması, standardizasyon ve kalibrasyon sıkıntılarından dolayı IRF'nin normal aralığı ile ilgili hala çelişkili sonuçlar bulunmaktadır [11,12]. Ülkemizde bazal IRF seviyesi ise hala tam olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmada IRF'nin sağlıklı popülasyondaki bazal değerini, demir eksikliği anemisi olan hastalarda bazal IRF düzeyini ve demir tedavisine IRF yanıtının değerlendirilmesini amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Mart 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye polikliniğine başvuran hastalar ile yapılmıştır. Çalışma prospektif olarak dizayn edilmiştir. Yeni tanı DEA tanısı alan 100 hasta çalışma grubuna dahil edilmiştir. 18

yaşından küçük, demir eksikliği dışında diğer sebepli anemisi ve kronik sistemik hastalığı olan (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, KOAH), demir eksikliği anemisi için son 6 ayda demir tedavisi alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca anemisi, herhangi bir kronik sistemik hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan ve tarama amaçlı hastaneye başvuran 103 sağlıklı kişi çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Çalışma grubu hastalarına demir eksikliği anemisi tanısı konulduktan sonra günde tek doz 100 mg Fe+2'ye eşdeğer 567,7 mg demir (II)-glisin-sulfat kompleksi içeren oral demir preparatları başlandı. Hastalar retikülosit krizi ve IRF'deki değişikliklerin izlenmesi amacıyla 7 gün sonra kontrole çağrıldı. Demir eksikliği anemisi tanısı yeni konulmuş hastalarda tanı anında ve 7 gün sonraki kontrollerinde hemogram, retikülosit, IRF, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, serum ferritin gibi laboratuvar parametreleri prospektif olarak çalışıldı. Retikülosit sayısı hastaların hematokrit düzeylerine göre düzeltilerek kaydedildi. Çalışma için Beckman-Coulter LH750/780 cihazı kullanıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde “ SPSS for Windows 20.0 ” istatistik paket programı kullanıldı. Veriler standart sapma ve ortalama olarak verildi.  $p < 0.05$  olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Veriler değerlendirilirken non- parametrik testlerden Mann Whitney testi kullanılmıştır. Ayrıca bağımsız değerler arasında ilişki olup olmadığını anlamak için korelasyon testleri yapılmıştır. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki tüm hastalardan çalışmaya katılım öncesi yazılı onamlar alınmıştır. Çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 30.03.2011 tarih ve 2011-122 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Bulgular

Bu çalışma 103 kontrol grubu hastası ve 100 çalışma grubu hastası ile yapılmıştır. Çalışma grubu hastalarının 77'si kadın (%77), 23'ü ise erkekti (%23). Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 44'tü. Çalışma grubunda ortalama hemoglobin değeri 9.75±1.52 g/dl olup kadınlarda 9.3±1.43 g/dl, erkeklerde ise 11±1.11g/dl bulunmuştur. Bu hastalarda tedavi öncesi ortalama düzeltilmiş retikülosit % 0.65±0.31, ortalama MCV değeri 71.1±7.54 fl ve bazal

IRF değeri ise % 0.22±0.05 olarak bulunmuştur.

Kontrol grubu hastalarının ise ortalama yaşı 44 olup cinsiyet dağılımı çalışma grubu ile benzerdi (K/E: %66-%34). Kontrol grubunda ortalama hemoglobin değeri 14.00±1.33 g/dl olup kadınlarda 13.2±0.82 g/dl, erkeklerde ise 15.4±0.97 g/dl bulunmuştur. Kontrol grubu hastalarının ortalama MCV değeri 88.26±4.62 fl, ortalama retikülosit değeri ise % 1.13±0,26 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu hastalarında tedavi öncesi ortalama IRF seviyesi % 0.24±0.05 olup kadınlarda %0.25±0.049, erkeklerde ise %0.24±0.056 bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve bazal IRF seviyeleri istatistiksel olarak benzerken çalışma grubunda hemoglobin, hematokrit, MCV ve düzeltilmiş retikülosit seviyeleri istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Kontrol ve çalışma grubu hastalarının bazal değerleri tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Kontrol ve çalışma grubu hastalarının tedavi öncesi değerleri

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p değeri
Yaş	44.17±14.5	44.01±13.02	>0.05
Cinsiyet(K/E)	68-35	77-23	>0.05
Hemoglobin	14.00±1.33 g/dl	9.75±1.52 g/dl	<0.05
Hematokrit	% 42.24±3.87	% 30.4±4.2	<0.05
MCV	88.26±4.62 fl	71.1±7.54 fl	<0.05
Düzeltilmiş retikülosit	% 1.13±0.26	% 0.65±0.31	<0.05
IRF	% 0.24±0.05	% 0.22±0.05	>0.05

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, IRF: İmmatür Retikülosit Fraksiyonu

Çalışma grubu hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerler tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi sonrası ortalama hemoglobin, hematokrit, serum demir ve ferritin değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir. Tedavi sonrası retikülosit değeri %0.65±0.31'den %1.45±0.63'e, IRF değeri ise % 0.22±0.05'den %0.43±0.39'a yükselmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 2.** Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrasındaki değerler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Hemoglobin	9.75±1.52 g/dl	10.81±1.48 g/dl	<0.05
Hematokrit	% 30.4±4.2	% 33.49±4.1	<0.05
MCV	71.1±7.54 fl	75.09±6.42 fl	<0.05
Düzeltilmiş retikülosit	%0.65±0.31	%1.45±0.63	<0.05
IRF	% 0.22±0.05	% 0.43±0.39	<0.05
Serum demiri	24.3±21.9 µg/dl	120.19±87.99 µg/dl	<0.05
SDBK	466.7±68.5 µg/dl	314.91±114.29 µg/dl	<0.05
Ferritin	6.6±9 ng/ml	20.16±16.5 ng/ml	<0.05

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, IRF: İmmatür Retikülosit Fraksiyonu, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi

Cinsiyet, yaş ve hemoglobin seviyesine göre alt grup analizleri tablo 3'te verilmiştir. Erkek cinsiyetinde IRF artışı % 0.20±0.39 olarak bulunurken kadın cinsiyetinde % 0.22±0.31 olarak bulunmuştur (p>0.05). 45 yaş altı hastalarda IRF artışı % 0.26±0.22 olarak bulunurken 45 yaş üstü hastalarda % 0.18±0.07 olarak bulunmuştur (p>0.05). Hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'den düşük olan hastalarda IRF artışı hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'den yüksek olan hastalara göre daha fazla bulunmuştur (%0.28±0.22-0.14±0.05, p>0.05). Bu sonuçlara göre genç, daha derin anemisi olan kadın hastalarda IRF artışı daha fazla bulunmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 3.** Alt grup analizleri

Alt gruplar	IRF artışı	p değeri
Cinsiyet		
Erkek	% 0.20±0.39	>0.05
Kadın	% 0.22±0.31	
Yaş		
Yaş<45	% 0.26±0.22	>0.05
Yaş > 45	% 0.18±0.07	
Hemoglobin		
Hgb<10 g/dl	% 0.28±0.22	>0.05
Hgb >10 g/dl	% 0.14±0.05	

IRF: İmmatür Retikulosit Fraksiyonu

## Tartışma

Bu çalışmada sağlıklı popülasyonda Beckman-Coulter LH750/780 cihazı ile ölçülen bazal IRF değerinin %0.24±0.05 olduğu, yeni tanı DEA olan hastalarda IRF düzeyinin düştüğü ve oral demir replasman tedavisi alan hastalarda IRF'nin retikulosit krizine korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Retikulosit sayımının hemoglobin konstrasyonuna göre düzeltme ihtiyacının olması en büyük dezavantajlarından. IRF'de böyle bir düzeltmeye ihtiyaç duyulmaması ise IRF'nin en büyük avantajıdır. Ayrıca daha önceki yapılan çalışmaların hepsinde IRF ile retikulosit arasında anlamlı ilişki olması eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesinde IRF'nin ek faydalı bir parametre olduğunu göstermektedir. Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IRF değerinin %0.23'ün altında olması kemik iliğinin anemiye karşı yeterli yanıt verememe durumunu gösterirken %0.23'ün üzerindeki değerler kemik iliğinin yeterli yanıtını göstermektedir [7]. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmayı destekler nitelikte anemik grupta bazal IRF seviyesi %0.22 (yani suprese) bulunmuştur. Bunun sebebi ise azalmış demir depolarına bağlı kemik iliğinin suprese olmasıdır. Retikulosit ve IRF birbirine benzer parametreler olmakla birlikte IRF daha çok eritropoezin hızını gösterirken retikulosit sayımı ise

eritropoezin etkinliğinin kuantatif bir ölçümüdür. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda IRF, retikulosit sayımından çok daha önce yükselmiş ve erken kemik iliği yanıtının gösterilmesinde faydalı olduğu belirtilmiştir [10]. Bizim çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri olan sık aralıkla kan takibinin yapılmaması nedeniyle erken kemik iliği yanıtının değerlendirilmesi mümkün olmamıştır ancak yine de IRF'nin retikulosit ile birebir korele olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda Beckman-Coulter LH750/780 cihazı için bazal IRF düzeyi %0.24±0.05 olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda %0.12 den %0.40'a kadar değişik değerler bulunmuştur [11,12]. Bu farklılığın en önemli sebebi ise ölçüm yöntemlerinin ve kullanılan aletlerinin farklı olmasıdır. Tekuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IRF farklı aletlerle ölçülmüş ve IRF'deki artışın kemik iliği toparlanması ile ilişkili olduğu ancak IRF değerlerinin kullanılan makineye göre değiştiği belirtilmiştir [13].

Bizim çalışmamızda retikulosit sayımı ile IRF birebir korele çıkmıştır. Demir eksikliği anemisi olan grupta kemik iliği yapım azalmasına bağlı olarak her ikisi de azalmış, oral demir replasman tedavisi ile iki parametrede de bir kriz görülmüştür. Aslında IRF ve retikulosit arasında her zaman böyle korelasyon olmamaktadır. Akut kan kaybının veya hemolitik aneminin olduğu durumlarda her iki parametre de artarken bizim çalışmamızdaki gibi kemik iliği yanıtının azaldığı hastalıklarda iki parametre de azalmaktadır. Ancak miyelodisplastik sendrom ve enfeksiyöz durumlarda da ise iki parametre arasında diskordans görülebilmektedir. Bu durumlarda retikulosit azalırken IRF artmaktadır [5,14]. Bu nedenle hastalıkların ayrııcı tanısında IRF'nin kullanılabilceği belirtilmektedir. Nitekim Torres Gomez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada makrositer anemili hastaların ayrııcı tanısında IRF ve diğer retikulosit parametrelerinin kullanımı araştırılmış ve megaloblastik anemi ve MDS gibi makrositer anemisine sebep olan hastalıklarda sağlıklı insanlara göre immatür retikulosit formları daha fazla bulunmuştur [15]. Ancak bizim çalışmamıza farklı hasta gruplarının alınmaması nedeniyle böyle bir değerlendirme yapma şansı bulamadık. Yukarıdaki çalışmanın aksine mikrositer anemisi olan hastalarda IRF düzeylerinin kontrol grubu hastalarına göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda oral demir replasman tedavisi ile hastaların hepsinde retikulosit krizine paralel bir artış olduğu görülmüştür. Bir haftalık demir tedavisi ile IRF düzeyi iki katına çıkmıştır. Literatürde farklı hasta grupları ile yapılan çalışmalarda

benzer sonuçlar elde edilmiştir. Nazarenko ve arkadaşları yaptığı çalışmada B12 eksikliği anemisi olan hastalarda tedavi sonrasında IRF gibi retikülosit analiz parametrelerinin retikülosit krizi ile korele bir şekilde total eritrosit kitlesinin artışından 3 gün daha önce arttığı gösterilmiştir [16].

Çalışmamızda kadın cinsiyet, genç hasta ve derin anemik hastalarda IRF artışı daha fazla bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasıyla birlikte bunun sebebinin ise bu hastalarda kemik iliği yanıtının daha fazla olması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı cinsiyet dağılımının eşit olmamasıdır. Ancak genel popülasyonda anemik olanların çoğunun kadınlardan oluşması nedeniyle böyle bir durum gözlenmiştir ve istatistiksel olarak cinsiyet bakımından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer bir önemli kısıtlığımız ise çalışmada hastalardan daha erken ve sık aralıklarla kan alınmaması nedeniyle IRF'nin erken eritropoetik yanıtı göstermedeki etkinliğini değerlendirmemizin mümkün olmamasıdır. Ayrıca çalışmamızda farklı hasta gruplarının olmaması nedeniyle IRF'nin tanısal amaçlı kullanılabilirliği hakkında çok fazla bilgi veremiyoruz. Ancak çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan hastalarda bazal IRF düzeyinin düştüğü ve IRF'nin retikülositle korele bir şekilde arttığı bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada sağlıklı popülasyonda Beckman-Coulter LH750/780 cihazı ile ölçülen bazal IRF değeri  $0.24 \pm 0.05$  olarak bulunmuştur. Yeni tanı DEA olan hastalarda IRF düzeyinin düştüğü ve oral demir replasman tedavisi alan hastalarda IRF'nin retikülosit krizine korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir. IRF'nin hematolojik hastalıklardaki rolünü araştırmak için yeni randomize kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Kaynaklar

1. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277: 973.
2. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. Blood Cells Mol Dis 2011; 46: 159.
3. Brugnara C. Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders. Int J Clin Lab Res 1998; 28: 1.
4. Rowan RM, Cavill I, Corberand JX. The reticulocyte count: progress towards the resurrection of a useful clinical test. Clin Lab Haematol 1996; 18 Suppl 1: 3.

5. Davis BH, Bigelow NC. Automated reticulocyte analysis. Clinical practice and associated new parameters. Hematol Oncol Clin North Am 1994; 8: 617.
6. Morkis IV, Farias MG, Scotti L. Determination of reference ranges for immature platelet and reticulocyte fractions and reticulocyte hemoglobin equivalent. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016; 38: 310-3.
7. Chang CC, Kass L. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting. Am J Clin Pathol 1997; 108: 69.
8. George P, Wyre RM, Bruty SJ, et al. Automated immature reticulocyte counts are early markers of engraftment following autologous PBSC transplantation in patients with lymphoma. J Hematother Stem Cell Res 2000; 9: 219.
9. Grotto HZ, Vigoritto AC, Noronha JF, Lima GA. Immature reticulocyte fraction as a criterion for marrow engraftment. Evaluation of a semi-automated reticulocyte counting method. Clin Lab Haematol 1999; 21: 285.
10. Buttarello M, Temporin V, Ceravolo R, Farina G, Bulian P. The new reticulocyte parameter (Ret-y) of the Sysmex XE 2100. Its use in the diagnosis and monitoring of posttreatment sideropenic anemia. Am J Clin Pathol 2004; 121: 489-95.
11. Buttarello M, Bulian P, Farina G, Petris MG, Temporin V, Toffolo L. Five fully automated methods for performing immature reticulocyte fraction. Comparison in diagnosis of bone marrow aplasia. Am J Clin Pathol 2002; 117: 871-9.
12. Piva E, Brugnara C, Chiandetti L, Plebani M. Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 1369-80.
13. Takeuchi K, Kawai Y, Watanabe K. (The measurement of immature reticulocyte fractions and clinical significance). Rinsho Byori. 2001; 49: 480-4.
14. Tsuda I, Tatsumi N. Maturity of reticulocytes in various hematological disorders. Eur J Haematol 1989; 43: 252-4.
15. Torres Gomez A, Casano J, Sanchez J, Madrigal E, Blanco F, Alvarez MA. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemia. Clin Lab Haematol 2003; 25: 283-8.
16. Nazarenko GI, Kolenkin SM, Lugovskaia SA, Mikolauskas VP. Significance of parameters of automated reticulocyte analysis in diagnosis and evaluation of treatment outcome in B12-deficient anemia. Clin Lab Diagn 2004; 5: 42-5.

Sorumlu Yazar: Mustafa Kaplan. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kızılay Caddesi, 06100, Sıhhiye, Ankara  
E-mail: mustafakaplandr@yahoo.com



## The strong relationship between disease severity and thiol-disulphide homeostasis in patients with restless legs syndrome

### *Huzursuz bacak sendromlu hastalarda hastalık şiddeti ve tiyol-disülfid homeostazi arasındaki güçlü ilişki*

Salim Neselioglu<sup>1\*</sup>, Yasemin Eren<sup>2</sup>, Ebru Bilge Dirik<sup>3</sup>, Emine Feyza Yurt<sup>4</sup>, Serpil Erdogan<sup>4</sup>, Orhan Deniz<sup>5</sup>, Ozcan Erel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup>Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey.

<sup>4</sup>Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, Ankara, Turkey.

<sup>5</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey.

Received: 27.10.2018

Accepted: 30.10.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.475395

### Abstract

**Aim:** This study was conducted to investigate thiol-disulphide homeostasis, a novel oxidative stress marker in primary restless legs syndrome (RLS) patients.

**Material and Method:** Thirty-eight patients and 43 healthy subjects were included in the study. Serum native thiol, total thiol, disulphide and disulphide / native thiol percent ratio levels were measured by using a novel automated method. Diagnosis of RLS was based on the criteria proposed by the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), and RLS severity was assessed using the IRLSSG Severity Scale.

**Results:** Serum native thiol and total thiol levels were significantly lower ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.007$ , respectively) while disulphide and disulphide/native thiol percent ratio levels significantly higher ( $p = 0.017$ ;  $p < 0.001$ , respectively), in patients with RLS compared with control group. Significant correlations were found between the IRLSSG Severity Scale and thiol-disulphide homeostasis parameters ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.001$  for native thiol;  $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$  for total thiol;  $r = 0.37$ ,  $p = 0.020$  for disulphide and  $r = 0.60$ ,  $p < 0.001$  for disulphide/native thiol percent ratio).

**Conclusions:** Decreased native thiol, increased disulphide levels and increased disulphide/native thiol percent ratio show that thiol-disulphide balance shifted to the oxidation side. Strong correlations between the IRLSSG Severity Scale and thiol-disulphide homeostasis parameters indicate that homeostasis may have a role in the pathogenesis of the Primary RLS.

**Keywords:** Disulphide, oxidative stress, restless legs syndrome, thiol, thiol-disulphide homeostasis

## Öz

**Amaç:** Bu çalışma, primer huzursuz bacak sendromu (RLS) hastalarında yeni bir oksidatif stres belirteci olan tiyol-disülfid homeostazisini araştırmak amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Otuz sekiz hasta ve 43 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Serum nativ tiyol, total tiyol, disülfid ve disülfid / nativ tiyol oranları yeni bir otomatik yöntem kullanılarak ölçülmüştür. RLS tanısı Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından önerilen kriterlere göre konuldu ve RLS şiddeti IRLSSG Şiddet Ölçeği kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Serum nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri anlamlı derecede düşük (sırasıyla  $p<0.001$ ;  $p=0.007$ ), disülfid ve disülfid / nativ tiyol oranı anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.017$ ;  $p<0.001$ ). RLS kontrol grubu ile karşılaştırıldı. IRLSSG Önem Ölçeği ve tiyol-disülfid homeostasisi parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar bulundu ( $r=-0.56$ , nativ tiyol için  $p<0.001$ ; total tiyol için  $r=-0.51$ ,  $p<0.001$ ; disülfid için  $r=0.37$ ,  $p=0.020$ );  $r=0.60$ , disülfid / nativ tiyol yüzdesi oranı için  $p<0.001$ ).

**Sonuçlar:** Azalmış nativ tiyol, artan disülfid seviyeleri ve artmış disülfid / nativ tiyol oranı, tiyol-disülfür dengesinin oksidasyon tarafına kaydığını göstermektedir. IRLSSG Önem Ölçeği ve tiyol-disülfid homeostasisi parametreleri arasındaki güçlü korelasyonlar, homeostazın primer RLS'nin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Disülfid, oksidatif stres, huzursuz bacak sendromu, tiyol, tiyol-disülfid homeostasisi

## Introduction

Restless legs syndrome (RLS) which is a frequent movement disorder, consists of unpleasant leg sensation at rest, especially at night. The symptoms are relieved by movement [1, 2]. RLS affects %4 to %29 of the general population. It has primary and secondary forms. Primary form, also idiopathic form may be hereditary, whereas the causes of secondary forms are different diseases, such as depression, iron deficiency anemia, anxiety, Parkinson's disease, renal failure, and pregnancy. The pathophysiology of RLS is enigmatic. However, it is claimed quite intensively that dopaminergic pathways and impaired iron metabolism may play a role in the pathophysiology of RLS [3-5]. Nevertheless, the RLS pathophysiology is still unclear.

Recently, oxidative stress has been suggested to be associated with many diseases. Some of them are neurological diseases. There is a balance between oxidants and antioxidants in the human body. When the balance shifts towards the oxidative side, oxidative stress occurs. Reactive oxygen (ROS) species that occurs during oxidative stress cause DNA, RNA damage, lipid and protein peroxidation, and cell damage. The brain is one of the organs especially vulnerable to the effects of ROS because of its high oxygen demand and its abundance of peroxidation-susceptible lipid cells. Previous studies have demonstrated that oxidative stress plays a central role in a common pathophysiology of neurodegenerative diseases and antioxidant therapy

has been suggested for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases [6].

Thiol groups, one of the most abundant and most important antioxidant molecules in both the cells and the plasma, seems to be the main regulator of oxidative stress. The thiols are organic compounds contained in the structure of proteins. Thiol groups can form reversible disulphide bridges by the effect of oxidants. The formed disulphide bridges can be reduced to thiol groups again via the antioxidant systems in the organism. Thus dynamic thiol-disulphide homeostasis is maintained [7]. Thiol-disulphide homeostasis is involved in the pathogenesis of many diseases; cancer, coronary artery disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, uterine myoma, celiac disease, intrahepatic cholestasis of pregnancy, basal cell carcinoma, idiopathic Parkinson's disease, Alzheimer's disease, preeclampsia, acute appendicitis, seborrheic dermatitis, migraine, age-related macular degeneration, erectile dysfunction etc. [8-13]. Previously, the disulphide, native thiol, disulphide/native thiol ratio, and total thiol levels which are components of thiol-disulphide homeostasis have not been studied together in RLS. To the best of our knowledge, this study is the first report investigating thiol-disulphide homeostasis in the primary RLS.

## Material and Method

### Study Population

Thirty-eight patients (24 females 14 males) and 43 healthy

(26 females 17 males) subjects were enrolled in the study. Patients and healthy control groups were matched in terms of body mass index (BMI), age, and gender. The diagnosis of RLS was established based on the minimum criteria defined by the IRLSSG: (1) An urge to move the legs usually but not always accompanied by or felt to be caused by uncomfortable and unpleasant sensations in the legs (2) The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying down or sitting (3) The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues (4) The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations during rest or inactivity only occur or are worse in the evening or night than during the day (5) The occurrence of the above features are not solely accounted for as symptoms primary to another medical or a behavioral condition (e.g., myalgia, venous stasis, leg edema, arthritis, leg cramps, positional discomfort, habitual foot tapping). To determine the severity of the disease; Patients reporting all five IRLSSG criteria necessary for RLS diagnosis were requested to answer the 10 question IRLSSG Severity Scale (IRLSSG score, < 10, mild RLS; 10-20, moderate RLS; > 20, severe RLS; and >30, very severe RLS) [14].

The patient group only includes patients who are diagnosed with primary RLS. Serum iron, ferritin, vitamin B12, folic acid, liver function tests, thyroid function tests, glucose, HbA1c, creatinine, urea and hemoglobin levels were investigated to exclude the diagnosis of secondary RLS. Neurological examination and electromyography were used to determine and exclude neuropathy and radiculopathy. Exclusion criteria for the study were determined as diabetes mellitus, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, malignancies, gastrointestinal diseases, pregnancy, and neurological diseases, such as multiple sclerosis, polyneuropathy, Alzheimer and Parkinson's disease. The study was approved by Ankara Atatürk Training and Research Hospital Ethics Committee.

#### Sample collection and storage

Venous blood samples were obtained from all of the subjects through antecubital vein following overnight fasting. These samples were centrifuged at 1500xg for

10 minutes and the sera were taken apart and placed in eppendorf tubes to preserve at -80°C and the study was performed within three months.

#### Measurement of the thiol-disulphide homeostasis parameters and routine laboratory tests

Thiol-disulphide homeostasis consists of native thiol (SH), total thiol (SH+SS), disulphide (SS) and disulphide/native thiol percent ratio (SS/SH %) parameters. Serum native thiol and total thiol levels were measured with a recently developed, automatic measurement method by using an automated clinical chemistry analyzer (Cobas 501, Roche, Mannheim, Germany) [7]. Disulphide level and disulphide/native thiol percent ratio (index) were generated from the measured values. The half value of the difference between total thiol and native thiol amounts gave the disulphide bond amount. The index parameter was calculated based on percent ratio of disulphide and native thiol levels. The iron, liver function tests, glucose, HbA1c, creatinine, urea levels (Cobas c 501, Roche, Mannheim, Germany) and ferritin, vitamin B12, folic acid, and thyroid function tests (Cobas e 601, Roche, Mannheim, Germany) were measured using the commercial kit. Hemoglobin level were measured on an automatic analyzer (Sysmex XE-2100, USA) by using K2 EDTA samples.

#### Statistical Analysis

The data were evaluated using visual (histograms and probability plots) and statistical methods (Kolmogorov-Smirnov test and Shapiro-Wilk test) to determine whether the data were normally distributed. Descriptive analyses were presented using mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) for the normally distributed variables. As the data were normally distributed, independent sample t-test and one way ANOVA were conducted to compare the parameters among groups. Correlation analyses were managed using Pearson's correlation. An overall 5% type I error was used to infer statistical significance. Figures were generated using GraphPad Prism (Version 6.0; GraphPad Software Inc., La Jolla California USA).

#### Results

There were thirty-eight patients with primary RLS (24 females 14 males; age 47.26 $\pm$ 14.27 years) and 43 healthy individuals as the control group (26 females 17 males; age 45.23 $\pm$ 9.46 years). The distribution of age, gender, and BMI (kg m<sup>-2</sup>) were not different between the groups

( $p > 0.05$ ). The mean of the disease duration is  $7.7 \pm 7.5$  years among RLS patients (Table 1).

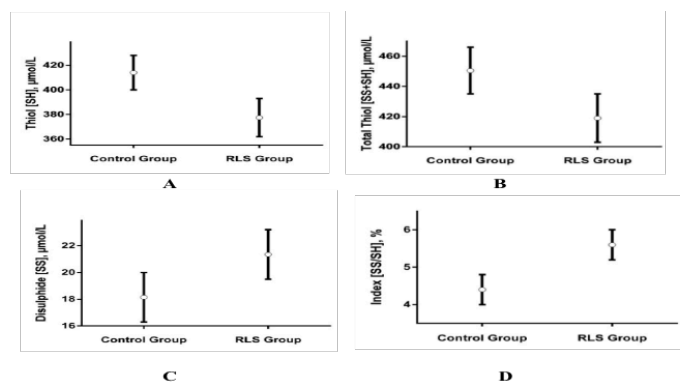
The native thiol and total thiol levels were significantly lower ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.007$ , respectively) while disulphide and index levels significantly higher ( $p = 0.017$ ;  $p < 0.001$ , respectively), in patients with RLS compared with healthy control group (Table 1 and Figure 1).

**Table 1.** General characteristics and thiol-disulphide homeostasis parameters of patients with

	Patient group (n=38)	Control group (n=43)	p value
Age	47.26±14.27	45.23±9.46	0.446
Sex (male/female)	14/24	17/26	0.477
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	26.2±3.8	26.1±3.1	0.842
Duration of Disease (year)	7.7±7.5		
Family History (n)	13		
IRLSSG severity scale	28.12±6.52		
Native Thiol (µmol/L)	376.7±45.8	413.6±45.4	<0.001*
Total Thiol (µmol/L)	419.1±51.7	449.8±48.5	0.007*
Disulphide (µmol/L)	21.2±5.3	18.1±6.1	0.017*
Index (%)	5.6±1.27	4.4±1.46	<0.001*

RLS and control group

\* Indicates a significant statistical difference with  $p < 0.05$ ; All values are given in mean ± SD



**Figure 1.** Thiol-disulphide homeostasis values of healthy control group and RLS group

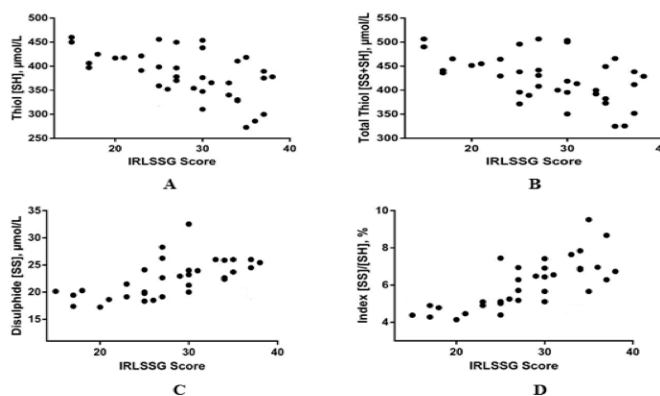
- A. Serum native thiol levels ( $\pm \sigma M$ ) of the healthy control group and RLS group
- B. Serum total thiol levels ( $\pm \sigma M$ ) of the healthy control group and RLS group
- C. Serum disulphide levels ( $\pm \sigma M$ ) of the healthy control group and RLS group
- D. Serum index levels ( $\pm \sigma M$ ) of the healthy control group and RLS group

As shown in Table 2 and Figure 2, significant correlations were found between the thiol-disulphide homeostasis parameters and the severity of the disease symptom assessed using the IRLSSG rating scale ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.001$  for native thiol;  $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$  for total thiol;  $r = 0.37$ ,  $p = 0.020$  for disulphide and  $r = 0.60$ ,  $p < 0.001$  for disulphide/native thiol percent ratio).

**Table 2.** The relationship between the IRLSSG severity scale and thiol-disulphide homeostasis parameters

	IRLSSG Severity Scale	
	r	p value
Native Thiol (µmol/L)	-0.56	< 0.001
Total Thiol (µmol/L)	-0.51	<0.001
Disulphide (µmol/L)	0.37	0.020
Index (%)	0.60	<0.001

\* Indicates a significant statistical difference with  $p < 0.05$ ; IRLSSG: International Restless Leg Syndrome Study Group



**Figure 2.** The relationship between the disease severity and thiol-disulphide homeostasis parameters

- A. The relationship between serum native thiol levels and the disease severity
- B. The relationship between serum total thiol levels and the disease severity
- C. The relationship between serum disulphide levels and the disease severity
- D. The relationship between serum index levels and the disease severity

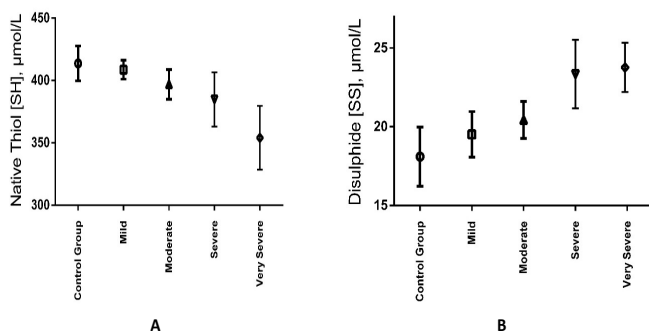
As shown in Table 3 and Figure 3, Significant differences in native thiol and disulphide levels were observed among some groups when classified as mild, moderate, severe and very severe according to the IRLSSG rating scale of restless leg syndrome. Native thiol level decreased as disease severity increased (413.6±45.4 for control; 408.6±3.0 for mild-RLS; 397.4±7.5 for moderate-RLS; 384.7±42.3 for severe-RLS; 354.3±42.3 for very severe-RLS). Also, Disulphide level increased as disease severity increased (18.1±6.1 for control; 19.5±0.58 for mild-RLS; 20.4±0.7 for moderate-RLS; 23.3±4.4 for severe-RLS; 23.4±2.7 for very severe-RLS). When compared with the control group, the native thiol levels of patients with severe RLS ( $p = 0.021$ ) and very severe RLS ( $p < 0.001$ ) are significantly reduced. When compared with the very severe-RLS group, the native thiol levels of patients with mild RLS ( $p = 0.047$ ) and severe RLS ( $p = 0.049$ ) are significantly higher. Also, when compared with the control group, the disulphide levels of patients with severe RLS ( $p < 0.001$ ) and very severe RLS ( $p = 0.003$ ) are significantly higher.



**Table 3.** Native thiol and disulphide values of the healthy control group, mild-RLS group, moderate-RLS group, severe-RLS group and very severe-RLS group

Variable	Control	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	ANOVA	Comparison	Post hoc
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)		Group	p-value
<b>Native Thiol</b> [SH]	413.6±45.4	408.6±3.0	397.4±7.5	384.7±42.3	354.3±42.3	0.001*	1 vs 2	0.845
							1 vs 3	0.468
							1 vs 4	0.021*
							1 vs 5	<0.001*
							2 vs 3	0.731
							2 vs 4	0.375
							2 vs 5	0.047*
							3 vs 4	0.598
							3 vs 5	0.081
							4 vs 5	0.049*
<b>Disulphide</b> [SS]	18.1±6.1	19.5±0.58	20.4±0.7	23.3±4.4	23.4±2.7	0.002*	1 vs 2	0.643
							1 vs 3	0.383
							1 vs 4	<0.001*
							1 vs 5	0.003*
							2 vs 3	0.813
							2 vs 4	0.232
							2 vs 5	0.218
							3 vs 4	0.306
							3 vs 5	0.299
							4 vs 5	0.809

\*Indicates a significant statistical difference with  $p < 0.05$ ; All values are given in mean  $\pm$  SD



**Figure 3.** Native thiol and disulphide values of the control group, mild-RLS group, moderate-RLS group, severe-RLS group and very severe-RLS group  
A. Serum native thiol levels ( $\pm\sigma M$ ) of the healthy control group, mild-RLS group, moderate-RLS group, severe-RLS group and very severe-RLS group  
B. Serum disulphide levels ( $\pm\sigma M$ ) of the healthy control group mild-RLS group, moderate-RLS group, severe-RLS group and very severe-RLS group

## Discussion

Our results suggest a strong relationship between primary RLS and a novel parameter, thiol-disulphide homeostasis. To the best of our knowledge, the present study is the first study that provided data regarding the association between thiol-disulphide homeostasis and primary RLS.

RLS is a very common movement disorder, which could cause disruption to important impairments in quality of life. Pathophysiology of the RLS had not been completely

elucidated yet, but most of the researches are associated with iron metabolism, dopaminergic function, and oxidative stress [15]. In the current study, we focused on the relationship between RLS etiopathogenesis and oxidative stress-related thiol-disulphide metabolism. Previous studies have shown that increased levels of oxidant molecules and decreased levels of antioxidant molecules suggests that patients with RLS are under oxidative stress [6,16,17]. Therefore, oxidative stress could be an important factor in RLS pathogenesis.

Recently, there is growing interest in thiol-disulphide homeostasis test. The many diseases have been associated with a deterioration in thiol-disulphide homeostasis, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, coronary artery disease, acute myocardial infarction, pneumonia, acute pancreatitis, ankylosing spondylitis, and age-related macular degeneration [8,9,18,19]. Thiol compounds forming an important part of the antioxidant defense system are vulnerable to oxidant agents [20]. The oxidation of sulfhydryl (thiol) groups is recognized to be the earliest observable signs of protein oxidation [21]. Thiol groups can undergo oxidation reaction through oxidants and form reversible disulphide bonds. The formed disulphide bonds can again be reduced to thiol

groups via antioxidants. This reversible balance is called thiol-disulphide homeostasis. Also, the index parameter is defined as the disulphide / native thiol ratio. This parameter indicates the direction of thiol-disulphide balance. When the index ratio increases, the homeostasis shifts towards disulphide formation whereas in the opposite situation the homeostasis shifts towards the formation of thiol [7]. Thus, both the antioxidant state (via thiol) and the oxidant state (via disulphide) can be evaluated by measuring plasma thiol-disulphide homeostasis test.

This study was conducted to investigate thiol-disulphide homeostasis, a novel oxidative stress marker in primary restless legs syndrome (RLS) patients. The native thiol level was significantly lower while disulphide and index levels significantly higher, in patients with RLS compared with the healthy control group. The reason of this, thiol groups may be converted to disulphide bonds by the effect of oxidative stress [7]. Thus, the native thiol level decreases because it is used to neutralize oxidative stress, disulphide level increases. Decreased native thiol level and increased disulphide level caused an increase in the index parameter (disulphide/native thiol percent ratio). The increase in the index parameter indicates the shift to the oxidation side of the thiol-disulphide balance. This is the first study in which the functional disulphide bond level, index level, and thiol-disulphide homeostasis are quantitatively demonstrated in RLS patient.

In previous studies, the antioxidant and oxidant capacity in plasma were investigated in patients with RLS. One of these studies has shown antioxidant capacity did not change and oxidant capacity is increased [17]. In another study, oxidant capacity is increased and antioxidant capacity is decreased similarly to the findings of our study [6]. In these studies, researchers' use of total antioxidant/oxidant tests instead of specific antioxidant/oxidant tests, it makes the studies complicated. Because total oxidant/antioxidant measurements can give non-specific and partially inconsistent results. However, thiol-disulphide homeostasis system investigated in our study is only based on measurement of thiol groups and disulphide bonds. Also, thiol-disulphide balance is a specific system which shows both oxidative and antioxidative status and is involved in many important metabolic processes.

In addition, As shown in Table 2 and Figure 2, significant correlations were found between the thiol-disulphide homeostasis parameters and the severity of the disease

symptom assessed using the IRLSSG rating scale [22]. The IRLSSG rating scale was negatively associated with thiol levels (native thiol and total thiol), whereas positively correlated with disulphide and index levels ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.001$  for native thiol;  $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$  for total thiol;  $r = 0.37$ ,  $p = 0.020$  for disulphide and  $r = 0.60$ ,  $p < 0.001$  for disulphide/native thiol percent ratio). As shown in Table 3 and Figure 3, Significant differences in native thiol and disulphide levels were observed among some groups when classified as mild, moderate, severe and very severe according to the IRLSSG rating scale of restless leg syndrome. Native thiol level decreased as disease severity increased (413.6±45.4 for control; 408.6±3.0 for mild-RLS; 397.4±7.5 for moderate-RLS; 384.7±42.3 for severe-RLS; 354.3±42.3 for very severe-RLS). Also, Disulphide level increased as disease severity increased (18.1±6.1 for control; 19.5±0.58 for mild-RLS; 20.4±0.7 for moderate-RLS; 23.3±4.4 for severe-RLS; 23.4±2.7 for very severe-RLS). When compared with the control group, the native thiol levels of patients with severe RLS ( $p = 0.021$ ) and very severe RLS ( $p < 0.001$ ) are significantly reduced. When compared with the very severe-RLS group, the native thiol levels of patients with mild RLS ( $p = 0.047$ ) and severe RLS ( $p = 0.049$ ) are significantly higher. Also, when compared with the control group, the disulphide levels of patients with severe RLS ( $p < 0.001$ ) and very severe RLS ( $p = 0.003$ ) are significantly higher. In other words, as the thiol-related antioxidant level increases, the severity of the disease decreases and as the disulphide-related oxidant level increases, the severity of the disease increases. Therefore, it is clear that the thiol-disulphide homeostasis was related to the severity of the symptoms.

Although we usually focus on oxidative stress in our work, it is known that thiol groups are involved in many metabolic processes. We think that the thiol-disulphide balance may be associated with RLS disease also by different pathways in addition to oxidation.

It is known that drugs prescribed for Parkinson's disease are also used to reduce symptoms of RLS. It has been shown that L-Dopa inhibits enzymes that dysregulate thiol-disulphide homeostasis in the study by Sabens et al. [23]. Our findings have already shown that thiol-disulphide homeostasis is abnormal in RLS (Table 1). The reason why L-Dopa is useful in RLS may be because it inhibits thiol-disulphide oxidoreductase enzymes which

impair homeostasis. Also, it is remarkable that frequently used drugs in treatment such as pergolide, pramipexole, and rotigotine contain sulphur atom which is the main functional component of the thiol groups [24-26].

In our study, there was no significant difference in routine laboratory tests when the patient and control groups were compared. However, significant correlations were found between iron level and native thiol and disulphide levels. Ferritin, transferrin and transferrin receptor are important parameters related to iron deficiency anemia. The studies analyze transferrin have shown that the binding domains of iron (III) on transferrin are probably disulphide bonds on N-domain of the transferrin formed by Cys-117 and Cys-194 amino acid residues which contain thiol groups [27]. It has been reported that compounds containing thiol groups such as cysteine and glutathione mobilize iron found in ferritin in the study by Harrison [28]. Furthermore, another study has shown N acetyl cysteine which contains thiol group regulates intake of iron into cells by inhibition of down-regulation of transferrin receptor [29]. In addition to the above, negatively charged sulphur atoms found in thiol groups have a capacity to bind metal ions and iron is one of them. Biological iron-sulfur [Fe-S] clusters are required for in all cells to continue the life cycle [30]. It appears that thiol and iron metabolism are related to each other in many processes. In our study, there was a significant positive correlation between iron and native thiol levels ( $r=0.39$ ,  $p=0.046$ ), while a significant negative correlation between iron and disulphide levels ( $r=-0.40$ ,  $p=0.037$ ) was observed. Therefore, we have thought that iron deficiency anemia which is frequently seen in RLS may be related to thiol-disulphide homeostasis.

Consequently, the impairment of thiol-disulphide homeostasis observed in RLS disease (Table 1, Figure 1), significant correlations between thiol and disulphide parameters and the IRLSSG score indicating the severity of disease symptoms (Table 2, Table 3, Figure 2, Figure 3), relation to thiol-disulphide homeostasis of many drugs used in RLS treatment and the close relationship between thiol-disulphide parameters and iron deficiency anemia which is a common symptom in RLS suggest that the unclear etiology of RLS disease is highly correlated with thiol-disulphide metabolism in particular. Therefore, thiol-disulphide homeostasis should be taken as a potential target in the RLS.

## Conclusions

Consequently, because of decreased native thiol levels, increased disulphide and the index levels, thiol-disulphide balance in the primary RLS shifted to the oxidation side. Also, the significant correlation between increased oxidation and the severity of symptoms and signs indicates an important role of thiol-disulphide homeostasis in the pathophysiology of the disease. As a result, we have thought that to focus on thiol disulphide homeostasis can be very useful to explain etiopathogenesis of RLS and regulation of the treatment.

**Conflict of interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial disclosure:** There are no organizations financing our research.

**Ethical approval:** This investigation was approved by ethical committee of Ankara Ataturk Training and Research Hospital.

## References

1. Koo, B.B., K. Bagai, and A.S. Walters, Restless legs syndrome: current concepts about disease pathophysiology. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2016; 6.
2. Kim, J. and A.G. Hartzema, Adherence and persistence to ropinirole, pramipexole, and gabapentin in patients with newly diagnosed restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2018; 44: 45-52.
3. Akpinar, S., Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10: 69-79.
4. Iranzo A., Comella CL, Santamaria J, Oertel W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Movement disorders: Official J Movement Disorder Society* 2007; 22: 424-30.
5. Mitchell UH, Obay JD, Hunsaker E, et al. Peripheral dopamine in restless legs syndrome. *Frontiers in Neurol* 2018; 9: 155.
6. Baskol G., Korkmaz S, Erdem F, Caniklioglu A, Kocyigit M, Aksu M. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012; 13: 414-8.
7. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326-32.
8. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016; 28: 315-20.

9. Vural G, Gumusyayla S, Bektas H, Deniz O, Alisik M, Erel O. Impairment of dynamic thiol–disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson’s disease and its relationship with clinical stage of disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 153: 50-5.
  10. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Neselioglu S, Deniz O, Erel O, A novel oxidative stress marker in migraine patients: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Neurol Sci* 2016; 37: 1311-7.
  11. Kundi H, Gok M, Cetin M, et al., Association of thiol disulfide homeostasis with slow coronary flow. *Scandinavian Cardiovasc J* 2016; 50: 213-7.
  12. Altiparmak IH, Erkus ME, Sezen H, et al. Evaluation of thiol levels, thiol/disulfide homeostasis and their relation with inflammation in cardiac syndrome X. *Coronary Artery Dis* 2016; 27: 295-301.
  13. Babaoglu E, Kilic H, Hezer H, et al. Comparison of thiol/disulphide homeostasis parameters in patients with COPD, asthma and ACOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1537-43.
  14. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et al., Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria–history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014; 15: 860-73.
  15. Erden İ., Erden EÇ, Durmuş H, et al. Association between restless leg syndrome and slow coronary flow. *Anatol J Cardiol*; 2014; 14: 612-6.
  16. Higuchi T, Abe M, Mizuno M, et al. Association of restless legs syndrome with oxidative stress and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Sleep Med* 2015; 16: 941-8.
  17. Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Erkal H, et al. Oxidative stress and autonomic nervous system functions in restless legs syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 734-42.
  18. Altuparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, et al., The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia Polska (Polish Heart J)* 2016; 74: 1346-53.
  19. Unal K, Erzin G, Yuksel RN, Alisik M, Erel O. Thiol/disulphide homeostasis in schizophrenia patients with positive symptoms. *Nord J Psychiatry* 2018; 72: 281-4.
  20. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 244-53.
  21. Ergin M, Cendek BD, Neselioglu S, Avsar AF, Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 2015; 35: 788-92.
  22. Allen RP, Picchiatti DL, Auerbach M, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018; 41: 27-44.
  23. Sabens EA, Distler AM, Mieyal JJ. Levodopa deactivates enzymes that regulate thiol-disulphide homeostasis and promotes neuronal cell death: implications for therapy of Parkinson's disease. *Biochem* 2010; 49: 2715-24.
  24. Ma LY, Camerman N, Swartzendruber JK, Jones ND, Camerman A. Stereochemistry of dopaminergic ergoline derivatives: structures of pergolide and pergolide mesylate. *Canadian Chem* 1987; 65: 256-60.
  25. Bennett Jr JP, Piercey MF. Pramipexole—a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 163: 25-31.
  26. Kehr J, Hu X-J, Yoshitake T, Scheller D., Determination of the dopamine agonist rotigotine in microdialysates from the rat brain by microbore column liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatography B* 2007; 845: 109-13.
  27. Chasteen ND. The identification of the probable locus of iron and anion binding in the transferrins. *Trends in Biochem Sci* 1983; 8: 272-5.
  28. Harrison PM. The structure and function of ferritin. *Biochem Education* 1986; 14: 154-62.
  29. Malorni W, Testa U, Rainaldi G, Tritarelli E, Peschle C. Oxidative stress leads to a rapid alteration of transferrin receptor intravesicular trafficking. *Experimental Cell Research* 1998; 241: 102-16.
  30. Johnson DC, Dean DR, Smith AD, Johnson MK. Structure, function, and formation of biological iron-sulfur clusters. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 247-81.
- Corresponding Author: Salim Neselioglu, Ankara Yildirim Beyazit University Faculty of Medicine  
Department of Biochemistry, 06800, Ankara, Turkey.  
E-mail: salim\_neselioglu@hotmail.com



## A multi-purpose system for corneal astigmatic marking

### *Korneal astigmatik işaretleme için çok amaçlı bir sistem*

Ertuğrul Can<sup>1</sup>, Serkan Akkaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs University, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

<sup>2</sup>Kayseri Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Kayseri, Turkey

Received: 02.09.2018

Accepted: 30.10.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.456720

### Abstract

**Aim:** To evaluate a new astigmatism marking system which creates corneal marks for proper toric intraocular lens (IOL) placement to improve results of premium IOL surgery and limbal relaxing incision surgery.

**Material and Method:** Patients were randomly allocated into two groups for preoperative corneal marking in the sitting position. A conventional pendulum marker and the new marking system were compared for vertical misalignment and rotational misalignment. A high-resolution anterior segment camera was used to document the corneal markings, and rotational deviation and vertical misalignment were evaluated.

**Results:** Each group consisted of 40 eyes and all marking points were clearly identified. The mean vertical misalignment in the pendulum marking group and in the new marking system group was  $0,71 \pm 0,62$  mm and  $0,24 \pm 0,12$  mm, respectively. There was a statistically significant difference in vertical misalignment between the two groups ( $p < 0,05$ ). The mean rotational deviation in the pendulum marking group and the new marking system group was  $1,9 \pm 2,4$  degrees and  $0,8 \pm 1,3$  degrees respectively, showing a statistically significant difference ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** While the conventional pendulum marker showed a certain amount of deviation and vertical misalignment, the new marking system marked the desired axis and minimized some possible measurement errors. During use of the new system, the entire cornea and conjunctiva were visible and the procedure was controlled perfectly.

**Keywords:** Astigmatism, cataract, cornea, marking, toric lens

## Öz

**Amaç:** Premium göz içi lens (GİL) cerrahisi ve limbal gevşetici insizyon cerrahisi sonuçlarını daha iyi hale getirmek amacıyla uygun torik GİL yerleştirilmesi için kornea işaretleri oluşturan yeni bir astigmatizma işaretleme sistemini değerlendirmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Hastalar oturma pozisyonunda preoperatif korneal işaretleme için rastgele iki gruba ayrıldı. Konvansiyonel bir sarkaç işaretleyici ve yeni işaretleme sistemi, dikey hizalama hatası ve rotasyonel hizalama hatası açısından karşılaştırıldı. Korneal işaretlerin belgelendirilmesinde yüksek çözünürlüklü ön segment kamera kullanıldı ve rotasyonel sapma ve dikey hizalama hatası değerlendirildi.

**Bulgular:** Her bir grup 40 gözden oluşmaktaydı ve tüm işaret noktaları açıkça tanımlandı. Sarkaç işaretleme grubunda ve yeni işaretleme sistemi grubunda ortalama dikey hizalama hatası sırasıyla  $0,71 \pm 0,62$  mm ve  $0,24 \pm 0,12$  mm idi. İki grup arasında dikey sapmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p < 0,05$ ). Sarkaç işaretleme grubundaki ve yeni işaretleme sistemi grubundaki ortalama rotasyonel sapma sırasıyla  $1,9 \pm 2,4$  derece ve  $0,8 \pm 1,3$  derece idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ( $p < 0,05$ ).

**Sonuçlar:** Konvansiyonel sarkaç belirteci belirli bir miktar sapma ve dikey hizalama hatası gösterse de, yeni işaretleme sistemi istenen eksenli işaretlemiş ve bazı olası ölçüm hatalarını en aza indirmiştir. Yeni sistemin kullanımı sırasında tüm kornea ve konjonktiva görünür idi ve prosedür mükemmel şekilde kontrol edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Astigmatizma, katarakt, kornea, işaretleme, torik lens

## Introduction

Correcting corneal astigmatism during cataract surgery requires precise alignment of the steep meridian of astigmatism [1]. Most of the studies involving astigmatic marking on the cornea use a three-step procedure [2-4].

First, the horizontal axis of the eye before surgery is marked with the patient sitting in an upright position to correct for cyclotorsion. Second, a ring gauge is aligned to the limbus of the cornea with the patient lying on an operation table. Third, the desired axis is marked with a target axis marker. Precise marking of the steep meridian of astigmatism is required because misalignment may result in significant loss of astigmatism reduction. Many of the current traditional marking devices and methods sometimes fail to place the marks in the correct position [5, 6]. A deviation of 10 degrees in marking results in a loss of approximately one-third of the desired astigmatism reduction [7].

We describe an astigmatic marking system which creates corneal marks for proper toric intraocular lens (IOL) placement to improve results of premium IOL surgery and limbal relaxing incision (LRI) surgery.

## Material and Method

This randomized single-center study included patients who

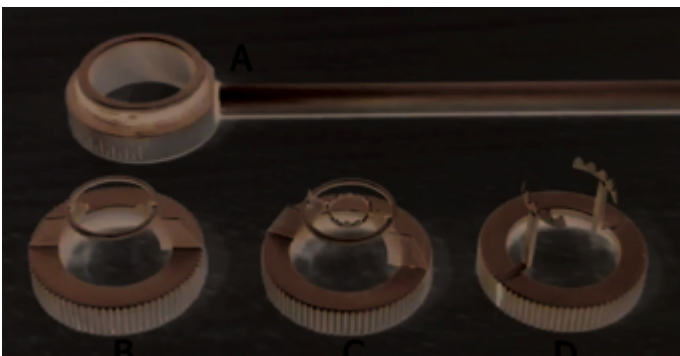
were candidates for cataract surgery. The study was approved by the local ethics committee and the experiments followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants. The patients had a complete ophthalmic examination before the study. They were randomly allocated into two groups, 40 in the pendulum-marking group and 40 in the new marking system group. Online randomization was performed to allocate each patient into one of two equally divided groups based on the marking device. All marking procedures were performed by the same examiner. The examiner had sufficient experience in both marking procedures. In the pendulum-marking group, the marking procedures were performed while the patients were sitting with their heads in an upright position. Because the pendular marker is only capable of marking the horizontal meridian, the marking procedures were performed along the horizontal meridian in both groups.

In the pendulum-marking group, a pendulum marker (Janach, Como, Italy) was dyed with an ink marker. After a drop of topical anesthetic was instilled in their eyes, the patients were asked to fixate on a distant target at their head level while the examiner marked the eye. The horizontal meridian was marked at the limbus (Figure 1).



**Figure 1.** The pendulum marking technique.

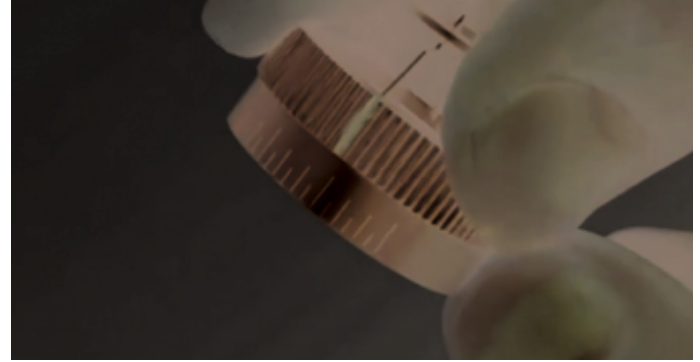
To attain the proper head position, the temporal lid canthus of the eyes was adjusted to lines on the holding bars of the slit-lamp as described previously by Popp et al. [5]. In the new marking system group, a drop of topical anesthetic was first instilled in the eye as in the other group. The system used comprised a vertical stem with a ring gauge at the tip, and three different corneal marking devices including a corneal marking device with only toric marking blades, a corneal marking device with marking blades and a capsulorhexis centration marker, and a corneal marking device with blades for LRI (Figure 2A–D).



**Figure 2A.** A stem with a ring gauge at the tip. **B.** A corneal marking device with only toric marking blades. **C.** A corneal marking device with marking blades and a capsulorhexis centration marker.

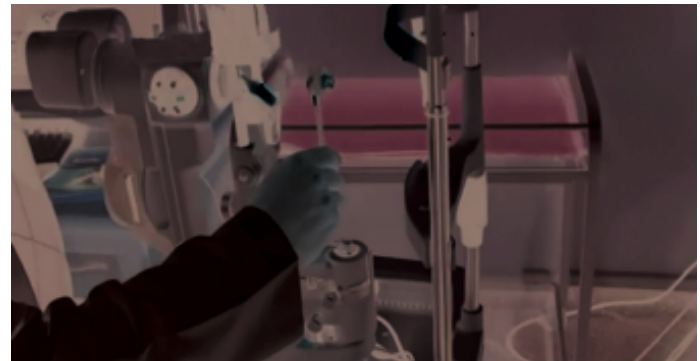
**D.** A corneal marking device with blades for LRI.

The choice of device in the new system was at the surgeon's discretion. The ring gauge includes markings on the outer surface corresponding to 0–180 degrees in five-degree increments. The preferred corneal marking device is fitted securely adjacent to the corresponding part of the ring gauge and the surgeon can manually rotate the marker to align the radial blades with the markings on the outer surface of the ring gauge (Figure 3).



**Figure 3.** The surgeon can manually rotate the marker to align the radial blades with the markings on the outer surface of the ring gauge.

The instrument was inserted into the socket on the support point of the illumination rotation arm of the slit-lamp (Figure 4).



**Figure 4.** The instrument was inserted into the socket on the support point of the illumination rotation arm of the slit-lamp.

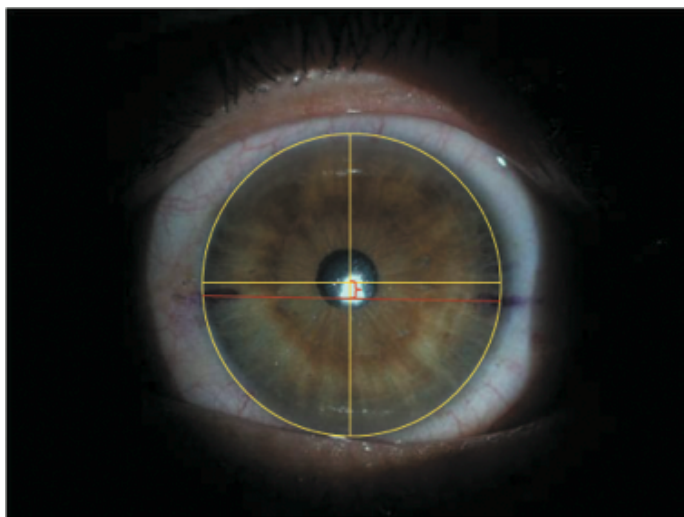
While the patient's position including the forehead was maintained using a chin rest and the eyelid was retracted, the examiner proceeded to mark the patient's eye. The ring with a 0,5 mm width at the distal side of the marking blades was used for alignment. The inner surface of the ring gauge was aligned with the limbus. Marking was performed by pressing the sharp edge of the blades or by application of ink to the sharp edge of the blades leaving a visible mark on the cornea (Figure 5).





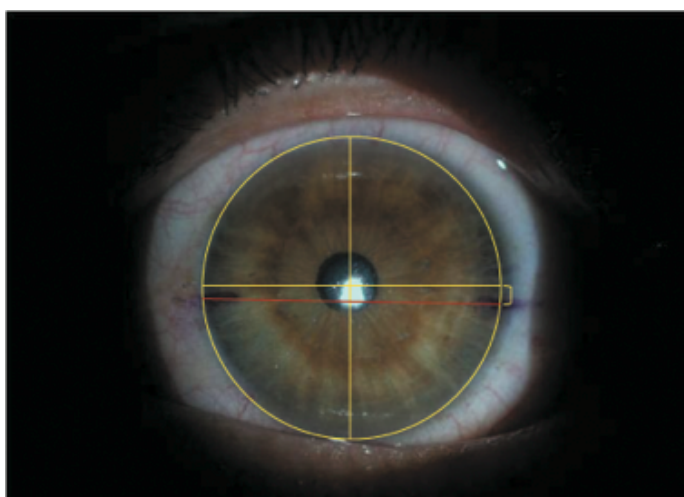
**Figure 5.** Marking was performed by pressing the sharp edge of the blades on the cornea.

After the marking procedures were done, a high-resolution anterior segment camera (Topcon DC-1 Digital Camera) was used to document the corneal markings. A different examiner evaluated the images of each cornea using an image analysis and processing software (Image J). For vertical misalignment analysis, a straight line passing through the center of corneal marks was drawn because the marks had some thickness preventing the examiner from making a fine comparison of the marked meridians. The distance between the straight line and the horizontal meridian passing through the center of the circle best fitting the limbus was calculated (Figure 6).



**Figure 6.** For vertical misalignment analysis, the distance between the straight line and the horizontal meridian passing through the center of the circle best fitting the limbus was calculated.

For rotational deviation analysis, the axis orientation of the straight line passing through the center of corneal marks was calculated and deviation of this value from the horizontal meridian was analyzed (Figure 7).



**Figure 7.** For rotational deviation analysis, the axis orientation of the straight line passing through the center of corneal marks was calculated and deviation of this value from the horizontal meridian was analyzed. Statistical analysis was performed using statistical software (SPSS version 21.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics for continuous variables were represented as mean±SD. The Student's t-test was used to compare the data between the groups. Statistical significance was set at a p-value of < 0,05.

## Results

Eighty eyes of 80 patients who were candidates for cataract surgery were enrolled. The mean age was 38 years (range, 26–63 years). All marking points were clearly identified. The mean vertical misalignment in the pendulum marking group and in the new marking system group was  $0,71 \pm 0,62$  mm and  $0,24 \pm 0,12$  mm respectively, showing a statistically significant difference ( $p < 0,05$ ). The mean rotational deviation in the pendulum marking group and in the new marking system group was  $1,9 \pm 2,4$  degrees and  $0,8 \pm 1,3$  degrees respectively, also showing a statistically significant difference ( $p < 0,05$ ). These results indicate that the new system we used for axis marking is more accurate than the conventional method.

## Discussion

The increasing popularity of toric IOLs have inspired surgeons to align these IOLs at the desired axis with a high degree of accuracy. To achieve successful surgical astigmatism correction outcomes, accurate marking of the cornea is very important. Surgeons need to mark the cornea while the patients are sitting in an upright position, because a significant amount of cyclorotation occurs when they are in a supine position.

It has been reported in a previous study that the average positional cyclorotation was four degrees, and eight percent of the 240 eyes in the study were rotated by 10 degrees [8]. In case of incorrect marking of the eye by surgeons, one degree of misalignment equals a 3,3% decrease in anti-astigmatic effect of the IOL.

Several methods have been described for proper alignment of a toric IOL. Popp et al. compared the results of slit-lamp marking with an insulin needle, a pendular marker, a bubble marker, and a tonometer marker mounted on a Goldmann tonometer. A slight deviation from the horizontal reference meridian was observed with all devices [5]. Assuming that all these devices showed perfect vertical alignment, the horizontal alignment is still unclear. In



cases with vertical or horizontal misalignment, the surgeon extrapolates the axis when using a ring-marking device. Most of current devices require two different additional instruments (after marking the horizontal meridian, a ring gauge and a target axis marker are required) and this can lead to measurement errors in each of the three individual steps. Some devices mounted on the Goldmann tonometer allow clear visualization through a barrel. Although they provide a single-step marking procedure, they have some disadvantages. They are mounted on the slit-lamp indirectly (Goldmann tonometry) with visualization done through a narrow barrel.

With such a device, marking is performed by centering the pupil; however, in case of a dilated pupil, correct alignment can be challenging. The marking system described in the present study has several advantages over conventional techniques. (1) It is a one-step marking procedure that minimizes some possible measurement errors occurring in three-step marking procedures. (2) Measurement is simple and can be performed with basic skills. (3) The entire cornea and conjunctiva are visible and the marking procedure can be controlled perfectly. (4) The system has a circle ring serving as a guide to align the limbus, minimizing vertical and horizontal misalignments. (5) An optional marking device with marking blades and a capsulorhexis centration marker enables the surgeon to make additional marks for successful capsulorhexis as well as successful multifocal IOL centration. (6) The marking blades have sharp points that leave lasting marks. (7) Another optional marking device enables the surgeon to mark the cornea for LRI for astigmatism correction.

Optimal visual results are achieved with correct marking and well centered IOLs. The new astigmatism marking system described here appears to be more accurate than the conventionally used marking methods.

Compared to approaches involving advanced technology that capture iris or conjunctival vessel patterns in digital images and perform calculations for more accurate markings, our technique is simpler and less expensive.

## Acknowledgments/Disclosure

**Funding/Support:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Financial Disclosures:** " Dr. Ertuğrul Can has financial rights on the aforementioned marker as the inventor of the device."

**Declaration of interest:** The authors report no conflicts of interest.

## References

1. Ma JJ, Tseng SS. Simple method for accurate alignment in toric phakic and aphakic intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1631-6.
2. Mendicute J, Irigoyen C, Aramberri J, Ondarra A, Montes-Mico R. Foldable toric intraocular lens for astigmatism correction in cataract patients. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 601-7.
3. Koshy JJ, Nishi Y, Hirschschall N, et al. Rotational stability of a single-piece toric acrylic intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1665-70.
4. Alio JL, Pinero DP, Tomas J, Plaza AB. Vector analysis of astigmatic changes after cataract surgery with implantation of a new toric multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1217-29.
5. Popp N, Hirschschall N, Maedel S, Findl O. Evaluation of 4 corneal astigmatic marking methods. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 2094-9.
6. Visser N, Berendschot TT, Bauer NJ, Jurich J, Kersting O, Nuijts RM. Accuracy of toric intraocular lens implantation in cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1394-402.
7. Felipe A, Artigas JM, Diez-Ajenjo A, Garcia-Domene C, Alcocer P. Residual astigmatism produced by toric intraocular lens rotation. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1895-901.
8. Swami AU, Steinert RF, Osborne WE, White AA. Rotational malposition during laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 561-2.

Corresponding Author: Serkan Akkaya, Kayseri Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, 38080, Kayseri, Turkey

Email: drsakkaya@gmail.com

## Malignite ilişkili vena kava superior sendromunun tedavisinde stent uygulanmasının etkinliği: tek merkez deneyimi

### *Efficiency of endovascular stenting in the treatment of malignancy related vena cava superior syndrome: single center experience*

Ali Ayberk Besen

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Adana, Türkiye

Geliş Tarihi: 06.09.2018

Kabul Tarihi: 30.10.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipergisi.457666

#### Öz

**Amaç:** Malignite ilişkili vena kava superior (VKS) sendromunun semptomatik tedavisinde endovasküler stent uygulanan hastalarda bu yaklaşımın etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Malign VKS sendromu nedeniyle Başkent Üniversitesinde Aralık 2005- Ekim 2016 tarihleri arasında endovasküler stent uygulanan 35 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** 35 hastaya toplam 54 stent işlemi gerçekleştirilmiştir. Hastaların %48'ine tek stent %43'üne ise iki stent konulmuştur. Stent uygulanan hastaların 6'sı kadın 29'u ise erkekti. Tüm hastaların %68'ini evre 4, %77'sini akciğer kanserli hastalar oluşturmuştur. İşlem sonrası 31 (%89) hastada semptomatik rahatlama gözlenmiştir. Hastaların takibinde 4 hastada stent trombozu 2 hastada ise tümör basısı nedeni ile re-stent ihtiyacı olmuştur. Stent sonrası 23 hastaya anti-koagülan tedavi verilmiştir. Tüm grupta ortanca genel sağkalım (GSK) 20 hafta (aralık 6,5-33,4 ) olarak bulunmuştur. Stent sonrası akciğer kanserli hastalarda GSK diğer gruplara göre sayısal olarak daha kısa olarak bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

**Sonuç:** Malignite ilişkili VKS sendromunun palyatif tedavisinde endovasküler stent uygulanması tanı anında ya da progresif hastalık durumunda yüksek klinik başarı ve düşük morbidite ile etkin bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Vena kava superior sendromu, stent, akciğer kanseri

#### Abstract

**Aim:** To evaluate efficacy of the endovascular stenting for symptomatic treatment of malignancy-related vena cava superior (VCS) syndrome.

**Material and Method:** Thirty-five patients who underwent endovascular stenting at Baskent University between December 2005 and October 2016 due to malign VCS were evaluated retrospectively.

**Results:** A total of 54 stenting procedures were performed in 35 patients. 48% of the patients had a single stent and 43% had two stents. Of the patients on stenting, 6 were women and 29 were men. 68% of all patients were stage 4, and 77% were patients with lung cancer. Symptomatic relief was observed in 31 (89%) patients after the procedure. Re-stenting was performed in four patients for stent thrombosis and in two patients for tumor ingrowth. After stenting, 23 patients were given anti-coagulant treatment. Median overall survival (OS) was 20 weeks (range, 6.5-33.4) in the whole group. In patients with lung cancer, OS after stenting was found to be numerically shorter than other groups, but it did not reach statistical significance.

**Conclusion:** Endovascular stenting in the palliative treatment of malignancy-related VCS syndrome is an effective treatment method with high clinical success and low morbidity both in newly diagnosed patients and in patients on progression.

**Keywords:** vena cava superior syndrome, stent, lung cancer

## Giriş

Vena kava superior (VKS) sendromu sağ atriya venöz kan akışının obstrüksiyonu ile oluşan ve baş, boyun ve üst ekstremitelerde progresif ödem ile karakterize klinik durumdur. Temel belirtileri progresif nefes darlığı ve baş ağrısı diğer bulguları glottik ödem, göğüs duvarında venöz kolletarelerin belirgin hale gelmesidir [1]. En sık nedenleri intratorasik malignansiler (%60-85) ve intraravasküler trombozlardır (%30) [2]. Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %2 ila 4'ünde hastalıklarının bir döneminde VKS sendromu gelişmektedir [3]. Lenfoma, metastatik kanserler, germ hücreli tümörler, timoma ve mezotelyoma VKS sendromuna neden olabilecek diğer malign nedenler olarak sıralanabilir [4].

Kanser ilişkili VKS sendromunun yönetiminde temel hedef semptomları azaltarak altta yatan hastalığı tedavi etmek için zaman kazanmaktır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), Non-Hodgkin lenfoma ve germ hücreli tümörler gibi kemosensitif malignitelere bağlı VKS sendromunun tedavisinde tek başına kemoterapi (KT) çoğunlukla yeterli olabilir [5]. Fakat, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) veya kemodirençli safhadaki diğer tümörlerde çabuk semptom kontrolü girişimsel yöntemleri gerektirmektedir [6].

Bu çalışmada malignite ilişkili semptomatik VKS sendromunun palyatif tedavisinde endovasküler stent uyguladığımız hastalarla ilgili klinik tecrübelerimizi paylaşmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Aralık 2005 ile Ekim 2016 tarihleri arasında malign nedenlere bağlı VKS sendromu nedeniyle Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezinde stent tedavisi uygulanan 35 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Benign nedenlere bağlı olan VKS sendromu olan veya maligniteleri olsa bile port veya kateter trombozu nedeniyle yalnızca trombektomi uygulaması yapılan (stent konulmayan) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastalardan işlem öncesi bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. VKS sendromu klinik bulguları olan hastalara toraks bilgisayarlı tomografisi anjiyografi protokolünde çekilerek VKS'a bası ve/veya tromboz radyolojik olarak saptanmış ardından tüm hastalara stent işlemi öncesi venakavagrafi ile tanı teyit edilmiştir. Stent uygulanan hastaların 6'sı kadın 29'u ise erkekti. Hastaların ortalama yaşı 57 (28-75) idi. Stent konulan hastalarda VKS

sendromunun en sık nedeni akciğer kanseri (27 hasta, %77) idi. VKS sendromu nedeniyle stent konulan hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hasta ve tümör özellikleri

Hasta ve tümör özellikleri	Değer
Cinsiyet (hasta sayısı/yüzde)	
Kadın	6 (17,6)
Erkek	29 (82,4)
Yaş	
Median	57
Aralık	28-75
VKS sendromu nedeni (hasta sayısı/yüzde)	
KHDAK	17(48,6)
Adenokarsinom	10 (28,6)
Skuamöz hücreli karsinom	7 (20)
KHAK	10 (28,6)
Germ hücreli tümör	2 (5,7)
Sarkom	2 (5,7)
Lenfoma	1 (2,9)
Meme kanseri	1 (2,9)
Timoma	1 (2,9)
Diğer	1 (2,9)
Hastalık evresi (hasta sayısı/yüzde)	
Lokal-lokal ileri	11 (31,4)
Metastatik	24 (68,6)
Stent sonrası tedavi (hasta sayısı/yüzde)	
Kemoterapi	15 (42,9)
Palyatif radyoterapi	7 (20)
Definitif Kemoradyoterapi	3 (8,6)
Diğer	7 (20)

## İstatistik

Sonuçlar sürekli veriler için ortalama ve ortanca, kategorik veriler için ise oran olarak verilmiştir. Karşılaştırmalı grup testlerinde de student-t testi kullanılmıştır ve  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Genel sağkalım zamanı stent takılımı ve ölüm veya son kontrol tarihi arasındaki zaman olarak hesaplanmıştır. Sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu ve tek değişkenli analiz karşılaştırması ise log-rank testi kullanılarak SPSS 17.0 versiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir (güvenlik aralığı %95).

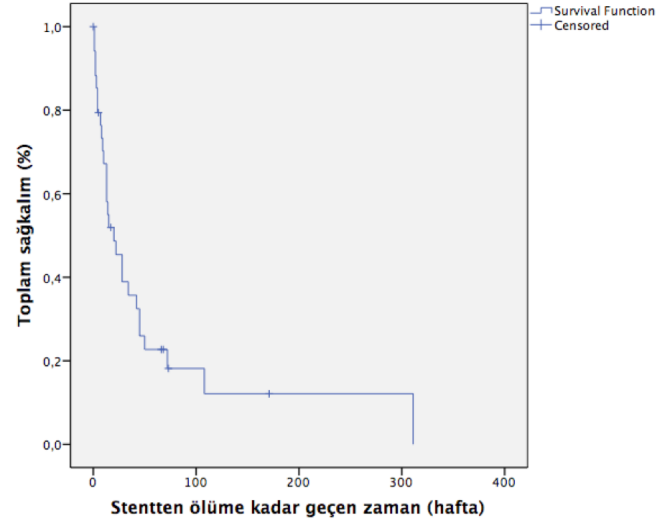
## Sonuçlar

Otuz beş hastaya toplam 54 stent yerleştirme gerçekleştirilmiştir. Tüm grupta 17 hastaya (%48) tek stent, 15 hastaya (%43) 2 stent, 2 hastaya (%6) 3 stent ve 1 hastaya (%3) 4 adet stent yerleştirilmiştir (Tablo 2). İşlem sırasında teknik komplikasyon olarak meme kanseri metastazı nedeniyle stent konulan bir hastada VKS'da rüptür ve hemotoraks gelişmiştir. Fakat hastada mortalite

gerçekleşmemiş re-stent ve plevral drenaj yapılarak müdahale edilmiştir. Hastaların tamamında teknik olarak vena kava akımı yeterli düzeyde sağlanmış işlem sırasında akut re-oklüzyon veya tromboz gerçekleşmemiştir. İşlem sonrası hastaların takibi medikal onkoloji bölümünde hastane yatışı yapılarak sağlanmıştır. İşlemin klinik başarısına hastaların klinik bulgu ve belirtilerine göre karar verilmiştir. Bu amaçla hastalara satürasyon takibi yapılmış, klinik olarak nefes darlığında azalmaya, baş-boyun bölgesindeki ve kollardaki ödem ile göğüsteki kollaterallerde solma gözlenilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 31 (%88,6) hastada semptomatik rahatlama olurken 4 (%11,4) hastada işlemin teknik başarısına rağmen klinik rahatlama saptanmamıştır. 19 (%55) hastaya tanı sonrası ilk tedavi olarak stent uygulanmış, 16 (%45) hastaya ise sistemik kemoterapi süresinde progresif hastalığa bağlı VKS sendromu nedeniyle işlem yapılmıştır. Tüm hastaların %68'ini evre IV hastalar oluşturmuştur. Hastaların takibinde 5 hastada (%14,3) stent trombozu gelişirken, 6 hastada (%17,1) stent disfonksiyonu nedeniyle (4 hastaya stent trombozu ve 2 hastaya tümör basısı için) tekrar stent konulması ihtiyacı olmuştur. İşlem sonrası 34 hastadan 11'i (%32) anti-koagülan tedavi almamış, 23 (%68) hasta ise girişimsel radyoloji ile görüşülerek tromboz riski yüksek olarak değerlendirilmiş ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanmıştır. Anti-koagülan tedavi verilmeyen 11 hastanın hiçbirinde stent trombozu saptanmamış olup, anti-koagülan tedavi verilen 23 hastanın 5'inde (%21) ise stent trombozu geliştiği gözlenmiştir. Anti-koagülan tedavi ve stent trombozu gelişimi açısından herhangi bir ilişki ise saptanmamıştır ( $p=0,15$ ). Çalışmada uygulanan stent sayısı ve tromboz gelişimi arasındaki ilişki de incelenmiş olup stent sayısının artmasının da tromboz riskini artırmadığı gözlenmiştir ( $p=0,09$ ).

Analizin yapıldığı dönemde 35 hastanın 28'i vefat etmişti. Tüm grupta ortalama genel sağkalım (GSK) 20 hafta (%95 CI, 6,5-33,4) olarak bulundu. (Şekil 1). Stent sonrası GSK kanser alt tiplerine göre değerlendirildiğinde KHDAK'de ortalama GSK 33 hafta (%95 CI, 17-51), diğer kanser alt tiplerinde ise 168 hafta (%95 CI, 33-304) olup KHDAK'de ortalama GSK nümerik olarak daha kısa bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p=0,09$ ). KHDAK'li hastalarda, tanıdan sonraki ilk bir ay içinde stent uygulananlarda SK [ortalama 45 hafta (%95 CI, 0-92)], 1 aydan sonra stent uygulanan hastalara [ortalama

8 hafta (%95 CI, 0-20,4)] göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuş olup diğer kanser alt tiplerinde böyle bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,02$ ).



Şekil 1.

Tablo 2 Stent, tromboz ve antikoagülan kullanımına ait özellikler	
Hasta başına uygulanan stent sayısı (hasta sayısı)	
1 stent	17
2 stent	15
3 stent	2
4 stent	1
Stent uygulanma zamanı (hasta sayısı/yüzde)	
Tanıdan hemen sonra	19 (55)
Progresif hastalık nedeniyle	16 (45)
Stent sonrası semptomatik rahatlama (hasta sayısı/yüzde)	
Evet	31 (88,6)
Hayır	4 (11,4)
Re-stent ihtiyacı (hasta sayısı/yüzde)	
Evet	6 (17,1)
Hayır	29 (82,9)
Stent trombozu (hasta sayısı/yüzde)	
Evet	5 (14,3)
Hayır	30 (85,7)
Antikoagülan kullanımı (hasta sayısı)	
Evet	23
Hayır	11
Bilinmiyor	1

## Tartışma

VKS sendromu damarın bitişik tümör dokusu tarafından daraltılmasıyla veya invazyonu ile oluşur [7]. Akciğer kanseri VKS sendromunun en sık nedeni olup olguların %70'inden fazlasından sorumludur. Malignite ilişkili VKS sendromunda primer tümöre yönelik radyoterapi (RT), KT veya bu iki



tedavinin birlikte uygulanması ile klinik iyileşme oranı KHDAK'de RT ile %46 ve KHAK'de KT ile %62-80 olarak bildirilmiştir [8, 9]. 1986 yılında Charnsangavej ve arkadaşları tarafından VKS sendromunun tedavisinde endovasküler yaklaşım tanımlanmıştır [10]. VKS stent kararında semptomatik malign VKS obstrüksiyonu olması ve tanı anında primer tedaviye cevabın yeterli zamanda gelişmeyeceği veya KT ve/veya RT başarısızlığı sonrası klinik iyileşme olmaması etkili olmaktadır. Asemptomatik bireylerde primer VKS stentlenmesini destekleyen yeterli kanıt yoktur [11-13].

Merkezimizde 11 yılda 35 hastaya toplam 54 stent işlemi gerçekleştirilmiştir. Literatürle benzer şekilde işlem yapılan hastaların %75'ten fazlasını akciğer kanserli hastalar oluşturmuştur. Çeşitli yayınlarda malignensi ilişkili VKS sendromunun tedavisinde endovasküler stent işleminin teknik olarak başarı oranı %95-100, semptomatik rahatlama ise yaklaşık %90 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda tüm hastalara teknik olarak başarılı stent koyma işlemi gerçekleştirilmiş olup %88,6 hastada klinik başarı gözlenmiştir. İşlem sırasında sadece bir hastada VKS'da rüptür gelişmiş bu komplikasyonda tekrar stentleme ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Sonuçlarımız diğer yayınlanmış seriler ile uyumlu olarak VKS sendromunda endovasküler girişimin doğru seçilmiş olgularda hem teknik hem de klinik başarı açısından uygun ve tercih edilebilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Stent replasmanı sonrası VKS sendromu rekürrensi çeşitli yayınlarda %0-40 arasında (ortalama %13) olarak bildirilmiş olup bu vakaların çoğunluğunda tekrar girişim ile stent fonksiyonu tekrar sağlanmıştır [13]. Çalışmamızda stent disfonksiyon oranı %17 (6 hasta) olarak bulunmuş olup, 4 hastaya stent trombozu nedeni ile tekrar stent konulmuş 2 hastada ise progresif hastalığa bağlı tümör basısı nedeniyle tekrar girişim gerekmiştir. VKS sendromunun endovasküler stent replasmanı ile tedavisi sonrası kısa süreli antikoagülan/antiagregan tedavi verilmesi genellikle önerilmektedir ancak uzun dönem tedavinin gerekliliği konusu halen tartışmalıdır [13,14]. Stent re-oklüzyonunun önlenmesi için 1 ila 9 ay boyunca anti-koagülan tedavi önerildiği gibi, tek başına anti-agregan tedavi önerenler de mevcuttur [15,16]. Tüm hastalarımız içinde stent oklüzyonu oranı %14 (5 hasta) olarak bulunmuş olup, anti-koagülan tedavi verilmesi veya başlangıçta konulan stent sayısı ile oklüzyonu

arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. İlginç olarak stent oklüzyonu gelişen hastaların tümü uzun dönem anti-koagülan tedavi almış olan hastalardı.

Malignite ilişkili VKS sendromu ile başvuran hastalarda ortalama yaşam beklentisi yaklaşık 6 ay olmakla birlikte altta yatan kanserin türüne göre büyük değişkenlik göstermektedir [12]. KHDAK'li hastaları içeren bir seride VKS sendromunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve ortanca SK'ın 5 ay olarak saptandığı bildirilmiştir [17]. Serimizde literatüre benzer şekilde ortanca SK 20 hafta ve akciğer kanserli hastalarda diğer kanser alt tiplerine göre sayısal olarak daha kısa SK saptandı.

Çalışmamızın retrospektif dizaynından kaynaklanan doğal zayıflığı mevcuttur. Hasta sayımızın sınırlı ve hastalıkların heterojen olması nedeni ile kesin sonuçlara ulaşmak için yeterli görünmemektedir. Örnek olarak; anti-koagülan tedavi alanlarda daha fazla tromboz olması muhtemelen bu hastaların daha riskli olduğu için anti-koagülan aldığını gösterebilir fakat anti-koagülan kullanım kararının nasıl verileceği konusunda bilgi vermektense uzak görünmektedir. Diğer yandan iyi bir multidisipliner yaklaşım gerektiren, çok sık görülmeyen VKS sendromunda literatür incelendiğinde 35 hasta-tek merkez olması, hasta verilerinin teknik detayları ve hasta takiplerinin klinik başarıyı gösterecek şekilde açık olarak verilmesi çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamız maligniteye bağlı VKS sendromunun semptomatik tedavisinde endovasküler stent uygulamasının hem yeni tanı alan hem de mevcut tedavi altında progresyon gösteren hastalarda düşük morbidite ve yüksek başarı oranı ile palyasyon sağlanmasında etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. Rutin uzun süreli anti-koagülan tedavisi verilmesinin yararlılığını göstermek için daha fazla sayıda hasta ile ve tromboz riskine yol açabilecek diğer verilerinde eklendiği bir çalışma yapmak daha uygun olacaktır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev*, 2009; 17: 16-23.

2. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 37.
3. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 531.
4. Wilson, L.D., F.C. Detterbeck, and J. Yahalom. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1862-9.
5. Dombernowsky P, Hansen HH. Combination chemotherapy in the management of superior vena caval obstruction in small-cell anaplastic carcinoma of the lung. *Acta Med Scand* 1978; 204: 513.
6. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 368.
7. Dondelinger RF, Goffette P, Kurdziel JC, Roche A. Expandable metal stents for stenoses of the vena cavae and large veins. *Semin Intervent Radiol* 1991; 8: 252-63.
8. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 77-82.
9. Urban T, Lebeau B, Chastang C, et al. Superior vena cava syndrome in small cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153: 384-7
10. Chamsangavej C, Carrasco CH, Wallace S, et al. Stenosis of the vena cava: preliminary assessment of treatment with expandable metallic stents. *Radiology*, 1986; 161: 295-8.
11. Gauden SJ. Superior vena cava syndrome induced by bronchogenic carcinoma: is this an oncological emergency? *Australas Radiol* 1993; 37: 363-6.
12. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med*, 1981; 70: 1169-74.
13. Uberoi R. Quality assurance guidelines for superior vena cava stenting in malignant disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 319.
14. Oudkerk M, Kuijpers TJ, Schmitz PI, et al. Self-expanding metal stents for palliative treatment of superior vena caval syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19: 146.
15. Nagata T, Makutani S, Uchida H, et al. Follow-up results of 71 patients undergoing metallic stent placement for the treatment of a malignant obstruction of the superior vena cava. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 959.
16. Lanciego C, Chacón JL, Julián A, et al. Stenting as first option for endovascular treatment of malignant superior vena cava syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 585.
17. Martins SJ, Pereira JR. Clinical factors and prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 453.

Sorumlu Yazar: Ali Ayberk Besen, Başkent Üniversitesi, Kışla Sağlık Yerleşkesi, Kazım Karabekir Mah., Gülhatmi Cad. 37/A, 01120 Yüreğir, Adana, Türkiye  
E-posta: besenay@gmail.com

## Akut lösemili hastalarda perianal hastalıkların prevalansı ve güncel yönetimi

### Prevalence and current management of perianal diseases in patients with acute leukemia

Mehmet Gündüz<sup>1</sup>, Şule Mine Bakanay<sup>1</sup>, Samet Yaman<sup>2</sup>, Ahmet Usta<sup>2</sup>, Mehmet Özen<sup>3</sup>, Aysun Şentürk Yıkılmaz<sup>1</sup>, Selin Küçükuyurt Kaya<sup>1</sup>, Servihan Doğan<sup>1</sup>, Sema Akıncı<sup>1</sup>, İmdat Dilek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

Geliş Tarihi:03.04.2018

Kabul Tarihi:11.04.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.412212

### Öz

**Amaç:** Perianal enfeksiyon akut lösemi hastalarının sağkalımını tehlikeye atan, morbiditelerini artıran ve yaşam kalitelerini bozan en önemli enfeksiyon nedenlerinden birisidir.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2009-2017 arasında akut lösemi nedeniyle standart kemoterapi tedavisi alan 125 hasta geriye dönük olarak çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Bu 125 akut lösemi hastasının 25'inde perianal hastalık gelişmiş olup perianal hastalık gelişim riski %20 olarak saptandı. Perianal enfeksiyon ise 13 hastada gelişirken perianal enfeksiyon gelişim riski %10,4 olarak hesaplandı. ALL tanılı hastaların %34'ünde ve AML tanılı hastaların %16'sında perianal hastalık gelişti (p=0,03). Tanıdaki lökosit sayısı 10,000'in üzerinde olanların %29'unda perianal hastalık gelişirken, bu oran lökosit sayısı 10,000'in altında olanlarda %12'de kaldı (p=0,02). ALL hastaları arasında perianal enfeksiyon gelişim riski %21 iken AML hastaları açısından risk %7 olarak saptandı (p=0,04). Perianal hastalık gelişen hastaların %64'ünde perianal hastalığın indüksiyon sırasında geri kalanında ise konsolidasyonda geliştiği ortanca gelişme günününün 13 (aralık:1-40) olduğu gözlemlendi. Perianal hastalık gelişen hastaların %60'ında ateş gözlemlendiği, %28'inde kan kültüründe üreme olduğu, %16'sında sepsis geliştiği ve %20'sinde ilerleyen dönemde cerrahi tedavi gerektiği gözlemlendi. Perianal enfeksiyon gelişimi açısından hastalar incelendiğinde ise hastaların %69'unda enfeksiyonun indüksiyon sırasında geliştiği ve ortanca gelişme günününün 17 (aralık:3-34) olduğu gözlemlendi. Perianal enfeksiyon saptanan hastaların %62'sinde ateş gözlemlendiği, %46'sında kan kültüründe üreme gözlemlendiği, hastaların %15'inde sepsis geliştiği ve hastaların %23'ünün ilerleyen dönemde cerrahi tedavi yapıldığı gözlemlendi. Perianal hastalığı olup kan kültüründe üremesi olan 7 hasta incelendiğinde tüm hastalarda Gram (-) basil ürettiği bunların 5'inin *Klebsiella pnömonia* ve 2'sinin *E. coli* olduğu gözlemlendi. Fizik incelemede abse saptanan ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan 6 hasta mevcuttu. Tüm hastalarda MRG'de de abse olduğu gözlemlendi. Cerrahi girişim yapılan 5 hastaya bakıldığında 3 hastada apse drenajı, 1 hastaya kolostomi açılması yapıldığı, 1 hastaya da polipektomi yapıldığı saptandı.

**Sonuç:** ALL hastalarında AML hastalarına göre daha fazla perianal hastalık ve enfeksiyon geliştiği, perianal hastalığın konservatif tedavi ile büyük oranda düzeltilebileceği ve MRG'nin bu hastaların yönetiminde yol gösterici olabileceği gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lösemiler, perianal hastalık, prevalans, güncel yaklaşım

## Abstract

**Aim:** Perianal infection is one of the most important causes of infection in acute leukemia which puts the life of patients at risk, increases their morbidity and impairs quality of life.

**Material and Method:** At the Ankara Atatürk Training and Research Hospital Hematology Clinic, 125 patients who received standard chemotherapy for acute leukemia between 2009 and 2017 werestudied, retrospectively.

**Results:** Of these 125 acute leukemia patients, 25 (20%) developed perianal disease and 13 (10,4%) developed perianal infection. Perianal disease and infection developed in 34% and 21% of patients with ALL; in 16% and 7% of patients with AML ( $p=0.03$  and  $p=0.04$ ), respectively. Perianal disease was present in 29% of the patients with a leukocyte count greater than 10,000 at diagnosis, but remained at 12% in those with a leukocyte count below 10,000 ( $p=0.02$ ). Perianal disease and perianal infection developed in 64% and 69% of the patients during induction and at a median of 13 days (range: 1-40) and 17 days (range: 3-34), respectively. It was observed that 60% of the patients with perianal disease had fever, 28% had positive blood culture, 16% had sepsis and 20% required surgical treatment. Among 7 patients with perianal disease and positive blood cultures, all had Gram (-) bacilli (5 *Klebsiella pneumonia* and 2 *E. coli*). Of the 6 patients who had masses in physical examination under went pelvic magnetic resonance imaging (MRI). All patients diagnosed with abscesses on MRI. Five patients who under went surgery; 3 abscess drainage, 1 colostomy and 1 polypectomy was performed.

**Conclusion:** It was observed that perianal disease and infection developed more frequently in ALL patients compared with AML patients; perianal disease could be controlled mainly with conservative treatment and MRI could be an important guide in the management of these patients.

**Keywords:** Acute leukemia, perianal diseases, prevalence, current management

## Giriş

Enfeksiyon, kemoterapi alan akut lösemili hastalarda ciddi komplikasyonlardan biridir [1,2]. Perianal enfeksiyonlar hematolojik maliniteli hastalarda sık gözlenen enfeksiyon nedenlerindedir [3,4]. Perianal enfeksiyonlara sıklıkla şiddetli ağrı, şişkinlik, kabızlık eşlik eder ve sistemik enfeksiyon ve hayatı tehdit eden sepsise neden olabilir [5,6]. Perianal enfeksiyon mortaliteye neden olabilirken, anal ağrı ve rahatsızlık hissi de akut lösemi hastalarında yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler [7]. Nötropeni, perianal sepsis için en önemli risk faktörlerinden biridir. Kemoterapi ve radyoterapi sonucu nötropeni gelişen lösemik hastalarda anal mukozal hasar ve buna bağlı lezyonlar gelişebilir. Bu nötropenik hastalar yeterli bir iltihap tepkisi gösterememekte ve bundan dolayı daha az virülan mikroorganizmalar hayatı tehdit eden perianal enfeksiyonlar oluşturabilmektedir [7]. Perianal enfeksiyonların hafif lokal bir selülitten hayatı tehdit eden sepsise kadar değişkenlik gösteren klinik durumundan dolayı nötropenik hastalarda enfeksiyonu tanımak zor olabilir. Bununla birlikte, bu durumdaki nötropenik hastaların klinik sunumu ve yönetimi hakkında çok az veri bulunmaktadır [4,8].

Hematolojik maliniteli hastalarda perianal enfeksiyon insidansı yaklaşık %9 olarak bildirilmiştir [9]. Nötropenik hastalarda patojenlerin perianal bölgedeki giriş yolu tam olarak bilinmemekle birlikte, perianal alandaki bakteriyel enfeksiyonun immünoşüpresyonun bir sonucu olduğuna inanılmaktadır [9,10]. Perianal enfeksiyon klinik olarak enfeksiyonun fiziksel bulguları (eritem veya hassasiyet) ile tanımlanırken, absenin dokümantasyonu, radyolojik görüntülemeye insizyon, drenaj veya patognomonik işaretlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Nötropenik hastalar, sürekli olarak düşük nötrofil sayıları nedeniyle fluktasyon göstermeyen endurasyon geliştirebilir [11]. Anorektal enfeksiyon süresince nötrofil sayılarının değişkenliği dolaylı olarak tedavi seçimini etkiler [9]. Tedavi edilmeyen anorektal enfeksiyona bağlı sepsis yaklaşık % 59'luk yüksek bir mortaliteye sahiptir [12,13]. Buna göre, perianal sepsis, uygun tedaviyi gerektiren bir cerrahi acil olarak kabul edilmiştir [12,14]. Bununla birlikte, çalışmalar anorektal sepsisli nötropenik hastaların, cerrahi tedavisini takiben kötüleştiğini göstermiştir [12,13]. Morbidite ve mortalite, kemoterapinin sistemik toksisitesi, nötropeni, septisemi, düşük trombosit sayımı, steroid uygulaması ve hastalığın ilerlemesi sonucu olabilir [11].



Bu faktörler, bu hasta grubunda cerrahi müdahale ile ilgili karar vermeyi etkilemektedir [4,15]. Perianal apse ve anal fistüller, perianal enfeksiyonun akut ve kronik bulgularıdır [16-18]. Perianal apse ve fistüllerin başlıca tedavisi genel popülasyonda cerrahidir [16,18]. Fakat nötropenik akut lösemi hastalarında cerrahinin dikkatsiz kullanımı, kontrolsüz sepsis ve kanamayla birlikte perianal bölgenin tümünde nekrozuna neden olabilir. Destek tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik en sık uygulanan yaklaşımdır ancak abse gösterildiğinde drenaj ve bazı ilerleyici olgularda ise kolostomi açılarak rektum ve anal bölgenin bir süreliğine devre dışı bırakılması hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Akut lösemili hastalarda perianal enfeksiyon veya hastalık gelişimi ile ilişkili olarak Türkiye verisi kısıtlıdır. Bu çalışmamızda, nötropenik akut lösemili hastalarda perianal hastalık prevalansını ve güncel yönetimini değerlendirmeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2009-2017 arasında tedavi gören 139 akut lösemi (akut myeloid lösemi veya akut lenfoblastik lösemi) hastası geriye dönük incelendi. Bu hastalardan standart kemoterapi tedavisi alan 125 tanesi çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıları, tanıdaki tam kan parametreleri, perianal enfeksiyon veya hastalık varlığı açısından araştırıldı. Perianal hastalığı olanlar da kemoterapi yoğunluğu, klinik ve biyokimyasal parametreler ve tedaviye yanıt açısından değerlendirildi. Hastalarda perianal bölgede semptom veya bulgu veren tüm nedenler perianal hastalık olarak kabul edildi. Perianal enfeksiyon ise yine perianal bölgede abse veya fistül oluşması olarak kabul edildi.

Veriler hasta dosyalarından ve bilgisayar temelli hastane işletim sisteminden elde edildi. Elde edilen veriler SPSS v16,0 (IBM) işletim sistemi kullanılarak analiz edildi. Demografik veriler ortanca (aralık) olarak verildi. Sayısal değişkenler Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler ise Ki-Kare testi kullanılarak kıyaslandı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 125 akut lösemi (96 ALL, 29 AML) hastasının 25'inde perianal hastalık (%20), 13'ünde ise perianal enfeksiyon (%10,4) geliştiği saptandı. Hastaların demografik özelliklerine göre perianal gelişim riskinin karşılaştırması tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta yaşı, cinsiyeti ve tanıdaki laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi açısından perianal enfeksiyonu olanlar ve olmayanlar açısından fark olmadığı görüldü. Perianal hastalık ALL

hastalarının %34'ünde, AML hastalarının ise %16'sında geliştiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,03$ ). Hastaların tanı anındaki tam kan parametrelerine bakıldığında nötrofil, trombosit ve hemoglobin değerlerinin perianal hastalık gelişim riski açısından fark yaratmadığı saptandı. Ancak tanıdaki lökosit sayısı  $10,000/\mu\text{l}$ 'in üzerinde olanların %29'unda,  $10,000/\mu\text{l}$ 'in altında olanların ise % 12'sinde perianal hastalık geliştiği saptandı ( $p=0,02$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Perianal hastalık gelişim riski

	Perianal hastalık(+) (%)	Perianal hastalık(-) (%)	p
Yaş, median (aralık)	55 (16-86)	43 (17-80)	0,10
Cinsiyet, K/E,	41 /59	7 /18	0,23
AML	81 (84)	15 (16)	0,03*
ALL	19 (66)	10 (34)	
Lökosit			0,02*
<10,000/ $\mu\text{l}$	58 (88)	8 (12)	
>10,000/ $\mu\text{l}$	42 (71)	17 (29)	
LDH			1,0
<250U/L	25 (80)	6 (20)	
>250U/L	75 (80)	19 (20)	
Nötrofil/K/uL	380 (0-97100)	70 (0-61100)	0,13
Hb g/dl	9,5 (3,8-15,3)	9,3 (4,6-13,5)	0,81
Trombosit/ $\text{mm}^3$	50 (5-810)	33 (7-230)	0,57

Perianal enfeksiyon gelişimi açısından incelendiğinde hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıdaki LDH ve hemogram parametreleri açısından istatistik olarak fark gözlenmedi (Tablo 2). Ancak ALL hastaları arasında perianal enfeksiyon gelişim riski %21 iken AML hastalarında risk %7 olarak saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,04$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Perianal enfeksiyon gelişim riski

	Perianal enfeksiyon (-) (%)	Perianal enfeksiyon (+) (%)	p
Yaş, median (aralık)	54 (16-86)	43 (17-79)	0,29
Cinsiyet, K/E, n(%)	45 /67	3 /10	0,23
AML	89 (93)	7 (7)	0,04*
ALL	23 (79)	6 (21)	
Tanı değerleri			0,44
Lökosit			
<10,000/ $\mu\text{l}$	58 (89)	7 (11)	
>10,000/ $\mu\text{l}$	53 (90)	6 (10)	
LDH			0,20
<250U/L	25 (83)	5 (17)	
>250U/L	86 (92)	8 (8)	
Nötrofil sayısı/ $\mu\text{l}$	300 (0-97100)	240 (0-2520)	0,64
Hb g/dl	9,3 (3,8-15,3)	9,9 (5,1-13,5)	0,43
Trombosit/ $\text{mm}^3$	44 (5-810)	67 (16-230)	0,57

Perianal hastalık gelişen hastalar incelendiğinde hastaların %64'ünde perianal hastalığın indüksiyon sırasında geri kalanında ise konsolidasyonda geliştiği, ortanca gelişme gününün 13 (Aralık: 1-40) olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Perianal hastalık geliştiği günkü tam kan parametrelerine bakıldığında lökosit sayısının ortanca 720/ $\mu$ l, nötrofil sayısının ortanca 300/ $\mu$ l, lenfosit sayısının ortanca 300/ $\mu$ l, ortanca trombosit sayısının 17,000/ $\text{mm}^3$ , hemoglobinin miktarının 9,1g/dl olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Ayrıca perianal hastalık geliştiği günkü eritrosit sedimentasyon hızının 85 mm/saat, CRP düzeyinin 32,5 mg/l ve albümin düzeyinin 3,3 g/dl olduğu görüldü (Tablo 3). Perianal hastalık gelişen hastaların % 60'ında ateş gözlemlendiği, %28'inde kan kültüründe üreme olduğu, % 16'sında sepsis geliştiği ve % 20'sinde takipte cerrahi tedavi gerektiği gözlemlendi.

Perianal enfeksiyon gelişimi açısından hastalar incelendiğinde ise hastaların % 69'unda enfeksiyonun indüksiyon sırasında geliştiği ve ortanca gelişme gününün 17 (Aralık: 3-34) olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Perianal enfeksiyon gelişimi sırasında hemogram parametrelerine bakıldığında lökosit sayısının ortanca 770/ $\mu$ l, nötrofil sayısının ortanca 330/ $\mu$ l, lenfosit sayısının ortanca 260/ $\mu$ l, trombosit sayısının ortanca 18,000/ $\text{mm}^3$  ve hemoglobinin miktarının ortanca 9,4 g/dl olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Perianal enfeksiyon geliştiği günkü sedimentasyon ortanca 95 mm/saat, CRP ortanca 20 mg/l ve albümin 3,2 g/dl olarak saptandı (Tablo 3). Perianal enfeksiyon saptanan hastaların %62'sinde ateş gözlemlendiği, %46'sında kan kültüründe üreme gözlemlendiği, hastaların %15'inde sepsis geliştiği ve hastaların %23'üne takipte cerrahi tedavi yapıldığı gözlemlendi (Tablo 3).

	Perianal hastalık (%)	Perianal enfeksiyon (%)
Kemoterapi		
Indüksiyon	16 (64)	9 (69)
Konsolidasyon	9 (36)	4 (31)
Ateş		
Yok	10 (40)	5 (38)
Var	15 (60)	8 (62)
Kan kültürü üreme		
Yok	18 (72)	7 (54)
Var	7 (28)	6 (46)
Sepsis gelişimi		
Yok	21 (84)	11 (85)
Var	4 (16)	2 (15)
Cerrahi		
Yok	20 (80)	10 (77)
Var	5 (20)	3 (23)
Gelişim (gün)	13 (1-40)	17 (3-34)
Lökosit/ $\mu$ l	720 (30-46430)	770 (30-5490)
Nötrofil/ $\mu$ l	300 (0-3000)	330 (0-2210)

Perianal hastalığı olup kan kültüründe üremesi olan 7 hasta incelendiğinde tüm hastalarda Gram (-) basil ürettiği bunların 5'inin *Klebsiella pnömonia* (*K. pnömonia*) ve 2'sinin *Escherichia coli* (*E. coli*) olduğu gözlemlendi. Fizik incelemede abse saptanan ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan 6 hasta mevcuttu. Tüm hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de de abse olduğu gözlemlendi. Cerrahi girişim yapılan 5 hastadan 3'üne apse drenajı, 1'ine kolostomi, 1'ine de polipektomi yapıldığı saptandı (Tablo 4).

Manyetik rezonans bulguları (n: 6 hasta)	pelvik abse fistül traktı fissür ödem pelvik abse+fistül	n 2 1 1 1 1
Cerrahi girişim (n: 5 hasta)	apse drenajı kolostomi polipektomi	3 1 1

## Tartışma

Perianal hastalık ve enfeksiyonlar akut lösemi hastalarında her zaman ciddi bir problem olmaktadır. Bu durum, bağışıklık sistemi zayıf olan bu hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Çalışmamızda akut lösemi hastalarında perianal hastalık prevalansı %20, perianal enfeksiyon prevalansı ise %10,4 olarak saptanmıştır. Perianal enfeksiyon prevalansımız (%5-9) daha önce yapılmış çeşitli çalışmalara benzerlik göstermektedir [3,4,19]. Ancak bu çalışmalarda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi perianal hastalık ve perianal enfeksiyonun hastalık spektrumunun çok geniş olmasıdır. Özellikle kemoterapi uygulanan hematolojik maligniteleri olan hastalarda perianal enfeksiyon bulguları hafif lokal ısı ve hassasiyetten hayatı tehdit eden sepsise kadar geniş bir aralıkta değişmektedir [20]. Bu nedenle çalışmamızda hastalar hem perianal hastalık hem de perianal enfeksiyon açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Aynı nedenlerle, perianal enfeksiyonun asıl prevalansı bu çalışmalarda az bulunmuş da olabilir.

Ülkemizde normal popülasyondaki perianal hastalık varlığı hakkında çalışma olmadığından akut lösemi hastalarındaki perianal hastalığın sıklığını diğer ülkelerdeki çalışmalarla kıyaslamak da spekülatif olduğundan uygun olmayacaktır. Çalışmamızda, ALL hastalarında hem perianal enfeksiyon hem de perianal hastalık gelişim riski AML hastalarından

istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Bu farkın ALL hastalarında kullanılan steroid kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündük. Bu saptadığımız farkın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu görüşümüz literatürde kanıtlanmış ilk bulgu olup başka geniş ölçekli çalışmalar ile desteklenmelidir.

Perianal enfeksiyonu artıran bazı hususlar bulunmaktadır. Bunlar; altta yatan malin hastalık olması, immünoşüpresyon durumu, steroid kullanımı, kemoterapi toksisitesi ve düşük trombosit sayısıdır [11,21]. Buna ek olarak, nötropenik hastalarda tanısal veya terapötik prosedürlere bağlı olarak septiseminin gelişimi kolaylaşmakta ve zayıf yara iyileşmesi nedeniyle enfeksiyonun tedavisi yavaş olmaktadır [22-24]. Lehrnbecher ve ark. [25], malign hastalığa sahip ve anorektal enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunda nötropeni olduğunu göstermiştir. Bizim hastalarımızda da benzer şekilde büyük oranda nötropeni ve trombositopeni tespit edilmiştir.

Carlson ve ark. [23] ağır nötropenisi ve perianal enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisinin cerrahi tedaviden üstün olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca başka çalışmalar da orta derecede nötropenisi olan hastaların tek başına antibiyotiklerle başarılı bir şekilde tedavi edildiğini ortaya koymuştur [23,25,26]. Bu nedenle bizim tüm hastalarımızda öncelikli olarak antibiyotik tedavisi verilmiş ve cerrahi tedavi remisyonda iken yapılmıştır.

Perianal apse ve anal fistülün başlıca tedavisi ameliyattır [16,17,27]. Abse zamanında boşaltılmalıdır. Gecikmeli veya yetersiz tedavi hayatı tehdit eden geniş enfeksiyon ve sepsisin ortaya çıkmasına neden olabilir [16]. Bununla birlikte akut lösemi hastalarında kemoterapiden sonra nötropeni ve trombositopeni görülmektedir. Üstelik cerrahi müdahale sonrasında, yara iyileşmesi bozulabilir ve sepsis daha da kötüleşebilir. Cerrahi tedavi için en uygun zamanın ayarlanması, perianal apse ve fistülleri olan lösemik hastalar için bir sorun teşkil etmektedir. Klinik olarak, hastaların lösemisi remisyonda değilse konservatif tutum almakta fayda vardır [28,29]. Cerrahi yaklaşımla tedavi edilen perianal sepsisli nötropenik hastaların oranı çeşitli serilerde %37-58 arasında değişmektedir [11,15]. Bizim hastalarımızda ise cerrahi girişim oranı % 23 olarak hesaplanmıştır. Bu düşük cerrahinin nedeni öncelikli olarak antibiyotik tedavisini tercih etmemiz olabilir.

Akut lösemi hastalarında perianal apse ve anal fistül enfeksiyonunun mikrobiyolojisi üzerine çok az sayıda araştırma yapılmıştır [3,4,19]. Bu çalışmalarda

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *E. coli*, Enterococcus türleri, *K. pneumoniae* ve Bacteroides türleri genel popülasyonda önde gelen patojenler olarak bildirilmiştir [3,4,19,30,31]. Bizim çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde tüm kan kültürü üremeleri Gram (-) basil olup, *K. pnömonia* en sık üretilen patojen olarak dikkati çekmiştir.

Son zamanlarda, MRG perianal anatomiye, fistül yollarını ve apseleri gösteren tetkik olarak öne çıkmıştır [32,33]. Bizim hastalarımızda da MRG lezyonu göstermede oldukça başarılı sonuçlar vermiştir.

Sonuç olarak; perianal abseler ve anal fistüller akut lösemili yetişkin hastalarda görülen yaygın komplikasyonlardır. Nötropenik ALL hastalarında perianal hastalık ve enfeksiyon yönünden daha dikkatli olunmalıdır. Çünkü ALL hastalarında perianal hastalık ve enfeksiyon görülme sıklığı AML hastalarından daha fazla görülmektedir. Nötropenik hastalarda abse gelişmemesi nedeniyle silik semptomlar da perianal enfeksiyon olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle tüm hastalarımızda gözlenen perianal ağrı yakınması ciddiyle ele alınmalı ve sepsise gidişin önlenmesi için ateş olmasa da geniş spektrumlu ve özellikle gram negatif etkinliği olan antibiyotikler gecikmeden başlanmalıdır. Klinik yakınma olduğu halde fizik inceleme ile abse saptanmadığı durumlarda pelvik MRG yapılmalıdır. Antibiyotik tedavisi esas olup cerrahi mümkünse remisyona bırakılmalıdır. Ancak antibiyotik tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan durumlarda cerrahi kaçınılmazdır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Paul M, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Yahav D (2011) Infections in hematological cancer patients: the contribution of systematic reviews and meta-analyses. *Acta Haematol* 125: 80-90.
2. Chen CY, Tsay W, Tang JL, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1044-51.
3. Vanhueverzwyn R, Delannoy A, Michaux JL, Dive C (1980) Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Colon Rectum* 23: 310-2.
4. Barnes SG, Sattler FR, Ballard JO. Perirectal infections in acute leukemia. Improved survival after incision and debridement. *Ann Intern Med* 1984; 100: 515-8.



5. Pini Prato A, Castagnola E, Micalizzi C, et al. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J Pediatr Surg* 2012; 47: e23–7.
  6. Spasova MI, Grudeva-Popova JG, Kostyanev SS, et al. Risk index score for bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with malignancies. *J BUON* 2009; 14: 411–8.
  7. Nada EM, Alshoaiby AN, Alaskar AS, Khan AN. Severe anal and abdominal pain due to typhlitis in a leukemic patient. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 457–9.
  8. Slater DN. Perianal abscess: "Have I excluded leukaemia"? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1682.
  9. Buyukasik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, et al. Ozdemir O, Dundar S. Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 81–5.
  10. Papaconstantinou I, Yiallourou AI, Dafnios N, Grapsa I, Polymeneas G, Voros D. Successful treatment of a severe case of Fournier's gangrene complicating a perianal abscess. *Case Rep Med* 2011: 702429.
  11. Badgwell BD, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, et al. Management and outcomes of anorectal infection in the cancer patient. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2752–8.
  12. Schimpff SC, Wiernik PH, Block JB. Rectal abscesses in cancer patients. *Lancet* 1972; 2: 844–7.
  13. Musa MB, Katakhar SB, Khaliq A. Anorectal and perianal complications of hematologic malignant neoplasms. *Can J Surg* 1975; 18: 579–83.
  14. Merrill JM, Brereton HD, Kent CH, Johnson RE. Anorectal disease in patients with non-haematological malignancy. *Lancet* 1976; 1: 1105–7.
  15. North JH Jr, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, Meropol NJ, Petrelli NJ. The management of infectious and noninfectious anorectal complications in patients with leukemia. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 322–8.
  16. Schubert MC, Sridhar S, Schade RR, Wexner SD. What every gastroenterologist needs to know about common anorectal disorders. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3201–9.
  17. Rizzo JA, Naig AL, Johnson EK. Anorectal abscess and fistula-in-ano: evidence-based management. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 45–68.
  18. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1–12.
  19. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:93–5.
  20. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005; 51 Suppl 1: S42–8.
  21. Chirletti P, Beverati M, Apice N, et al. Prophylaxis and treatment of inflammatory anorectal complications in leukemia. *Ital J Surg Sci* 1988; 18:45–8.
  22. Boddie AW Jr, Bines SD. Management of acute rectal problems in leukemic patients. *J Surg Oncol* 1986; 33: 53–6.
  23. Carlson GW, Ferguson CM, Amerson JR. Perianal infections in acute leukemia. Second place winner: conrad Jobst Award. *Am Surg* 1988; 54:693–5.
  24. Grewal H, Guillem JG, Quan SH, Enker WE, Cohen AM. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs. nonoperative management. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1095–99.
  25. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock SJ. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection* 2002; 30:272–6.
  26. Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo P. Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis* 1988; 10:42–52.
  27. Hebjørn M, Olsen O, Haakansson T, Andersen B. A randomized trial of fistulotomy in perianal abscess. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:174–6.
  28. R L, Pj L, Tm H. Novel biological strategies in the management of anal fistula. *Colorectal Dis* 2012; 14:1445–55.
  29. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, Baxter NN. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 351–8.
  30. Liu CK, Liu CP, Leung CH, Sun FJ. Clinical and microbiological analysis of adult perianal abscess. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44: 204–8.
  31. Eykyn SJ, Grace RH. The relevance of microbiology in the management of anorectal sepsis. *Ann R Coll Surg Engl* 1986; 68: 237–9.
  32. Siddiqui MR, Ashrafian H, Tozer P, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 576–85.
  33. George U, Sahota A, Rathore S. MRI in evaluation of perianal fistula. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011; 55:391–400.
- Sorumlu Yazar: Mehmet Gündüz, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel: +90 312 291 2525  
E-mail: drmgunduz02@gmail.com



## Kısa süre uykusuz bırakılan çocuk hastalarda oksidatif stres düzeyi artıyor mu?

### *Dose oxidative stress increase during short term sleep deprivation in children patients ?*

Halit Halil, Can Demir Karacan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 22.10.2018

Kabul Tarihi: 30.10.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.473475

### Öz

**Amaç:** Oksidatif stres; hücrel metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oluşan oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri hücre içi lipid, protein ve DNA gibi makromoleküllere hasar vererek hücre ölümüne neden olur. Oksidatif stres, birçok kronik hastalığın patogenezinin sorumludur. Çalışmamızın amacı kısa süre uykusuz bırakılan çocuk hastaların oksidatif stres parametrelerinden biri olan serum tiyol-disülfid düzeyini belirleyerek, uykusuzluk süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç veYöntem:** Yaşları altı ay ile 6 yaş arasında değişen, manyetik rezonans görüntüleme

öncesi kliniğimize başvuran çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Yüksek ateş, akut solunum yolu enfeksiyonu, ishal, kusma şikayetleri olan veya majör konjenital anomalisi olan veya kronik hastalığı nedeniyle sürekli ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çekim öncesi en az 4 saat uykusuz bırakılan hastalar çalışma grubu, uykusunu tam alan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Serum tiyol ve disülfid düzeyleri Erel ve ark.'nın geliştirdiği yeni kolorimetrik metot ile bakıldı.

**Bulgular:** Toplam 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 56'sı (%58,9) erkek, 39'u (41,1) ise kız çocuklardı. Hastaların ortanca (IQR) yaşı 2,0 (2,0) yıl, ortanca (IQR) vücut ağırlığı 13,0 (7,0) kg idi. Manyetik rezonans görüntüleme'den önce ortanca (IQR) uykusuzluk süresi 8,0 (4,0) saat idi. Nativ tiyol, total tiyol ve disülfid serum düzeyleri uykusuz ve kontrol hastaların arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı. En az dört saat uykusuz olanlarda uykusuzluk süresi ile disülfid düzeyi arasında orta derecede korelasyon saptandı. Uykusuzluk süresi ile total tiyol arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Kısa süre uykusuz bırakılan çocuklarda oksidatif stress dengesinin bozulmadığı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Tiyol, disülfid, çocuk, oksidatif stress, uykusuzluk

## Abstract

**Aim:** Oxidative stress is defined as the imbalance in the detoxification of antioxidants and reactive oxygen products produced during cellular metabolism. The deficiency of antioxidant leads to errors in oxidative hemostasis. Reactive oxygen products make damage to the macromolecules of the cell like lipid, protein and DNA and this leads to cellular death. Oxidative stress plays role in the pathogenesis of many chronic diseases. We aimed to investigate the relationship between short period sleep deprivation and thiol disulfide parameters of oxidative stress.

**Material and Method:** Children between 6 months and 6 years were included in our study. Children with high fever, upper respiratory tract infection, diarrhea, vomiting, or who had any chronic infection or who use any drugs were excluded from the study. Children who were sleep deprived for more than 4 hours are assigned as the study group. Children who were not sleep deprived are assigned as the control group. Serum thiol and disulfide were calculated using the colorimetric method of Erel's.

**Results:** Ninety five patients were included in the study. Fifty six (58.9%) were male and 39 (41.1%) were females. The median (IQR) age was 2.0 (2.0) year, the median (IQR) weight was 13.0 (7.0) kg. The median (IQR) period of sleeplessness was 8.0 (4.0) hours. There were no significant differences between the two groups according to serum levels of native thiol, total thiol, disulfide and disulfide/native thiol and disulfide/ total thiol and native thiol/ total thiol ratios. There was mild correlation between serum disulfide level and the sleep deprivation periods, but no statistical correlation between serum thiol levels and sleep deprivation periods.

**Conclusion:** We conclude that the oxidative stress hemostasis was not affected by sleeplessness in pediatric patients.

**Keywords:** Thiol, disulfide, pediatrics, oxidative stress, sleep deprivation

## Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gereken pediatrik hastalarda işlem sırasında hasta hareketlerinin görüntü kalitesini olumsuz etkilemesi sebebiyle pediatrik hastalar için genellikle sedasyon veya anestezi gerekli olabilmektedir [1]. Başarılı sedasyon veya anestezi sağlamak için çocuk hastalardan en az 4 saatlik uykusuzluk istenmektedir [2-3]. Literatürde, uykusuzluk süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışma yapılmıştır [4-7]. Fakat bu alanda çocuk hastalarda her hangi bir çalışma yapılmamıştır. Uykusuz bırakılan yetişkin hastalarda ve deney hayvanlarında oksidatif strese ciddi bir dengesizlik oluştuğu ve potansiyel doku hasarına yol açabileceği rapor edilmiştir [5-6]. Öte yandan, 8 saatten kısa süre ve 3-14 günden uzun süre uykusuz bırakılan deney hayvanlarında oksidatif strese dengesizlik oluşmadığını belirten çalışmalar yayınlanmıştır [7].

Oksidatif stres; hücrel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oluşan oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki

artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipid, protein ve DNA gibi makromoleküllere hasar vererek hücre zedelenmesine ve hücre ölümüne neden olur [8]. Oksidatif stres, birçok kronik hastalığın patogenezinin sorumludur. Literatürde, etki mekanizmalarına yönelik çok sayıda araştırma yapılmakta olup, birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu halen güncelliğini koruyan bir alandır [9-11]. Oksidan/antioksidan dengenin değerlendirilmesinde farklı belirteçler kullanılmaktadır [12-13]. Bunlar içinde en güncel olanlarından biri Erel ve ark. [14] 'nın geliştirdiği tiyol/disülfid dengesidir. Tiyol; reaktif oksijen türleri oluşumunu azaltması veya inaktivasyonu hızlandırması ile oksidatif stresi dengeler. Reaktif oksijen türleri ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversibl disülfid bağlarına dönüşür. Disülfid ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür. Tiyol disülfid dengesi antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi ve transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi

mekanizmalarında kritik rollere sahiptir[15-16]. Serum nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri Erel ve ark. [14] 'nın geliştirdiği kit ile ölçülmektedir. Aynı yöntemle disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları ve indeksleri hesaplanmaktadır. Oksidatif stress durumlarında nativ tiyol, total tiyol değerlerinin düşmesi beklenirken disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol indekslerinin yükselmesi beklenmektedir [14].

Yaptığımız araştırmalarda görebildiğimiz kadarıyla pediatrik hastalarda uykusuzluk süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. Çalışmamızın amacı uykusuz bırakılan çocuk hastaların oksidatif stres düzeylerini belirleyerek, uykusuzluk süreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Nisan 2018 ile Eylül 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızı başlatmak için kurumsal etik kurulundan onay alındı. Çalışmamızı Helsinki İlkeler Deklerasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza katılan tüm hastaların ebeveynlerinden çalışma öncesi onam alındı. Yaşları altı ay ile 6 yaş arasında değişen, çeşitli sağlık nedenlerinden dolayı MRG çekimi ihtiyacı olan ve çekim sırasında hareketlerinin görüntü kalitesini olumsuz etkilemesi öngörülen (kooperasyon kurulamayan, ajite ve anksiyeteli olan) ve çekim öncesi başarılı sedasyon veya anestezi sağlamak için en az dört saat uykusuz bırakılan çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar çekim öncesi pediatri doktoru tarafından değerlendirilip fizik muayeneleri yapılmıştır. Yüksek ateş, akut solunum yolu enfeksiyonu, ishal, kusma şikayetleri olan veya majör konjenital anomalisi olan veya kronik hastalığı nedeniyle sürekli ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. MRG çekimi öncesi uykusunu tam alan ve çekim sabahı aştığı saatinde uyanan hastalar kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çekim öncesi en az 4 saat uykusuz bırakılan hastalar çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Sedasyon veya anestezi için hastalara, damar yolu açılırken 3 ml kan örneği alınmıştır, 1 saat sonra 10 dakika boyunca 5000 rpm de santrifüj edildikten sonra oksidatif stress düzeyi çalışılana kadar -20 °C'de tutulmuştur. Serum nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri Erel ve ark. [14] 'nın

geliştirdiği metod ile otomatik spektrofotometrik metod ile (Cobas c501; Roche Hitachi, Basel, Swetzerland)  $\mu\text{mol L}^{-1}$  olarak ölçülmektedir. [14]. Ölçülen parametreler ile birlikte disülfid/tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları da hesaplanmaktadır. İstatistiksel değerlendirmede SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programı kullanılmıştır. Tüm değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ile kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerde normal dağılıma uygun olanlar için ortalama±standart sapma (SD), normal dağılıma uygun olmayanlar için ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtilmiştir. Gruplar arası sürekli sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılanlar için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

## Bulgular

Çalışmamıza 95 hasta dahil edildi. Hastaların 56'sı (%58,9) erkek, 39'u (41,1) ise kız çocuklardı. Hastaların ortanca (IQR) yaşı 2,0 (2,0) yıl, ortanca (IQR) vücut ağırlığı 13,0 (7,0) kg idi. MRG'den önce ortanca (IQR) uykusuzluk süresi 8,0 (4,0) saat idi. En az dört saat uykusuz hastalarda ortanca (IQR) nativ tiyol düzeyi 557,3(75,0)  $\mu\text{mol/L}$ , total tiyol düzeyi 609,4 (85,1) $\mu\text{mol/L}$  ve disülfid düzeyi 24,57 (10,0)  $\mu\text{mol/L}$  idi. Kontrol hastalarında ortanca (IQR) nativ tiyol düzeyi 573,2 (109,0)  $\mu\text{mol/L}$ , total tiyol düzeyi 623,9 (133,1)  $\mu\text{mol/L}$  ve disülfid düzeyi 24,7(13,0)  $\mu\text{mol/L}$  idi (Tablo 1). Serum nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri uykusuz hastalarda kontrol hastalarına göre daha düşüktü. Fakat her iki grup arasında serum nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (Nativ tiyol ( $p=0,304$ ), total tiyol ( $p=0,304$ ) ve disülfid düzeyleri ( $p=0,803$ ), (Tablo 1). Disülfid/tiyol ve disülfid/total tiyol oranları uykusuz hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek idi. (Sırasıyla: 4,56, 4,16 ve 4,47, 4,10). Gruplar arasında oranların ortalamaları açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ), (Tablo 1). En az dört saat uykusuz olanlarda uykusuzluk süresi ile disülfid düzeyi arasında orta derecede korelasyon saptandı (R: -0,541 P: 0,025). Uykusuzluk süresi ile total tiyol arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (R: -0,461 P: 0,063).

**Tablo 1.** Çalışma (en az dört saat uykusuz bırakılan) ve kontrol gruplarının disülfid/tiyol düzeylerinin karşılaştırılması.

Değişken	Çalışma grubu Median(IQR)	Kontrol grubu Median(IQR)	P
Nativ tiyol ( µmol/L)	557,3(75,0)	573,2 (109,0)	(p= 0,850)
Total tiyol ( µmol/L)	609,4 (85,1)	623,9 (133,1)	(p= 0,854)
Disülfid ( µmol/L)	24,57 (10,0 )	24,7(13,0)	(p= 0,437)
Disülfid/nativ tiyol*100	4,56(1,48)	4,47(1,91)	(p= 0,385)
Disülfid/total tiyol*100	4,16(1,20)	4,10(1,70)	(p= 0,385)
Nativ tiyol/total tiyol*100	91,63(2,30)	91,78(2,60)	(p= 0,385)
IQR: Interquartile range			

## Tartışma

Çalışmamızda, kısa süre uykusuz bırakılan çocuklarda ve kontrol grubunda dinamik tiyol-disülfid homeostazi bakıldı. Uykusuzluk süreleri ile tiyol disulfide dengesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ulaşabildiğimiz kadarıyla pediatrik hastalarda uykusuzluk süreleri ile tiyol-disulfid dengesi arasındaki ilişkiyi araştırarak herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu çalışma sonucunda uykusuz olmayan kontrol hastalarında ve en az 4 saat uykusuz bırakılan çalışma grubunda oksidatif stres açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Günümüzde, oksidatif stresin doku hasarı yaparak birçok kronik hastalığın etiyopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir [8-11]. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda farklı hasta gruplarında ve hayvan çalışmalarında uykusuzluk ile oksidatif stres arasındaki ilişki araştırılmıştır [4-7]. Trivedi ve ark. [6] etkili antioksidan olan ve oksidatif stres markeri olarak bilinen glutatyonun serum düzeylerini gece boyu uykusuz bırakılan 21 yaşından büyük 19 yetişkin gönüllü hastada incelemişlerdir. Uykusuz bırakılan hastaların serum glutatyon düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ve uykusuzluk ile oksidatif stres arasında pozitif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada Gopalakrishnan ve ark. [7] uykusuz bırakılan farelerin oksidatif stres ve doku hasarını gösteren süperoksit dismütaz enzim, lipid peroksidasyon ve protein oksidasyon aktivitelerini incelemişlerdir. Sekiz saat gibi kısa süre ve 3 ila 14 gün gibi uzun süre olarak iki farklı uykusuzluk süresi karşılaştırılmıştır. İki farklı uykusuzluk süresine

sahip farelerin beyin, karaciğer ve kas iskelet dokularında oksidatif hasar gelişmediğini ve serum oksidatif stres düzeylerinin artmadığını rapor etmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmaların hiçbirinde çocuk hastalarda oksidatif stress düzeyi ile uykusuzluk ilişkisi araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız bu açıdan ilktir.

Oksidatif stres dengesinin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. En güncel yöntemlerden biri Erel ve ark. [14] 'nın geliştirdiği serum tiyol ve disülfid parametrelerini ölçen yöntemdir. Oksidatif stress süresince tiyol serbest oksijen radikalleri ile oksidlenerek disulfide dönüşür, bu süreçte, tiyol oksidan düzeyleri azaltarak veya etkisizleştirerek oksidatif strese bağlı doku hasarını engeller [15-16]. Oksidatif stress durumu devam ettiği durumlarda tiyol serum düzeyi azalırken disulfid/ tiyol oranı artar. Çalışmamızda uykusuz bırakılan hasta grubunda serum natif tiyol, total tiyol ve disulfid düzeyleri ayrıca disulfid/ natif tiyol, disulfid/total tiyol ve natif tiyol/ total tiyol oranları çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

MRG çekimi için hastanemize başvuran hastaların sedasyonu etkin kılmak için çekim öncesi çocuk hastaların en az dört saat uykusuz bırakılması önerilmektedir. Uykusuz bırakılan çocuk hastaların ebeveyleri zaman zaman uykusuzluğun bir yan etkisi olup olmadığı ile ilgili sorular sormaktadır. Bu nedenle çalışmamızda uykusuzluk süreleri ile oksidatif stress arasında anlamlı ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızın sonucunda en az 4 saat uykusuz bırakılan çocuk hastalarda tiyol- disulfid dengesinin değişmediğini tespit ettik. Uykusuzluk süreleri ile oksidatif stres dengesi arasında ciddi korelasyon saptanmamıştır. Çalışma sonucunun ebeveynlerin çocuklarının uykusuzluğuyla ilgili endişeleri , özellikle ek sağlık sorunları gelişip gelişmeyeceği sorusuna cevap verilmesine yardımcı olacağı kanaatindeyiz..

## Sonuç

Sonuç olarak; MRG çekimi için kısa süre uykusuz bırakılan çocuklarda oksidatif stress dengesi bozulmadığı kanısına varılmıştır.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi:

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



## Kaynaklar

1. Chugani HT. Imaging brain metabolism in the newborn. *J Child Neurol* 2018 Aug 16. doi: 10.1177/0883073818792308.
2. Greenberg SB, Faerber EN, Radke JL, Aspinall CL, Adams RC, Mercer-Wilson DD. Sedation of difficult-to-sedate children undergoing MR imaging: value of thioridazine as an adjunct to chloral hydrate. *AJR Am J Roentgenol* 1994 Jul; 163: 165-8.
3. Delgado J, Toro R, Rascovsky S, et al. Chloral hydrate in pediatric magnetic resonance imaging: evaluation of a 10-year sedation experience administered by radiologists. *Pediatr Radiol* 2015 Jan; 45: 108-14.
4. Villafuerte G, Miguel-Puga A, Rodríguez EM, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrión O. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 234952.
5. Rodrigues NR, Macedo GE, Martins IK, et al. Short-term sleep deprivation with exposure to nocturnal light alters mitochondrial bioenergetics in *Drosophila*. *Free Radic Biol Med* 2018 May 20; 120: 395-06.
6. Trivedi MS, Holger D, Bui AT, Craddock TJA, Tartar JL. Short-term sleep deprivation leads to decreased systemic redox metabolites and altered epigenetic status. *PLoS One*. 2017 Jul 24; 12: 0181978.
7. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation in responses to oxidative stress. *Sleep* 2004 Feb 1; 27: 27-35.
8. Halis Süleyman, Vahdet Gül, Ertuğrul Erhan. Oksidatif stres ve doku hasarı. *Erzincan Tıp Derg* 2018; 1: 1-4
9. Altinel Acoglu E, Erel O, Yazilitas F, et al. Changes in thiol/disulfide homeostasis in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int*. 2018 Jun;60(6):593-96.
10. Uçaktürk SA, Alışık M, Uğur Ç, Elmaoğulları S, Mengen E, Erel Ö. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children and adolescents with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract* 2018; 27: 44-8.
11. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, Yilmazbas P. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2018; 78: 136-42.
12. Ozcan Erel. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112-9.
13. Ozcan Erel. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11.
14. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014 Dec; 47: 326-32.
15. Oliveira PVS, Laurindo FRM. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci (Lond)* 2018 Jun 21; 132): 1257-80.
16. Erenler AK, Yardan T. Clinical utility of thiol/disulfide homeostasis. *Clin Lab* 2017 May 1; 63: 867-70.

Sorumlu yazar: Halit Halil, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Babur Caddesi No. 44, Altındağ 06080, Ankara, Turkey  
E-mail: halidhalil@yahoo.com.

## Is there a relationship between migraine disease and the skull base angles?

*Migren hastalığı ile kafa tabanı açıları arasında bir ilişki var mı?*

Neşe Asal, Mehmet Hamdi Şahan

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kırıkkale, Turkey

Received: 30.03.2017

Accepted: 08.08.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.411138

### Abstract

**Aim:** The aim of the study was to determine whether there were variability in the skull base according to magnetic resonance images in migraine patients.

**Material and Method:** A total of 130 magnetic resonans images including 65 migraine and 65 control groups in the age range 18-50 years were evaluated retrospectively. Modified basal angle (MBA), clivo-axial angle in migraine and control groups were measured by a radiologist in magnetic resonans images. The independent t test was used to compare between the groups. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . In addition, basilar invagination (according to McGregor and Chamberlain line) was evaluated.

**Results:** The migraine group was 13 male, 52 female (mean age of male  $30.38 \pm 11.5$ , mean age of female  $32.54 \pm 9$  years). The control group was 15 males, 50 females (mean age of male  $34.4 \pm 8.6$ , mean age of female  $33.14 \pm 9.7$  years). In the migraine group; the modified basal angle average was  $123.78 \pm 6.06^\circ$  and the clivo-axial angle average was  $142.65 \pm 8.73^\circ$ . In the control group; the modified basal angle average was  $121.6 \pm 5.5^\circ$  and the clivo-axial angle average was  $153.66 \pm 6.35^\circ$ . Significant differences were detected between the groups. There was no difference between the genders for both groups. In the migraine group; according to McGregor line in 3 patients and McGregor and Chamberlain line in 2 patients, basilar invagination was observed. Basilar invagination was not detected in the control group.

**Conclusion:** Changes in the skull base angles (modified basal angle and clivo-axial angle) are observed in migraine patients according to magnetic resonance images.

**Keywords:** Magnetic resonans imaging, migraine, skull base

## Öz

**Amaç:** Migren hastalarında, manyetik rezonans görüntülerine göre kafa tabanı açılarındaki değişkenliğin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 18-50 yaş aralığında 65 migren tanılı ve 65 kontrol grubu olmak üzere toplam 130 manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Migren ve kontrol grubu arasında modifiye bazal açı, klivo-aksiyal açı manyetik rezonans görüntülerde tek radyolog tarafından ölçüldü. Gruplar arasında karşılaştırmada bağımsız t testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Ayrıca baziler invajinasyon (McGregor ve Chamberline hattına göre) açısından değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Migren grubu 13 erkek, 52 kadını (yaş ortalaması erkek  $30.38 \pm 11.5$ , kadın  $32.54 \pm 9$  yıl). Kontrol grubu 15 erkek, 50 kadını (yaş ortalaması erkek  $34.4 \pm 8.6$ , kadın  $33.14 \pm 9.7$  yıl). Migren grubunda; modifiye bazal açı ortalaması  $123.78 \pm 6.06^\circ$ , klivo-aksiyal açı ortalaması  $142.65 \pm 8.73^\circ$  idi. Kontrol grubunda; modifiye bazal açı ortalaması  $121.6 \pm 5.5^\circ$ , klivo-aksiyal açı ortalaması  $153.66 \pm 6.35^\circ$  idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Her iki grup için cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı. Ayrıca migren grubunda; 3 hastada McGregor hattına göre ve 2 hastada McGregor ve Chamberline hattına göre baziler invajinasyon izlendi. Kontrol grubunda baziler invajinasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Migren hastalarında, manyetik rezonans görüntülerine göre kafa tabanı açılarındaki (modifiye bazal açı ve klivo-aksiyal açı) değişiklikler görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik rezonans görüntüleme; migren; kafa tabanı

## Introduction

Migraine is a chronic, paroxysmal and neurovascular disease [1]. Although there are changes in cerebral vascular reactivity, the etiology is controversial [2]. There are many studies on structural changes in the brain of migraine patients. They are usually based on findings of microvascular changes in gray and white matter [2]. The skull base interconnects vascular structures and cerebrospinal fluid (CSF) between spinal canal and cranium. Craniospinal hydrodynamic values may vary depending on the relationship of pressure, flow of blood and CSF between cranium and spinal canal [3]. As far as we know about skull base angles in migraine disease, no information is available in the literature.

The aim of the study was to determine whether there were variability in the skull base according to magnetic resonance images (MRI) in migraine patients.

## Material and Method

In this study, a total of 130 cranial MRI including in which 65 migraine and 65 control groups in the age range of 18-50 years were examined retrospectively between January 2014 and December 2017 in our clinic. Migraine patients were selected from patients diagnosed with migraine according

to the International Headache Society (IHS) criteria [4]. The study included all migraine patients and no distinction was made between subgroups. The control group was selected from those with normal cranial MRI performed for any reason. Ethics committee approval was obtained from Kırıkkale University Faculty of Medicine was also taken (Date: 20.03.2018 Number: 06/06).

Exclusion criteries: Clinical conditions such as craniofacial anomaly, osteogenesis imperfecta, craniocleidodysostosis, Chiari malformation, Hurler's syndrome, Paget's disease, osteomalacia, rickets, rheumatoid arthritis, neurofibromatosis, infection and trauma and tumors that could cause changes in the angle of the skull base were excluded from the study. Patients older than 50 years were not included in the study due to ischemic and degenerative changes.

MRI imaging and examination technique: MRI images were performed using a 1.5 Tesla MRI (Philips MRI Systems, Achiava Release 3,2 Level 2013-10-21, Philips Medical Systems Nederland B.V.) with a cranial coil. Evaluation was performed on T1 sagittal or FLAIR sagittal images.

## Examination technique

1.Modified basal angle (MBA); is the angle between the line extending from dorsum sella to nasiona and the line drawn along posterior boundary of the clivus [3,5] (fig 1).



**Figure 1.** Modified basal angle in sagittal FLAIR weighted-image

2. Clivo-axial angle (CAA); is the angle between the line extending from dorsum sellae to basion and the line drawn along the boundary superoposterior and inferoposterior corners of the C2 vertebrae [3,6-8] (fig 2).



**Figure 2.** Clivo-axial angle in sagittal FLAIR weighted-image

3. Basilar invagination; according to McGregor and Chamberlain line, the superiority of the odontoid process was evaluated (fig 3).



**Figure 3.** Basilar invagination in sagittal FLAIR weighted-image, the Chamberlain line (blue), the McGregor line (yellow)

a. The McGregor line extends from the hard palate to the lowest point of the occipital squama [7,8]

b. The Chamberlain line extends from the hard palate to the midpoint of the posterior margin of the foramen magnum [7,8].

In the study, all measurements on MRI were performed by the same radiologist, experienced in neuroradiology, without knowledge of migraine disease (N.A.).

Statistical analysis: Statistical analyses were performed using SPSS version 20 software (SPSS, Chicago, IL, U.S.A). Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (range). Categorical changes such as sex between the groups were compared with the chi-square test. Non-categorical changes were compared between the age, MBA and CAA groups by the independent t test. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

### Results

The migraine group were included 13 male and 52 female of patients (mean age of male  $30.38 \pm 11.5$ , mean age of female  $32.54 \pm 9$  years). The control group were included 15 males and 50 females (mean age of male  $34.4 \pm 8.6$ , mean age of



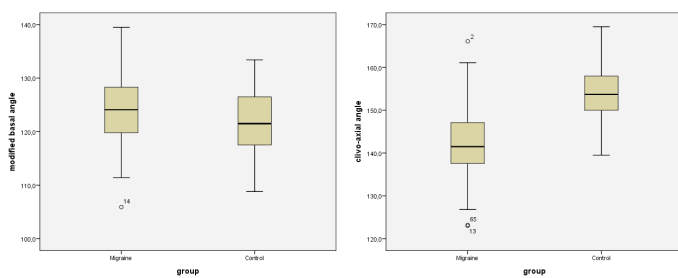
female  $33.14 \pm 9.7$  years). In migraine and control groups MBA and CAA measurement results are shown on Table 1. MBA values were in the normal range in both groups but there was a low increase in angle values in the migraine group compared to the control group. Furthermore, there was a decrease in the CAA values in the migraine group compared to the control group. There was significant difference was found between the groups ( $p < 0.05$ ).

**Table 1.** In migraine and control groups modified basal and clivo-axial angle measurement results

	Migraine group	Control group	P value
	Mean±SD (Range) (°)	Mean±SD (Range) (°)	
Modified basal angle	123.78±6.06 (105.9-139.5)	121.60±5.50 (108.8-133.4)	<0.05
Clivo-axial angle	142.65±8.73 (123-166.1)	153.66±6.35 (139.5-169.5)	<0.05

The results are expressed as mean ± standard deviation (SD) and range

Comparisons of the MBA and the CAA between migraine and control group with Boxplot graphy is shown in fig 4. There was no difference between the genders for both groups. In both groups, superior extension of the odontoid process was evaluated according to McGregor and Chamberlain line. Migraine group; according to McGregor line in 3 patients and McGregor and Chamberlain line in 2 patients, basilar invagination was observed. Basilar invagination was not detected in the control group.



**Figure 4.** Comparisons of the modified basal angle and the clivo-axial angle between groups with Boxplot graphy

## Discussion

Migraine is a chronic, paroxysmal and neurovascular disease that is twice as common in women. This disease starts at any age, the frequency decreases in later ages [1,9]. Craniocervical junction (CCJ), contains a number of anatomical structures, such as foramen magnum, C1, C2 vertebrae, and muscle-connective tissues that provide the connection between the cervical spine and the cranium. Furthermore, it contains important foraminae for vascular and cerebrospinal fluid

between the spinal canal and the cranium [10]. Congenital anomalies (such as Chiari malformation, craniosynostosis, Dandy-Walker malformation), physical deformities due to posture-false movements, neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's, Parkinson's, Multiple Sclerosis) may be occur variability in the anatomy of the skull base [8,10-12]. These changes can cause compression in the brain stem, cerebellum, cervical spinal cord, lower cranial and upper cervical nerves [11,12]. In addition, malformations and deformations of CCJ affect craniocervical hydrodynamic changes due to obstruction and stenosis in blood and CSF flow pathways [8,10,11]. Developing hydrodynamic changes have been associated with clinical manifestations such as migraine, ischemia, dizziness, and psychotic disorders also [10-16]. Due to the process, chronic ischemia, edema, atrophy, hydrocephalus can occur [10]. In our study, we determined variability in MBA, CAA from skull base angles that were involved in migraine pathophysiology.

Secondary to the congenital or acquired skull base deformities, MBA, CAA changes and basilar invagination may be occur [3]. MBA; is the angle between the line extending from dorsum sella to nasion and the line drawn along posterior boundary of the clivus, and has been used to evaluate the platibasis [5]. In the literature there are variations between studies and races at normal angle values. In many studies in the literature, the normal range of angle is in the range of  $125^{\circ}$ - $143^{\circ}$  for adults and it is accepted as platybasia over  $143^{\circ}$  [5,17]. Koenigsberg et al. the normal MBA values were found at  $100^{\circ}$ - $127^{\circ}$  in adults [5,17]. In our study, the MBA was  $105^{\circ}$ - $139^{\circ}$  in migraine patients with a mean of  $123.78 \pm 6.06^{\circ}$ . In the control group, it ranged from  $108^{\circ}$  to  $133^{\circ}$ , with a mean of  $121.6 \pm 5.5^{\circ}$ . There was a significant difference between the two groups ( $p < 0.05$ ).

The CAA is important for craniocervical instability [12]. The CAA is the angle between the line extending from dorsum sella to basion and the line drawn along the boundary superoposterior and inferoposterior corners of the C2 vertebrae [18]. The CAA varies from  $150^{\circ}$  in flexion to  $180^{\circ}$  in extension. The CAA has a normal range of  $145^{\circ}$  to  $160^{\circ}$  in the neutral position [12]. Van Gilder reported that the CAA of less than  $150^{\circ}$  was associated with neurological changes [19,20]. Nagashima and Kubota reported that it was important for anterior spinal cord pressure when the CAA is below  $130^{\circ}$  [21]. In our study, the CAA was  $123$ - $166^{\circ}$  in migraine patients with a mean

of  $142.65 \pm 8.73^\circ$ . In the control group, it ranged from  $139^\circ$  to  $169^\circ$ , with a mean of  $153.66 \pm 6.35^\circ$ . There was a significant difference between the two groups ( $p < 0.05$ ).

Basilar invagination is a developmental anomaly of CCJ, in which displaced to the superior direction of the odontoid process [3,22]. The process can lead to compression of the cervicomedullary junction, so may be change in vasculature-CSF flow rate at this level, and muscle spasm [3]. McGregor and Chamberlain line have been used to evaluate basilar invagination. The Chamberlain line extends from the hard palate to the midpoint of the posterior margin of the foramen magnum. The McGregor line extends from the hard palate to the lowest point of the occipital squama. Basilar invagination is considered if the odontoid tip extends more than 5 mm above the Chamberlain line and more than 7 mm above the McGregor line [3,22-24]. In our study, basilar invagination was observed according to the McGregor line in 3 patients and McGregor and Chamberlain line in 2 patients. Basilar invagination was not detected in the control group.

Limitations of the study: first, included all migraine patients in the patient group and no distinction was made between the subgroups. Second, no evaluated comparing white matter findings and skull base angles. Third, the lower number of male genders in migraine and control group is another limitation of study. Comprehensive studies in which involving migraine subgroups, gender balance, comparison of white matter findings and including other aspects of the cranium such as Boogard's angle, cranial lordosis angle and morphometric distance measurements, will contribute.

## Conclusion

Our study observed that are there changes in the angle of the skull base (MBA and CAA) in migraine patients according to magnetic resonance images. We observed significant a decrease in CAA values and a small increase in MBA values in migraine patients according to control group. It is important to may be cause craniospinal hydrodynamic changes. Craniospinal hydrodynamic changes are associated with white matter changes in migraine disease. According to these findings, there is a significant relationship between migraine disease and skull base angle especially reduced CAA angle. This is the first pilot evaluating study skull base angle variabilities

in migraine patients. However, these findings need to be supported by other studies with more comprehensive studies using a larger patient series. In addition, we recommend that evaluation of skull base angles on MRI in terms of craniovertebral instability in migraine patients.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Yücel Y. Migren baş ağrısında tanı ve tedavi yaklaşımları. Dicle Tıp Dergisi 2008; 35 (4): 281-286.
2. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM et al. Structural brain changes in migraine. JAMA 2012; 14: 308(18): 1889-1897. Doi: 10.1001/jama.2012.14276.
3. Pinter NK, McVige J, Mechtler L. Basilar invagination, basilar Impression and platybasia: clinical and imaging aspects. Curr Pain Headache Rep 2016; 20(8): 49. Doi: 10.1007/s11916-016-0580-x.
4. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. Cephalalgia 3rd edition (beta version) 2013; 33(9): 629-808. Doi: 10.1177/0333102413485658
5. Hirunpat S, Wimolsiri N and Sanghan N. Normal value of skull base angle using the modified magnetic resonance imaging technique in Thai population. J Oral Health Craniofac Sci 2017; 2: 017-021.
6. Martin JE, Bookland M, Moote D, Cebulla C. Standardized method for the measurement of Grabb's line and clival-canal angle. J Neurosurg Pediatr 2017; 20(4): 352-356. Doi: 10.3171/2017.5.PEDS17181
7. Xu S, Gong R. Clivodens angle: A new diagnostic method for basilar Invagination at computed tomography. Spine (Phila Pa 1976) 2016; 41(17): 1365-1371.
8. Ferreira JA and Botelho RV. The odontoid process invagination in normal subjects, Chiari malformation and basilar invagination patients: pathophysiologic correlations with angular craniometry. Surg Neurol Int 2015; 6: 118. Doi: 10.4103/2152-7806.160322
9. Ertas M, Baykan B, Orhan EK et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain 2012; 13(2): 147-157. Doi: 10.1007/s10194-011-0414-5
10. Flanagan MF. The Role of the Craniocervical junction in craniospinal hydrodynamics and neurodegenerative conditions. Neurol Res Int 2015; 2015: 794829. Doi: 10.1155/2015/794829

11. Menezes AH. Craniovertebral junction database analysis: incidence, classification, presentation, and treatment algorithms. *Childs Nerv Syst* 2008; 24(10): 1101-1108. Doi: 10.1007/s00381-008-0605-9
12. Henderson FC Sr, Henderson FC Jr, Wilson WA IV, Mark AS, Koby M. Utility of the clivo-axial angle in assessing brainstem deformity: pilot study and literature review. *Neurosurg Rev* 2018; 41(1): 149-163. Doi: 10.1007/s10143-017-0830-3
13. Vieira DS, Masruha MR, Gonçalves AL et al. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2008; 28(6): 609-613. Doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01564.x.
14. Koerte IK, Schankin CJ, Immler S et al. Altered cerebrovenous drainage in patients with migraine as assessed by phasecontrast magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2011; 46(7): 434-440. Doi: 10.1097/RLI.0b013e318210ecf5
15. Flanagan MF. Migraines, strokes and chiropractic. *Dynamic chiropractic* 2002; 20(21)
16. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *The Journal of the American Medical Association* 2004; 291(4): 427-434
17. Koenigsberg RA, Vakil N, Hong TA et al. Evaluation of platybasia with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26 (1): 89-92
18. Botelho RV, Ferreira ED. Angular craniometry in craniocervical junction malformation. *Neurosurg Rev* 2013; 36(4): 603- 610. Doi: 10.1007/s10143-013-0471-0
19. Pappas CT, Harrington T, Sonntag VK. Outcome analysis in 654 surgically treated lumbar disc herniations. *Neurosurgery* 1992; 30(6): 862-866
20. Reid CS, Pyeritz RE, Kopits SE et al. Cervicomedullary compression in young patients with achondroplasia: value of comprehensive neurologic and respiratory evaluation. *J Pediatr* 1987; 110(4): 522-530
21. Nagashima C, Kubota S. Craniocervical abnormalities. Modern diagnosis and a comprehensive surgical approach. *Neurosurg Rev* 1983; 6(4): 187-197
22. Smith JS, Shaffrey CI, Abel MF, Menezes AH. Basilar invagination. *Neurosurgery* 2010; 66(3): 39-47. Doi: 10.1227/01.NEU.0000365770.10690.6F.
23. Smoker WR. Craniovertebral junction- normal anatomy, craniometry and congenital anomalies. *Radiographics* 1994; 14(2): 255-277.
24. Ross JS. Specialty imaging: craniocervical junction. Lippincott Williams & Wilkins; 2013

Corresponding Author: Neşe Asal, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

E-mail: nese\_asal@yahoo.com.tr

## İntravitreal ranibizumab enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesi

*The effect of intravitreal ranibizumab on optic nerve by pattern VEP test evaluation*

Serkan Demiryürek<sup>1</sup>, Zafer Onaran<sup>2</sup>, Tevfik Oğurel<sup>2</sup>, Nesrin Büyüktortop<sup>2</sup>, Nurgül Örnek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Merkez, Aksaray, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 19.11.2017

Kabul Tarihi: 25.01.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.356239

### Öz

**Amaç:** Koroid neovaskülarizasyonu tedavisi için sık olarak kullanılan anti-VEGF ajan olan ranibizumabın intravitreal enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle koroid neovaskülarizasyonu gelişmiş ve 0,5mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 20 hastanın 20 gözüne ve diğer gözlerine enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. haftalarda patern VEP testi yapıldı. Aynı yaş grubunda 10 kontrol grubu hastasına patern VEP testi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Yaşları 64 ve 82 arasında olan 20 yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastanın yaş ortalaması 73,45 idi. Enjeksiyon yapılan gözlerin başlangıç en iyi görme keskinliği ortalaması 9/100 idi ve son olarak 6. haftadaki en iyi görme keskinliği 14/100' dü. Enjeksiyon yapılan gözlerde başlangıç göziçi basıncı ortalaması 13,85mmHg idi. 1. haftadaki göziçi basınca ortalaması 16,75mmHg ve son olarak 6. haftadaki göziçi basıncı ortalaması ise 14mmHg idi. Hasta grubu ve kontrol grubu VEP dalga boyları ve latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Enjeksiyon yapılan ve diğer gözlerde enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalardaki VEP dalga boylarında ve latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme yoktu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda VEP incelemesi ile 0.5 mg ranibizumabın intravitreal enjeksiyonunun optik sinire dolaylı hasarı olmadığı gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ranibizumab, optik sinir, göziçi basınç



## Abstract

**Aim:** To evaluate the effect of intravitreal injection of ranibizumab, an anti-VEGF agent commonly used for the treatment of choroidal neovascularization, on optic nerve by pattern VEP test.

**Material and Method:** Pattern VEP test was applied to 20 eyes of 20 patients who received 0.5 mg of ranibizumab injection because of age related choroidal neovascularization maculopathy and also to other non-injected eyes of the same patients in 1st and 6th weeks. Results are compared with 10 control patients of same age distribution.

**Results:** Mean age was 73.45 in 20 age related maculopathy patients ranging between 64 and 82. Mean best corrected visual acuity of eyes receiving injection was 9/100 before injection and 14/100 finally on 6th week. Mean intraocular pressure was 13.85mmHg in eyes receiving before the injection, 16.75mmHg at 1st week and finally 14mmHg at 6th week. There was no statistically significant difference between the VEP wavelengths and latencies of the patient group and the control group ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between VEP wavelengths and latencies in 1st and 6th weeks between injection receiving eyes and the other eyes ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** As a result of VEP evaluation it is concluded that 0.5 mg intravitreal ranibizumab injection does not have an indirect toxic effect to the optic nerve.

**Keywords:** Ranibizumab, optic nerve, intraocular pressure

## Giriş

Gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun giderek artması ile birlikte özellikle 65 yaş üzeri erişkinlerde kalıcı görme kaybının en sık nedeni olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) oftalmologların sık olarak karşılaştıkları bir hastalıktır. Fotodinamik tedavinin aktif koroid neovaskülerizasyonu (KNV) olan YBMD'li hastalarda inflamatuvar bir süreci başlatarak kontrollü skatrizasyon sağlaması ve görmeyi koruması bu hastalığın tedavisinde bir umut ışığı olmuştur. YBMD tedavisi için çalışmalar günümüze kadar artarak devam etmiş ve artık hedef büyümüştür. KNV etyopatogenezinde inflamasyon mediatörlerinin ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF) rolünün anlaşılmasıyla artık amaç görmeyi korumanın da ötesinde görmeyi arttırmak olmuştur [1].

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda VEGF' lerin intravitreal olarak enjeksiyonunun KNV gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur [2,3]. Hayvan modellerinde oluşturulan deneysel KNV lezyonlarında VEGF düzeylerinin artmış olduğu immunohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir [4,5]. Ayrıca hayvan çalışmalarında KNV lezyonlarının intravitreal olarak vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörlerinin (anti-VEGF) enjekte edilmesiyle gerilediği gösterilmiştir (6). Bu çalışmaların sonucunda YBMD' ye sekonder KNV gelişiminin retina ve vitreustaki VEGF düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu anlaşılmış ve bu nedenle anti-VEGF ilaçlarla tedavi önem kazanmıştır.

Anti-VEGF ilaçların göziçi uygulamalarıyla ilgili daha önce yapılan toksisite çalışmalarından invitro, klinik ve hayvan çalışmalarında yüksek doz uygulamalar yapılan birkaç çalışma dışında herhangi bir toksisite tanımlanmamıştır. Bu konuda farklı anti-VEGF ajanların toksik etkilerini farklı yöntemlerle araştıran birçok çalışma mevcuttur [7,8,9,10,11,12]. VEGF' lerin koroid neovaskülerizasyonu ve retinal neovaskülerizasyonu gibi fizyopatolojik etkilerinin yanında unutulmaması gereken diğer bir konuda nöronal ve mikrovasküler yapıların fonksiyonlarının devamı açısından önemli fizyolojik ajanlardır.

Çalışmamız ile son zamanlarda KNV tedavisi için sık olarak kullanılan anti-VEGF ajan olan ranibizumabın göziçi enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2012 ile Eylül 2012 tarihleri arasında Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonuna (YBMD) sekonder Koroid Neovaskülerizasyonu (KNV) bulunan ve göziçi ranibizumab enjeksiyonu yapılan 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma randomize, kontrol grubu olan ve prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

Hastalar; hastalıkları, prognoz, uygulanacak tetkik ve tedaviler konusunda bilgilendirildi ve uygulama öncesi her hastadan imzalı bir bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların ilk başvurularında Snellen eşeli ile düzeltilmiş

en iyi görme keskinliği, göziçi basınçları, ön segment ve arka segment muayeneleri kaydedildi. Fundus florosein anjiyografi (FFA) ile KNV lokalizasyonu ve şiddeti saptanarak hastalara göziçi ranibizumab tedavisi önerildi. Göziçi ranibizumab enjeksiyonu öncesinde hastanemizin Nöroloji Kliniğinde pattern VEP testi kayıtları alındı.

Göziçi ranibizumab enjeksiyonu öncesi hastalara topikal tropikamid bir damla damlatılarak pupil genişliği sağlandı. Ameliyathanede steril koşullarda topikal anestezi ile limbusun 3-3,5 mm uzağında skleradan vitreus içine 27g' lik insülin enjektörü ile 0,1ml (0.5mg) ranibizumab (Lucentis®) enjekte edildi. Göz antibiyotikli pomad ile kapatılarak antibiyotikli damla reçete edilip hastalar taburcu edildi. Enjeksiyonun ertesi günü hastalar komplikasyonlar açısından kontrol edildi.

Hastaların her iki gözlerinin ilk başvuru esnasında ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalarda hastalar kontrole çağrılarak enjeksiyon yapılan ve diğer gözlerinin snellen eşeli ile en iyi görme keskinlikleri, göziçi basınçları, ön ve arka segment muayeneleri ve pattern VEP testleri tekrarlanarak kaydedildi. Hastalara 6. hafta kontrollerine kadar ikinci bir enjeksiyon yapılmadı. Kontrol grubu için çalışma grubuyla aynı yaş grubunda, oftalmolojik olarak tamamen sağlıklı 10 hastaya patern VEP testi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı. Sonuçlar karşılaştırılırken enjeksiyon yapılan grup KNV grubu olarak adlandırıldı.

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, "Statistical Packages for the Social Science" (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılım değerlendirmesi ShapiroWilk Testi ile yapıldı Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (ortalama [±standart sapma] ve medyan [minimum-maksimum]), iki grubu sürekli değişkenler açısından karşılaştırırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışma grubunun üç zaman noktasındaki ölçümlerini karşılaştırmak amacı ile Friedman Testi; bu testin anlamlı sonuçlarına dayanarak yapılan ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon Signed Rank Testi uygulandı. Kategorik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda Fisher's Exact Test kullanıldı,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 12'si erkek 8'i kadın hastaydı, ortalama yaş ise 73,45 idi. Kontrol grubu, çalışma grubuyla aynı yaş grubundan 6'sı erkek 4'ü kadın toplam 10 hastadan oluşturuldu.

KNV grubundaki olguların yaş ortalaması  $73.45 \pm 5.12$  yıl,

kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması  $75.70 \pm 7.07$  yıl olarak saptandı. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p=0.475$ ). KNV grubunda 12 (% 60) erkek, 8 (% 40) kadın olgu vardı. Kontrol grubunda 6 (% 60) erkek, 4 (% 40) kadın olgu vardı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ( $p=1,00$ ).

KNV grubundaki olguların enjeksiyon öncesi (EÖ) sağ ve sol göz görme keskinliği (GK) değerleri, kontrol grubundaki olguların GK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p < 0.001$ ).

İki grubun EÖ sağ göze yapılan VEP testi parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ( $p=0.895$ ), P100 ( $p=0.537$ ), N145 ( $p=0.279$ ) latansları ve P100 ( $p=0.741$ ) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 1).

Grupların EÖ sol göze yapılan VEP testi parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ( $p=0.448$ ), P100 ( $p=0.298$ ), N145 ( $p=0.081$ ) latansları ve P100 ( $p=0.843$ ) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1.** İki grubun enjeksiyon öncesi VEP testi parametrelerine ait karşılaştırmalar

EÖVEP testi	GRUPLAR		p
	KNV (n=20)	Kontrol (n=10)	
	Ort±Sd	Ort±Sd	
Sağ göz N75 latansı (ms)	75.35±7.60	73.80±2.94	0.895
Sağ göz P100 latansı (ms)	104.80±9.29	103.60±2.27	0.537
Sağ göz N145 latansı (ms)	146.05±11.89	144.90±3.45	0.279
Sağ göz P100 genliği (mv)	5.02±3.06	5.28±0.85	0.741
Sol göz N75 latansı (ms)	75.25±6.44	75.80±2.74	0.448
Sol göz P100 latansı (ms)	102.75±9.28	103.80±1.62	0.298
Sol göz N145 latansı (ms)	145.60±9.41	143.50±2.68	0.081
Sol göz P100 genliği (mv)	5.38±3.17	5.20±1.11	0.843

İki grubun ES 1. hafta sağ göze yapılan VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ( $p=0.823$ ), P100 (0.518), N145 ( $p=0.261$ ) latansları ve P100 ( $p=0.732$ ) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. İki grubun ES 6. hafta sağ göz VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ( $p=0.848$ ), P100 ( $p=0.498$ ), N145 ( $p=0.256$ ) latansları ve P100 ( $p=0.743$ ) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

İki grubun ES 1. hafta sol göze yapılan VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ( $p=0.452$ ), P100 (0.302), N145 ( $p=0.103$ ) latansları ve P100 ( $p=0.768$ ) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. İki grubun ES 6. hafta sol göz VEP parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ( $p=0.461$ ), P100 ( $p=0.336$ ), N145

( $p=0.125$ ) latansları ve P100 ( $p=0.740$ ) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen N75 ( $p=0.491$ ), P100 ( $p=0.911$  ve N145 ( $p=0.363$ ) latansları; ve P100 genlikleri ( $p=0.057$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (Tablo 2).

**Tablo 2.** KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen patern VEP testi parametrelerine ait karşılaştırmalar

Patern VEP testi	EÖ	ES 1. hafta	ES 6. hafta	p
N75 latansı (ms)	75.35±6.36	75.15±6.37	75.25±6.32	0.491
P100 latansı (ms)	104.10±10.00	103.30±9.46	104.10±8.22	0.911
N145 latansı (ms)	144.80±12,51	146.30±11.23	144.80±12.51	0.363
P100 genliği (mv)	4.91±3.05	4.79±2.93	4.64±2.99	0.057

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Bu anlamlı fark, ES (enjeksiyon sonrası) 6. hafta GK değerlerinin EÖ GK ( $p<0.001$ ) ve ES 1. hafta GK ( $p<0.001$ ) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. EÖ GK değerleri ile ES 1. hafta GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ( $p=0.317$ ).

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen göz içi basıncı (GİB) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Bu anlamlı farkın, ES 1. hafta GİB değerlerinin EÖ GİB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı. ES 1. haftadaki bu anlamlı GİB yüksekliği, vitreus içine uygulanan enjeksiyona bağlı vitreustaki volüm artışına bağlandı. EÖ GİB değerleri ile ES 6. hafta GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ( $p=0.683$ ).

## Tartışma

Göziçine uygulanan anti-VEGF ajanların retinal toksisiteleri çok sayıda insan ve hayvan çalışmalarında test edilmelerine ve güvenli bulunmalarına rağmen optik sinir fonksiyonlarına etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır.

Anti-VEGF ilaçların göz içine uygulamaları sonucunda ortamdaki VEGF miktarında azalma meydana gelmektedir. Retinal mikrosirkülasyon ve optik sinirin kökenini oluşturan retinal nöronların apoptozisten korunmasında önemli rolü olduğu bilinen VEGF' in azalması sonucu retinal iskemi ve optik sinir fonksiyonlarında gerileme oluşabilir [13]. Çalışmamızda göziçine uygulanan bir anti-

VEGF ajan olan ranibizumabın optik sinir üzerine etkisini patern-VEP testi ile fonksiyonel açıdan değerlendirdik.

YBMD'si olan ve diğer sağlıklı grup arasında VEP parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Burada aynı yaş grubunda sağlıklı insanları seçmemizin nedeni yaşın VEP parametreleri üzerinde etkisini ortadan kaldırmaktı.

Enjeksiyon yapılan gözler ve diğer gözlerin enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. haftalardaki patern-VEP kayıtları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmedi. Enjeksiyon yapılan gözlerde görme keskinliği değerlendirildiğinde enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 6. haftadaki görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme vardı. Bu durum KNV lezyonunun gerilemesine bağlandı. Bu üç zaman noktasındaki enjeksiyon yapılan gözlerin göziçi basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği izlendi ve 6. haftada enjeksiyon öncesindeki ölçüm derecelerine gerilediği izlendi. Göziçi basıncın 1. haftada yükselmesi ve sonrasında gerilemesi vitreus içine verilen ranibizumabın volüm artışı yapmasına bağlandı.

Daha önce yapılan benzer bir çalışmada Tamer A. Macky ve ark. [12] bir başka anti-VEGF ajan olan bevacizumab enjekte ettikleri KNV hastalarının, enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalarda ERG ve flash-VEP testleriyle optik sinir ve retina fonksiyonlarını incelemişlerdir. Çalışmaya katılan 55 hastanın 55 gözüne 1.25 mg/ml bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalardaki görme keskinliği değerlendirildiğinde başlangıçta 4/60 olan görme keskinliği ortalamasının 6. haftada ortalama 6/60' a çıktığı görülmüş. Bu durum KNV lezyonunun gerilemesine bağlanmış ve bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Bakri J. ve ark. [9] yaptığı hayvan çalışmasında, 8 tavşan gözüne intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamış ve gözler çıkarılarak retina ve optik disklerinden kesit alınarak ışık mikroskopisi altında histolojik inceleme yapılmış ve sonuç olarak kontrol grubuyla enjeksiyon yapılan grup arasında histolojik olarak fark izlenmemiş ve histolojik olarak incelenen retina tabakalarının intakt olduğu görülmüştür.

Luthra ve ark. [7] yaptıkları bir çalışmada, insan retinal pigment epitelyum hücreleri, sıçan nörosensöriyel ve insan mikrovasküler endotel hücre kültürleri üzerine doğrudan 1 mg bevacizumab maruziyetinden sonra 2. 6. ve 24.



saatlerde hücrelerin hala canlılığını devam ettirdiklerini ortaya koymuşlardır.

Manzano ve ark. [8] yaptıkları hayvan çalışmasında, 20 tane albino tavşanın tek gözlerine 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 14. günde histolojik kesitler alınarak ışık mikroskopunda incelenmiş. Histolojik kesitler incelendiğinde enjekte edilen ile diğer gözler arasında fark saptanmamıştır. Myers ve ark. [11] yaptıkları çalışmada, yaygın olarak kullanılan 3 anti-VEGF ajan olan pegaptanib sodyum, bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonu yaptıkları tavşan gözlerinin enjeksiyon öncesi ve sonrası 8. haftada ERG ve immünohistokimyasal yöntemlerle retina tabakalarının fonksiyonlarını ve histolojik kesitlerini incelemişlerdir. Bu çalışmada uygulanan anti-VEGF dozları klinik kullanım dozlarının 3 katı fazla miktarda uygulanmıştır. Elde edilen bulguların immünohistokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelerinde retina tabakalarında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

İntravitreal uygulanan Anti-VEGF ilaçlarla yapılan bu toksisite çalışmaları incelendiğinde, yüksek dozlarda uygulanan çalışmaların birkaçında fonksiyonel ve histolojik olarak kısmi toksisite bulguları saptanmış olup klinik uygulama dozlarında ise hiçbir toksisite saptanmamıştır. Bu durum bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışmada, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan gözlerde optik sinir fonksiyonlarında anlamlı herhangi bir azalma olmaksızın tolere edilebilir görünmektedir. Ancak yaptığımız çalışma kısa süreli olup daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olabilir.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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

### **Kaynaklar**

1. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve anti-VEGF tedavi. Göz hastalıkları ve anti-VEGF tedavi (2009).
2. Wang F, Rendahl KG, Manning WC, Quiroz D, Coyne M, Miller SS. AAV-Mediated expression of vascular endothelial growth factor induces choroidal neovascularization in rat. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 781-90.

3. Yu MJ, Shen WY, Lai MC, Constable IJ, Papadimitriou JM, Rakoczy PE. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in abnormal vascular changes in the adult rat eye. GrowthFactors 2000; 17: 301-12.
4. Shen WY, Yu MJ, Barry CJ, Constable IJ, Rakoczy PE. Expression of cell adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization in therat. Br J Ophthalmol 1998; 82: 1063-71.
5. Yi X, Ogata N, Komada M, Yamamoto C, Takahashi K, Omori K, Uyama M. Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 235: 313-9.
6. Lassota N. Clinical and histological aspects of CNV formation: studies in an animal model. Acta Ophthalmol 2008; 86: 1-24.
7. Luthra S, Narayanan R, Eduardo L, et al. Evaluation of invitro effects of bevacizumab on retinal pigment epithelial, nörosensory retinal and microvascular endothelial cells. RETINA 2006; 26: 512-8.
8. Manzano A, Roberta P, Gholam A, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab. RETINA 2006; 26: 257-61.
9. Bakri J, Cameron D, Pulido J, et al. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. Am J Ophthalmol 2006; 142: 162-4.
10. Christoforidis JB, Carlton MM, Knopp MV, Hinkle GH. PET/CT imaging of I-124 radio labeled bevacizumab and ranibizumab after intravitreal injection in a rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 5899-9037
11. Myers A, Adrian M, Bruun A, et. al. Retinal Function and Morphology in Rabbit After Intravitreal Injection of VEGF Inhibitors Current Eye Research 2012; 37: 399-407.
12. Tamer A. Macky and Mohamed M. Mahgoub. Electrophysiological Assessment of Optic Nerve and Retinal Functions Following Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin). J Ocular Pharmacol Therapeutics: DOI. 2011; 141: 10-1089.
13. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004; 25: 581-611.
14. Luke M, Januschowski K, Luke J, et. al. The effects of ranibizumab (Lucentis) on retinal function in isolated perfused vertebrate retina. Br J Ophthalmol 2009; 93: 1396-400.

Sorumlu Yazar: Serkan Demiryürek, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Merkez, 68200, Aksaray, Türkiye

E-mail: serkandemiryurek@yahoo.com.tr



## Larinksin az görülen skuamöz hücreli karsinom varyantları: tek merkeze ait 7 yıllık deneyim

*Rare squamous cell carcinoma variants of the larynx: 7 years experience of one center*

Deniz Arık<sup>1</sup>, Evrim Yılmaz<sup>1</sup>, Funda Canaz<sup>1</sup>, Özgür Pınarbaşı<sup>2</sup>, Melek Kezban Gürbüz<sup>2</sup>, Mustafa Fuat Açıkalm<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Eskişehir, Türkiye

Geliş Tarihi: 27.12.2017

Kabul Tarihi: 28.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.371912

### Öz

**Amaç:** Larinksin malign epitelyal tümörleri arasında skuamöz hücreli karsinom en sık görülendir. Dünya Sağlık Örgütü, skuamöz hücreli karsinomun farklı alt tiplerini tanımlamıştır. Bu varyantlardan bazıları konvansiyonel skuamöz hücreli karsinoma göre daha iyi, bazıları ise daha kötü prognozludur. Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinomun az görülen varyantları sunulmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda son 7 yıllık dönemde tüm larinks biyopsileri taranmıştır. Skuamöz hücreli karsinom varyantları şeklinde tanı alan hastalar belirlenmiş, olguların histopatolojik ve klinik özellikleri derlenmiştir.

**Bulgular:** Yedi yıllık dönemde larinks biyopsisi yapılan 1148 olgu bulunmaktadır. Bu olgulardan 460'ı skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır. Bunlardan 31'i nadir görülen skuamöz hücreli karsinom varyantıdır. Bunlar arasında 3 verrüköz karsinom, 6 bazaloid, 11 papiller, 4 iğsi hücreli, 6 akantolitik varyant skuamöz hücreli karsinom olgusu mevcuttur. Bir olgu ise adenoskuamöz karsinom tanılıdır. Verrüköz karsinom olgularında tümör vokal kord yerleşimlidir. Bazaloid varyant ise olguların tümünde supraglottik bölgede saptanmıştır. Diğer varyantlarda glottik ve supraglottik bölge değişen oranlarda tutulmaktadır. Olguların sadece birinde infraglottik tümör mevcuttur. Bu olgu akantolitik varyant skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Larinksin skuamöz hücreli karsinomunun az görülen varyantlarının biyolojik davranışları farklılıklar göstermektedir. Bu tümörler multidisipliner yaklaşım ile efektif şekilde tedavi edilebilir. Alt tiplerin tanınması ve tariflenmesi uygun tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Larinks, skuamöz hücreli karsinom, nadir varyantlar

## Abstract

**Aim:** Squamous cell carcinoma is the most common malignant epithelial tumor of the larynx. It is mostly seen in males in 6th and 7th decades. In recent years the incidence has increased in women due to increased use of tobacco and alcohol. Squamous cell carcinoma is more common in supraglottic and glottic regions. The World Health Organization has identified different subtypes of squamous cell carcinoma. Some of these variants has better, some has worse prognosis than conventional squamous cell carcinoma. We present rare variants of squamous cell carcinoma in our study.

**Material and Method:** All laryngeal biopsies were scanned at the Pathology Department of Eskişehir Osmangazi University during the last 7 years. The cases that were diagnosed as squamous cell carcinoma variants were included in the study. Patients' histopathological and clinical parameters were recorded.

**Results:** There were 1148 laryngeal biopsies in the seven years period. Squamous cell carcinoma was detected in 460 cases. Of these, 31 were rare squamous cell carcinoma variants. These include 3 verrucous carcinomas, 6 basaloid, 11 papillary, 4 spindle cell, 6 acantholytic variant squamous cell carcinomas. Only one case was adenosquamous carcinoma. Verrucous carcinomas were located on the vocal cord. The basaloid variant was detected in supraglottic region in all cases. In other variants, the glottic and supraglottic regions were affected at varying rates. Infraglottic tumor was seen in only one of the cases. This case was acantholytic variant squamous cell carcinoma.

**Conclusion:** Biological behaviors of rare variants of laryngeal squamous cell carcinoma differ. These tumors can be treated effectively with a multidisciplinary approach. Recognition and description of these subtypes are necessary to determine the appropriate treatment.

**Keywords:** Larynx, squamous cell carcinoma, rare variants

## Giriş

Larinks kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinom en sık görülendir (%95). Yılda yaklaşık 160,000 yeni olgu tanı almaktadır [1]. Sağlık Bakanlığı, Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre, ülkemizde laringeal kanser 2006-2010 yılları arasında erkeklerde en sık görülen 5. kanserdir (%7,7). Larinks kanseri daha çok glottik ve supraglottik bölgede görülmekte olup yerleşim yeri coğrafik olarak değişebilmektedir. Fransa, İspanya, İtalya, Finlandiya ve Hollanda'da supraglottik, Kuzey Amerika, İngiltere ve İsveç'te ise glottik bölge daha sık tutulmaktadır [2]. Etiyolojide esas olarak tütün ve alkol kullanımı bulunmaktadır. Mesleki asbest maruziyeti ile laringeal kanser arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Asbestin kanser gelişme riskini arttırdığı ve arttırmadığı yönünde yayınlar mevcuttur [3,4]. Diğer mesleki maruziyetlerden polisiklik aromatik hidrokarbonlar, metal tozları, çimento tozu, vernik, cila maruziyeti riski artırıcı yönde etki etmektedir [5]. İyonizan radyasyon, dizel egzoz gazları, sülfirik asit gazı da laringeal kanser gelişme riski arttıran etkenlerdendir [5]. HPV enfeksiyonu ile laringeal kanser arasında ilişki olmadığı genel olarak kabul görmektedir [6]. Diyet, gastroözofageal reflü, genetik yatkınlık muhtemel risk faktörleri arasındadır [7-10].

Glottik ve supraglottik bölgede yerleşen tümörlerde klasik semptom ses kısıklığı iken subglottik tümörler stridor ile kendini gösterir. Glottik bölge en sık tutulum yeridir. Tümörün makroskopik görünümü ülser, düz, egzofitik, verrükoid veya papiller olabilir. Histolojik görünüm ise diğer bölgelerde görülen klasik skuamöz hücreli karsinom şeklindedir. Keratinize veya non-keratinize, gruplar veya tek tek hücreler şeklinde invaziv tümör gözlenir. Çevrede ise desmoplastik reaksiyon mevcuttur.

Laringeal kanserlerin önerilen tedavi yöntemi cerrahi ve radyoterapi olup 5 yıllık yaşama şansı ortalama % 61'dir [11]. Cerrahi sınırların durumu, tümör boyutu ve kalınlığı, invazyon paterni, lenfovasküler tutulum, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodunda ekstranodal tümöral uzanım, uzak metastaz, konak yanıtı, neovaskülarizasyon durumu gibi parametreler histopatolojik prognostik belirleyiciler arasındadır.

Dünya Sağlık Örgütü, skuamöz hücreli karsinomun farklı alt tiplerini tanımlamıştır (Tablo 1). Bu varyantların mikroskopik ve klinik özellikleri farklılıklar göstermekte olup bazıları konvansiyonel skuamöz hücreli karsinoma göre daha iyi, bazıları ise daha kötü prognozludur. Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinomun, kliniğimizde tanı alan, az görülen varyantları sunulmaktadır.

**Tablo 1.** Skuamöz hücreli karsinom varyantları

Verrüköz karsinom
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Papiller skuamöz hücreli karsinom
İğsi hücreli karsinom
Akantolitik skuamöz hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom

## Gereç ve Yöntem

Nisan 2010-2017 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen, larinksin biyopsisi ve larenjektomi kodları ile girişi yapılan olgular hastane otomasyon sisteminde taranmıştır. Sadece malign olgular değerlendirmeye alınmıştır. Tekrarlanan biyopsiler ve biyopsi sonrası

larenjektomi işlemi nedeniyle mükerrer girişler tek olgu şeklinde değerlendirilmiştir. İn-situ karsinomlar ve skuamöz hücreli karsinom haricindeki malign tümörler çalışma dışında bırakılmıştır. Az görülen skuamöz hücreli karsinom varyantlarının histopatolojik ve klinik özellikleri derlenmiştir.

## Bulgular

Yedi yıllık dönemde larinksin biyopsisi yapılan 1148 olgu bulundu. Bu olgulardan 460'ı invaziv skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştı. Bu tümörlerin 429'u konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom, 31'i nadir görülen skuamöz hücreli karsinom varyantıydı. Bunlar arasında 3 verrüköz, 6 bazaloid, 11 papiller, 4 iğsi hücreli ve 6 akantolitik varyant skuamöz hücreli karsinom olgusu mevcuttu. Bir olgu ise adenoskuamöz karsinom tanılıydı. Olguların dağılımı Tablo 2'de verilmektedir.

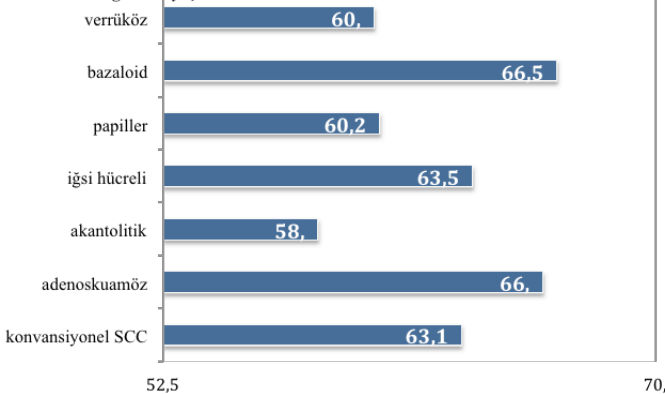
**Tablo 2.** Skuamöz hücreli karsinom olgularının dağılımı

516 malign			
	32 in-situ skuamöz hücreli karsinom		
	460 invaziv skuamöz hücreli karsinom		
		429 konvansiyonel	
		31 varyant	
			3 verrüköz karsinom
			6 bazaloid skuamöz hücreli karsinom
			11 papiller skuamöz hücreli karsinom
			4 iğsi hücreli (sarkomatoid) karsinom
			6 akantolitik skuamöz hücreli karsinom
			1 adenoskuamöz karsinom

Olguların yaş ortalamaları farklılık göstermekteydi. Konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom olgularında yaş ortalaması 63,1 iken akantolitik varyantta 58, bazaloid varyantta 66,5 olarak saptandı (Tablo 3).

Varyantlarda tümörlerin yerleşim yerleri farklılıklar göstermekteydi. Verrüköz karsinom olgularında tümör vokal kord yerleşimliydi. Bazaloid varyantta olguların tümünde tümör supraglottik bölgede, iğsi hücreli karsinomda ise glottik bölgede saptandı. Diğer tümörlerde glottik ve supraglottik bölge değişen oranlarda tutulmaktaydı. İnfraglottik yerleşimli tümör bir olguda saptanmış olup bu tümör akantolitik varyant olarak belirlendi (Tablo 4).

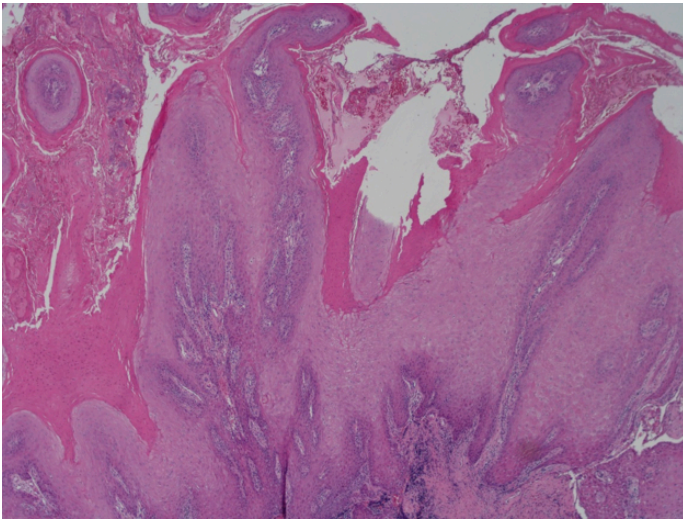
Mikroskopik olarak verrüköz karsinomda kalın papillalar şeklinde büyüyen, iyi diferansiye skuamöz hücrelerden oluşan, küt stromal invajinasyonlar izlendi. Belirgin keratinizasyon mevcuttu (Resim 1). Sitolojik atipi gözlenmezken mitoz nadirdi. Çevrede yoğun lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Olgulardan ikisine cerrahi, birine radyoterapi uygulandı. Bir olguda

**Tablo 3.** Olguların yaş ortalamaları

**Tablo 4.** Tümörlerin yerleşim yerleri

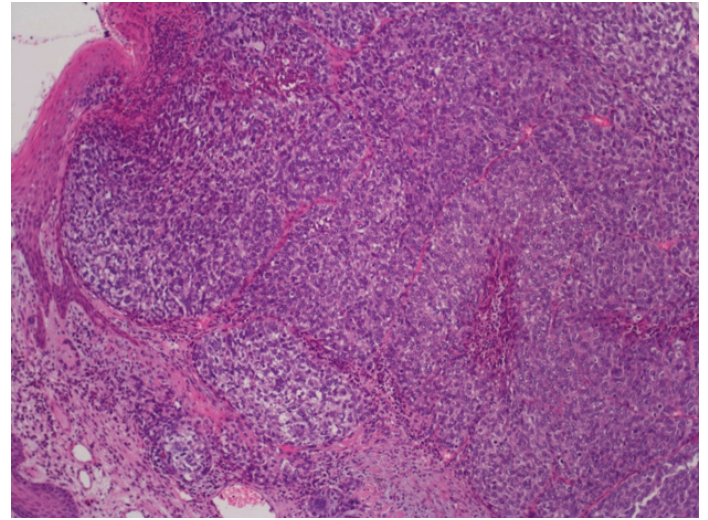
	Supraglottik	Glottik	İnfraglottik	Toplam
Verrüköz karsinom	-	3	-	3
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	6	-	-	6
Papiller skuamöz hücreli karsinom	6	5	-	11
İğsi hücreli karsinom	-	4	-	4
Akantolitik skuamöz hücreli karsinom	3	2	1	6
Adenoskuamöz karsinom	-	1	-	1
Toplam	15	15	1	31

boyunda 5,5 cm büyük boyutlu lenf nodu bulunması nedeniyle radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Bu kitle kazeifiye granümatöz lenfadenit şeklinde raporlandı ve ek tetkikler sonrasında olguya tüberküloz tedavisi verildi. Takiplerinde bu olguda 3. yılda ikinci primer olarak akciğerde adenokarsinom saptandı. Olgu 5. yılda kaybedildi. Diğer iki olgudan biri 4. yılda hastalık dışı nedenle kaybedilirken, diğeri 5. yılda sağ ve sağlıklıydı.



**Resim 1.** Verrüköz karsinom (Yüzeyde verrüköz büyüme paterni ve derinde künt stromal invazyonlar gözlenen tümör gözlenmektedir (HE x 40))

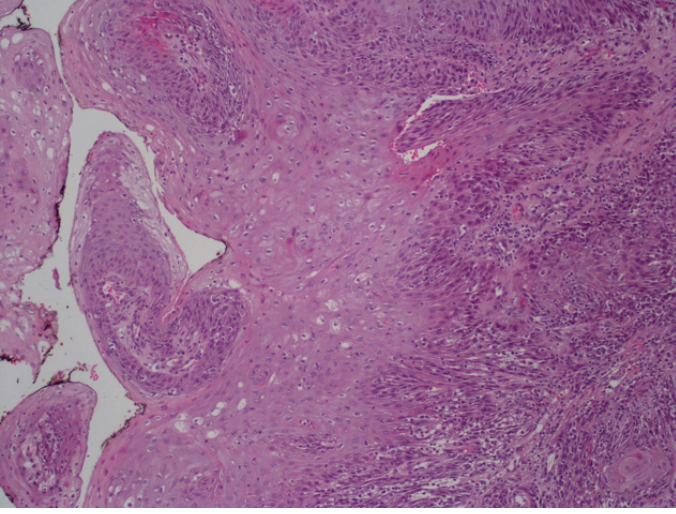
Bazaloid varyantta tümör hücreleri küçük, hiperkromatik nükleuslu, nispeten dar sitoplazmalıydı (Resim 2). Nükleol izlenmiyordu. Tümör adalar şeklinde büyümekte olup bazı adaların periferinde palizatlanma seçilebiliyordu. Olgulara cerrahi ve adjuvan radyoterapi uygulandı. Olguların ikisi 1. yılda, biri ise 2. yılda kaybedildi.



**Resim 2.** Bazaloid skuamöz hücreli karsinom (Hiperkromatik çekirdekli, nispeten dar sitoplazmalı bazaloid karakterde tümöral hücre adaları izlenmektedir (HE x 100))

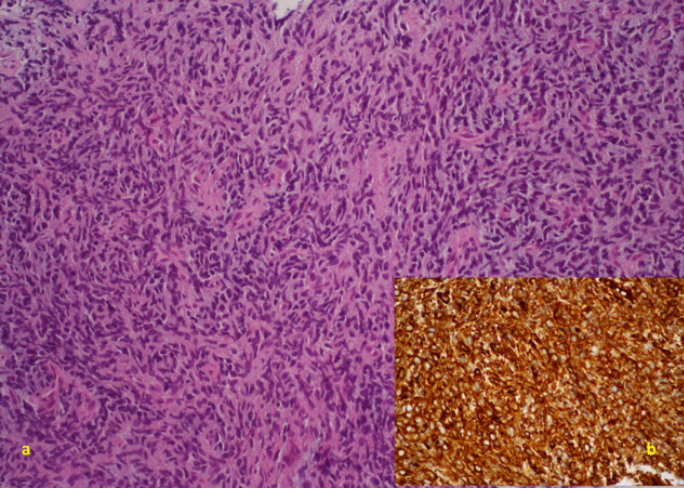
Papiller varyantta mikroskopik incelemede neoplastik hücreler ile örtülü, ince fibrovasküler kovu olan papiller yapılar izleniyordu. Neoplastik hücreler immatür bazaloid veya daha pleomorfik hücreler şeklindeydi. Nekroz ve kanama sıklı. Stromal invazyon tek hücre veya hücre grupları şeklinde gözleniyordu (Resim 3). Olguların 7'sinde tümöre in-situ karsinom alanları eşlik ediyordu. Çevrede yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon mevcuttu. Olguların tedavileri cerrahi ve adjuvan radyoterapi şeklindeydi. Olgulardan sadece biri 1. yılda kaybedildi. Diğer 10 olgu ortalama 5 yıllık takiplerde sağ ve sağlıklıydı.





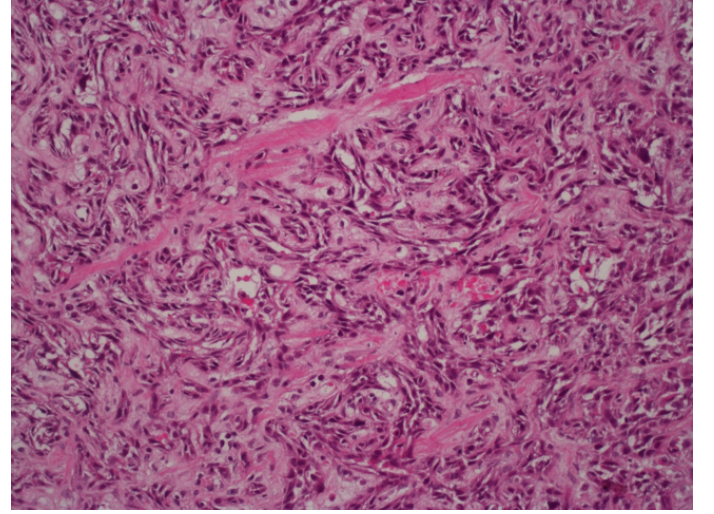
**Resim 3.** Papiller skuamöz hücreli karsinom (Geniş tabanlı egzofitik büyüme paterni gösteren papiller skuamöz hücreli karsinom ve bazalinde invaziv alan (sağ kenar) seçilebilmektedir. (HE x 100))

İğsi hücreli karsinom olgularında mikroskopik olarak iğsi hücrelerden oluşan tümör mevcuttu (Resim 4). Üç olguda invaziv, bir olguda ise in-situ SCC alanları da izleniyordu. Olgularda lenf nodu metastazı yoktu. Tedavi olarak adjuvan radyoterapi uygulandı. Olgulardan biri 3. yılda kaybedildi. Diğer 3 olgu sağ ve sağlıklıydı.



**Resim 4.** İğsi hücreli karsinom (İğsi hücrelerden oluşan tümör dokusu (a) (HE x 100) ve immunohistokimyasal olarak keratin pozitifliği (b) gözlenmektedir (AE1/AE3 x 200))

Akantolitik varyantta gland benzeri yapılar ile lümeninde akantolitik hücreler izleniyordu (Resim 5). Gerçek gland formasyonu veya müsin üretimi yoktu. Çevrede desmoplastik reaksiyon ve lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Tedavide 3 olguya kemoradyoterapi, 3 olguya da radyoterapi uygulandı. Olgulardan 4'ü ilk yıl içinde kaybedildi. Diğer 2 olgu ortalama 3 yıllık takipte sağ ve sağlıklıydı.



**Resim 5.** Akantolitik skuamöz hücreli karsinom (Geniş alanlarda gland benzeri yapılar ile lümen benzeri boşluklara dökülen (akantolitik) hücreler izlenmektedir (HE x 200))

Adenoskuamöz karsinom olgusunda tümör glottik bölgede yerleşimliydi. Makroskopik olarak egzofitik polipoid kitle şeklindeydi. Mikroskopik olarak adenokarsinom ve SCC birlikteliği mevcuttu. İki komponent birbirine yakın yerleşimliydi. İntrasellüler ve ekstrasellüler müsin mevcuttu. Tedavide radyoterapi uygulandı. Olgu 1 yıllık takipte sağ ve sağlıklıydı.

### Tartışma

Larinksin malign epitelyal tümörleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından skuamöz hücreli karsinom (SCC), lenfoepitelyal karsinom, dev hücreli karsinom ve malign tükrük bezi tümörleri olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır [12]. Skuamöz hücreli karsinomun ise 6 varyantı tariflenmektedir. Bunlar, verrüköz karsinom, bazaloid skuamöz hücreli karsinom, papiller skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli karsinom, akantolitik skuamöz hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinomdur. Bu varyantlar konvansiyonel SCC'ye göre daha nadir görülmekte olup mikroskopik görünümlerinin yanısıra klinik özellikleri de farklılıklar göstermektedir [13].

Verrüköz karsinom, SCC'nin metastaz yapmayan iyi diferansiye varyantıdır. İtici tarzda büyüyen egzofitik tümörlerdir. 6. ve 7. dekatlarda erkeklerde siktir. Çalışmamızda verrüköz karsinom olgularının yaş ortalaması 60'tı. Üç olgu da tütün kullanıyordu ve tümörler beklediği gibi vokal kord yerleşimliydi. Bu tümörler konvansiyonel SCC ile birlikte görülebilir. Bu hibrid tümörlerde sitolojik atipi ve irregüler invaziv kenarlar izlenir. Pür verrüköz karsinomun prognozu çok iyidir. Beş yıllık yaşama şansı %85-95'tir. Tedavi edilmezse lokal

olarak yaygın destrüksiyon yapar. Tedavi şekli olarak eksizyon önerilmektedir. Cerrahi şansı az olan olgularda radyoterapi uygulanabilir. Olgularımızdan ikisine cerrahi uygulanabilmiştir. Bu olgularda tümör pür verrüköz karsinom morfolojisindedir. Kaybedilen olgularda ölüm hastalık dışı nedenlerle gelişmiştir. Radyoterapi sonrası anaplastik transformasyon gösteren olgular literatürde tariflenmiştir. Ancak bu olguların çoğunun tanınamamış hibrid verrüköz karsinom olduğu veya doğru olmayan şekilde verrüköz karsinom tanısı alan diğer karsinom olguları olduğu ortaya konmuştur [14].

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom, SCC'nin yüksek dereceli agresif varyantıdır. Bu tümörlerin yüzey epitelinin bazalinde, proksimal duktus veya minör tükrük bezlerinde yerleşen totipotent primitif hücrelerden geliştiği düşünülmektedir [15]. Daha çok erkeklerde 60-80 yaşları arasında görülür. Olgularımızda yaş ortalaması 66,5'ti. Bu tümörler agresif, hızlı büyüyen tümörlerdir. Genellikle ileri evrede tanı alırlar ve prognozları kötüdür. Olguların 2/3 ünde bölgesel lenf nodu metastazı, %35-50'sinde uzak metastaz görülür. Metastazlar daha çok akciğer, kemikler, deri ve beyne olur. Evreler eşleştirildiğinde konvansiyonel SCC den daha agresif seyrettiği raporlanmıştır [16,17]. Çalışmamızda 6 olgunun 5'inde bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttu. Olgularımızda uzak metastaz saptanmamış olup olguların yarısı ilk bir yılda kaybedilmiştir.

Papiller skuamöz hücreli karsinom, egzofitik papiller büyüme paterni gösteren SCC varyantıdır. 6. ve 7. dekatlarda erkeklerde siktir. Olgularımızın yaş ortalaması 60,2'yd. Alkol ve sigara etyolojik faktörlerdir. HPV literatürde değişen oranlarda raporlanmıştır [18,19]. Daha çok supraglottik bölgede görülür. Glottik bölgede daha az, subglottik bölgede nadirdir. Olgularımızda 6 supraglottik, 5 glottik tümör gözlenmiştir. Literatürde çelişkili çalışma sonuçları olsa da muhtemelen sınırlı invazyon nedeniyle konvansiyonel SCC den daha iyi prognozludur [18-22]. Onbir olgunun 2'sinde bölgesel lenf nodu metastazı saptanmıştır. Uzak metastaz gözlenmemiştir. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

İğsi hücreli karsinom, bifazik tümördür. İn-situ veya invaziv SCC komponenti ve epitelyal kökenli mezenkimal görünümüli malign iğsi hücreli komponent vardır. Yedinci dekatta erkeklerde siktir. Olgularımızın yaş ortalaması 63,5'ti. En sık glottik bölgeyi tutar [23]. Olgularımızın da tümünde tümör glottik bölgede yerleşimliydi. Hastalar ses kısıklığı, havayolu tıkanması, yutma güçlüğü ile başvurur. %25 bölgesel lenf nodu metastazı, %5-15

uzak metastaz görülür [24,25]. Olgularımızda metastaz saptanmadı. Bu tümörler değerlendirilirken hem SCC hem de malign iğsi hücreli komponentin gösterilmesi ile tanı konmalıdır. SCC komponenti belirsiz ise dikkatli şekilde epitelyal diferansiyasyon aranmalıdır. Epitelyal komponent belirlenemese bile iğsi hücreli karsinom kesin olarak dışlanamaz. İğsi hücreli karsinom tanısı hala daha olasıdır, çünkü larinks sarkomları çok nadirdir. Erken evre tümörler, polipoid büyüme paterni, glottik yerleşim, sarkomatoid komponentin yüzeyel olması, önceden hastanın radyoterapi görmemiş olması iyi prognostik özelliklerdir. Beş yıllık yaşama şansı %77,7'dir [23]. Olgularımızdan biri 3. yılda kaybedilirken diğer 3 olgu 1. yıl takiplerinde sağ ve sağlıklıydı.

Akantolitik SCC'de özel bir etyolojik faktör yoktur. Supraglottik bölgede daha siktir. Gerçek gland formasyonu veya müsin üretimi izlenmez. Elektron mikroskopide skuamöz kökeni destekleyen hemidesmozomlar ve tonoflamanlar izlenir. Prognozu konvansiyonel SCC'ye benzer, ancak daha agresif olduğunu raporlayan çalışmalar da mevcuttur [26]. Olgularımız arasında 6 akantolitik SCC vardır. Olgulara radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulanmıştır. Dört olgu 1 yıl içinde kaybedilmiştir. Diğer olgular 2 ve 3 yıllık takiplerde sağ ve sağlıklıdır.

Adenoskuamöz karsinom, nadir agresif tümörlerdir. Yüzey epitelinin bazalinde yerleşen ve divergent diferansiyasyon kapasitesi olan hücrelerden gelişir [13].

Hem skuamöz hem de adenokarsinom alanları mevcuttur. Olgular genellikle ileri evrede tanı alır. Konvansiyonel SCC den daha agresiftir, %75 bölgesel lenf nodu metastazı, %25 uzak metastaz görülür. Beş yıllık hastalısız sağ kalım şansı %36,6'dır. Çalışmamızda sadece bir adenoskuamöz karsinom tanılı hasta bulunmaktadır ve bu olgu 1. yıl takiplerinde sağ ve sağlıklıdır.

Çalışmamızda, son 7 yıllık dönemde bölümümüzde tanı alan, skuamöz hücreli karsinomun nadir görülen varyantları sunulmuştur. Çalışmamız, sunulan nadir skuamöz hücreli karsinom varyantları serilerinde en geniş olanlardan biridir. Larinksin skuamöz hücreli karsinomunun az görülen varyantlarının biyolojik davranışları farklılıklar göstermektedir. Bu tümörler multidisipliner yaklaşım ile efektif şekilde tedavi edilebilir. Alt tiplerin tanınması ve tariflenmesi uygun tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için gereklidir.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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



## Kaynaklar

1. Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, et al. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2011;47:1154-8.
2. Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol* 2002;15:279-97.
3. Ferster APO, Schubart J, Kim Y, et al. Association between laryngeal cancer and asbestos exposure: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:409-16.
4. Sturm W, Menze B, Krause J, et al. Use of asbestos, health risks and induced occupational diseases in the former East Germany. *Toxicol Lett* 1994;72:317-24.
5. Maier H, Tisch M. Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:160-4.
6. Nowińska K, Ciesielska U, Podhorska-Okołów M, et al. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of precancerous lesions and cancer of the larynx: A review. *Adv Clin Exp* 2017;26:539-547.
7. Kawakita D, Lee YA, Turati F, et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Int J Cancer* 2017;141:1811-21.
8. Sereg-Bahar M, Jerin A, Hocevar-Boltezar I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer. *Radiol Oncol* 2015;49:59-64.
9. Tutar H, Erdamar H, Köybaşıoğlu A, et al. Can bile acids be an etiological factor for laryngeal carcinoma? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:156-61.
10. Zhou J, Yang Y, Zhang D, et al. Genetic polymorphisms and plasma levels of BCL11A contribute to the development of laryngealsquamous cell carcinoma. *PLoS One* 2017 Feb 22;12:e0171116.
11. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017. Available online. Last accessed July 13, 2017
12. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol* 2017;11:23-32.
13. Thompson LD. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surg Pathol Clin* 2017;10:15-33.
14. Huang SH, Lockwood G, Irish J, et al. Truths and myths about radiotherapy for verrucous carcinoma of larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1110-5.
15. Raslan WF, Barnes L, Krause JR, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature. *Am J Otolaryngol* 1994;15:204-11.
16. Ferlito A, Altavilla G, Rinaldo A, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:1024-35.
17. Winzenburg SM, Niehans GA, George E, et al. Basaloid squamous carcinoma: a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119 471-5.
18. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and molecular features with special reference to human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1349-56.
19. Jo VY, Mills SE, Stoler MH, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: frequent association with human papillomavirus infection and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1720-4.
20. Russell JO, Hoschar AP, Scharpf J. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic series. *Am J Otolaryngol* 2011;32:557-63.
21. Thompson LD, Wenig BM, Heffner DK, et al. Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: a clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:718-24.
22. Suarez PA, Adler-Storthz K, Luna MA, et al. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck* 2000;22:360-8.
23. Dubal PM, Unsal AA, Echanique KA, et al. Laryngeal adenosquamous carcinoma: A population-based perspective. *Laryngoscope* 2016;126:858-63.
24. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1997;28:664-73.
25. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, et al. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:153-70.
26. Tiken EE, Öksüz DÇ, Batur Ş, et al. Acantholytic squamous cell carcinoma of larynx as an uncommon variant of squamous cell carcinoma. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2016;26:176-80.

Sorumlu Yazar: Deniz Arık, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Meşelik Kampüsü, 26480, Eskişehir, Türkiye  
E-mail: darik@ogu.edu.tr

## Hematürili hastaların değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografik ürografinin yeri

*The importance of computerized tomographic urography in evaluation of the patients with hematuria*

Mustafa Özdemir <sup>1</sup>, Aysel Türkvatan Cansever <sup>2</sup>, Fatma Ayça Edis Özdemir <sup>1</sup>, Muharrem Tola <sup>1</sup>, Onur Tutar <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 13.12.2017

Kabul Tarihi: 04.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.373455

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı hematüri yakınması ile gelen olgularda bilgisayarlı tomografik (BT) ürografi sonuçlarının değerlendirilmesi ve hematürinin nedeninin saptanmasında BT ürografinin etkinliğinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2007 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında makroskopik veya mikroskopik hematürisi bulunan ve kliniğimizde BT ürografi çekilen, yaşları 20 ile 90 ( ortalama 50,5) arasında değişen 59 olgunun (27 kadın, 32 erkek) görüntüleri retrospektif olarak tarandı. Olguların tümünün incelenmesinde 16-dedektörlü çok kesitli BT cihazı ile aynı inceleme protokolü (prekontrast, nefrografik faz, pyelografik faz ) kullanıldı. Alınan ham görüntülerden multiplanar reformat, maksimum intensity projection ve volum rendering teknikleri kullanılarak iki ve üç boyutlu görüntüler oluşturuldu.

**Bulgular:** Hematürisi bulunan toplam 59 olgunun 6'sında (%10,2) BT ürografi ile hematüriye neden olabilecek herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Geriye kalan 53 olguda BT ürografi ile saptanan hematüri nedenleri; taş (n=25), renal hücreli karsinom (n=3), Bosniak kategori 4 renal kist (n=1), renal papiller nekroz (n=1), üreteropelvik bileşke darlığı (n=2), pelvikaliksiyel yapılarda basıya neden olan multiple renal kist (n=8), pelvikaliksiyel yapılarda bası ve dilatasyona neden olan multiple intrarenal lenfadenopati (n=1), üretelyal tümör (n=1) ve mesane anormallikleri (n=11) şeklindeydi. Ayrıca 52 olgunun 41'inde (%79) ekstraüriner bulgu mevcuttu.

**Sonuç:** BT ürografi hematürili olguların tek bir incelemede kapsamlı olarak değerlendirilebilmesine olanak tanımaktadır. Bu nedenle hematürili olgularda BT ürografi daha kapsamlı bilgi vermesi açısından giderek artan bir kullanım alanına sahip olup bu hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa ilk tetkik olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematüri, bilgisayarlı tomografi, ürografi



## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the results of computerized tomographic (CT) urography in cases with hematuria complaints and to investigate the efficacy of CT urography in detecting the cause of hematuria.

**Material and Method:** We retrospectively screened 59 patients (27 female, 32 male) aged between 20 and 90 (mean 50.5) who had macroscopic or microscopic hematuria between January 2007 and May 2008 and underwent CT urography in our clinic. All of the cases were examined using the same examination protocol (pre-contrast, nephrographic phase, pyelographic phase) with a 16-detector multislice CT device. Two-and three-dimensional images were generated using basal images from multiplanar reformat, maximum intensity projection and volume rendering techniques.

**Findings:** In 6 out of 59 patients (10.2%) with hematuria, no findings were found with CT urography. Causes of hematuria detected by CT urography in the remaining 53 cases; renal cell carcinoma (n = 3), Bosniak category 4 renal cyst (n = 1), renal papillary necrosis (n = 1), ureteropelvic junction obstruction (n = 2), pelvicaliceal multiple renal cysts (n = 8), multiple intrarenal lymphadenopathy (n = 1), ureteral tumor (n = 1) and bladder abnormalities (n = 11) causing pneumatic and dilatation of the pelvicalyceal structures. In addition, 41 of 52 (79%) cases had extraurinar findings.

**Conclusion:** CT urography allows comprehensive evaluation of hematuria in a single examination. For this reason, CT urography can be used as an initial examination if there is no contraindication in any of these patients.

**Keywords:** Hematuria, computerized tomography, urography

## Giriş

Hematürinin taş, tümör, toplayıcı sisteme kist veya kitle basısı, enfeksiyon, travma, ilaç toksisitesi, koagülopati ve varis gibi birçok nedeni bulunmaktadır. Nadiren de olsa uzun süreli egzersiz veya yakın zamanda geçirilmiş instrumentasyon öyküsü bulunan olgularda da hematüri görülebilir [1]. Hematüri nedenlerinden birisi olan ürolojik malignitelerin tanınabilmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle kullanılan inceleme yöntemi ürolojik tümörlerin tanınmasında duyarlı olmalıdır. Ayrıca hematürinin diğer nedenlerinin tespit edilmesi de önemlidir [2].

Günümüzde hematürinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri intravenöz ürografi (İVÜ), ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), retrograd üreterografi-piyelografi, sistoskopi ve üreteroskopidir [3]. Hematürili olguların değerlendirilmesinde sıklıkla birkaç modaliteye birden gereksinim duyulmaktadır. Kontrastsız BT, taş ve hidronefrozun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Renal kitleler genellikle BT, US ve MRG ile karakterize edilebilirler. Üroteliyal hastalıkların değerlendirilmesinde geleneksel olarak İVÜ veya retrograd üreterografi-piyelografi kullanılmaktadır. Ancak

günümüzde üroteliyal hastalıkların değerlendirilmesinde ekskretuar faz BT giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. BT ile pek çok mesane hastalığı tanınabilmesine rağmen, mesanenin yüzeysel veya düz tümörlerinin saptanabilmesi olasılığı düşüktür [4, 5].

BT teknolojisindeki ilerlemeler ve özellikle de çok kesitli BT cihazlarının ortaya çıkması, hematürili hastaların tek bir inceleme ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır [4- 6].

Biz bu çalışmada hematürisi bulunan olguların değerlendirilmesinde BT ürografinin yerini araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda hematürinin sık nedenleri arasında olan taş, renal kitleler, papiller ve kalisiyel anomaliler, renal pelvik ve üreteral hastalıklar, mesane hastalıkları ve konjenital anomaliler gibi çeşitli antiteleri tartıştık.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2007 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında makroskopik veya mikroskopik hematürisi bulunan ve kliniğimizde BT ürografi çekilen, yaşları 20 ile 90 (ortalama 50.5) arasında değişen 59 olgunun (27 kadın, 32 erkek) görüntüleri retrospektif olarak gözden geçirildi. Tetkik öncesi tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Yüksek İhtisas Hastanesi eğitim ve planlama kurulundan onay alındı.

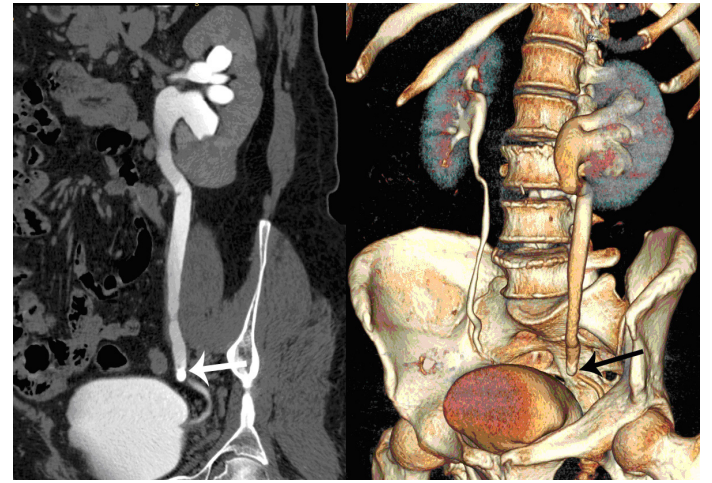
Olguların tümünün incelenmesinde 16-dedektörlü çok kesitli BT cihazı (Lightspeed Ultra, General Electrical Medical Systems, Milwaukee, WI.; USA) ve aynı inceleme protokolü kullanıldı. İnceleme protokolü kontrastsız, nefrografik ve pyelografik (ekskretuar) faz olmak üzere üç fazdan oluşmaktaydı. Hastalara tetkik öncesinde herhangi bir oral kontrast madde verilmedi. Kontrastsız kesitler, diyafragmadan simfizis pubise kadar uzanan bir alandan 2.5 mm kesit kalınlığı ve 1.25 mm rekonstrüksiyon intervali kullanılarak alındı. 100 ml iodyenize kontrast maddenin (Iodixanol, Visipaque 320 mg/ml, GE Healthcare, Milwaukee, Wisc.; USA) 3 ml/sn hızla antekubital venden intravenöz yolla verilmesini takiben 250 ml normal salin infüzyonu yapıldı. Nefrografik faz görüntüleri kontrast madde verilmesinden 100 saniye sonra 2.5 mm kesit kalınlığı ve 1.25 mm rekonstrüksiyon intervali kullanılarak, pyelografik faz görüntüleri ise 10 dakika sonra 1.25 mm kesit kalınlığı ve 0.8 mm rekonstrüksiyon intervali kullanılarak elde edildi. Alınan ham görüntüler ayrı bir iş istasyonuna (Advanced Workstation 4.2, GE Medical System, Wisc.; USA) gönderilerek, multiplanar reformat (MPR), maksimum intensity projection (MIP) ve volum rendering (VR) teknikleri kullanılarak iki ve üç boyutlu görüntüler oluşturuldu.

## Bulgular

Hematürisi bulunan toplam 59 olgunun 53'ünde (%89.8) BT ürografi ile hematürinin nedeni tespit edilebilirken, 6'sında (%10.2) hematüriye neden olabilecek herhangi bir patoloji saptanmadı. 53 olguda BT ürografi ile saptanan hematüri nedenleri; taş (n=25), renal hücreli karsinom (n=3), Bosniak kategori 4 renal kist (n=1), renal papiller nekroz (n=1), üreteropelvik bileşke darlığı (n=2), pelvikalisiyel yapılarda basıya neden olan multiple renal kist (n=8), pelvikaliksiyel yapılarda bası ve dilatasyona neden olan multiple intrarenal lenfadenopati (n=1), üretelyal tümör (n=1) ve mesane anormallikleri (n=11) şeklindeydi.

BT ürografi ile saptanan toplam 43 adet taşın 36'sı renal toplayıcı sistemde, 1'i üreteropelvik bileşkede, 3'ü üreterde ve 3'ü üreterovezikal bileşkede lokalizeydi. Üreteropelvik bileşkede taşı bulunan olguya operasyonla taş ekstraksiyonu yapıldı. Sol üreter proksimal kesiminde taşı bulunan atnalı böbrekli bir olguya ESWL yapıldı. Birisi orta kesimde diğeri distal kesimde olmak üzere üreter taşı bulunan diğeri iki olguya üreterosistostomi ile taş ekstraksiyonu uygulandı. Üreterovezikal bileşkede taşı bulunan 3 olgunun

2'sine sistoskopi ile endoskopik taş tedavisi uygulandı. Diğer 1 olgu ise taşı 5 mm'nin altında olduğu ve üreterde dilatasyona yol açmadığı için konservatif olarak tedavi edildi. Tüm taşlar kontrastsız aksiyel BT kesitlerinde izlendi. Kontrast madde sonrası pyelografik fazda alınan görüntülerde toplayıcı sistem lümenindeki kontrast madde ile taş ayrımı net olarak yapılamayan olgularda MIP görüntüleri toplayıcı sistem lümenindeki kontrast madde ile taşı ayırd etmede daha başarılıydı (Resim 1).



Resim 1. 61 yaşında erkek hastada sol üreter distal kesimde obstrüksiyona neden olan taş. Koronal curve planar reformat (a) ve üç boyutlu volume rendering (b) ekskretuar faz kesitlerde sol üreter distal kesimde taş (oklar) ve solda üreterohidronefroz izlenmekte.

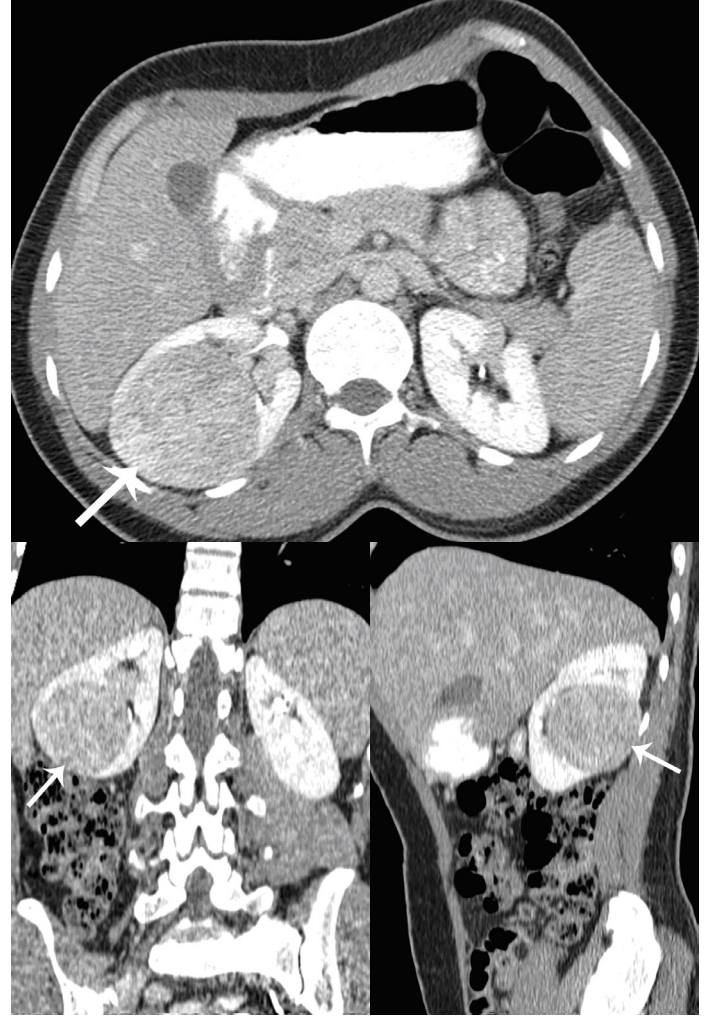
59 olgunun 32'sinde kistik (n=28) veya solid (n=4) kitle lezyonu tespit edildi. BT ürografi ile renal kistik lezyon tespit edilen toplam 28 olgunun 21'i Bosniak kategori 1, 6'sı Bosniak kategori 2 ve 2F, 1'i ise Bosniak kategori 4 olarak sınıflandırıldı. Bosniak kategori 1 kistlerin 8'i buldukları böbrekteki toplayıcı sistemde belirgin basılanma ve yaylanmaya neden olmaktadır (Resim 2). Ağrısız mikroskopik hematürisi olan bu 8 olguda herhangi bir tedaviye gerek duyulmadı ve hastalar takibe alındı. BT ürografi ile Bosniak kategori 2 ve 2F olarak sınıflandırılan kistleri bulunan 6 olgunun 2'sinde, milimetrik duvar kalsifikasyonu bulunan ince septalı kistler mevcuttu (Kategori 2). Diğer 4 olguda ise kontrastsız kesitlerde 3 cm'den küçük, hiperdens, kontrast madde verilmesini takiben kontrastlanmayan homojen görünümlü kistler mevcuttu (Kategori 2F). Bu olgulara takip önerildi. Bosniak kategori 4 olarak sınıflandırılan lezyonu bulunan 1 olgunun sağ böbrek orta kesiminde 25x30 mm boyutlarında, kontrast madde verilmesini takiben kontrastlanan solid komponenti bulunan düzensiz kalın duvarlı kist mevcuttu. Radikal



nefrektomi yapılan bu olgunun patoloji sonucu kronik enflamasyon ile uyumluydu. BT ürografi ile solid kitle lezyonu tespit edilen toplam 4 olgunun 1'inde kontrast madde verilmesini takiben belirgin kontrastlanmayan yağ dansitesinde lezyon mevcuttu. Anjiyomyolipom olduğu düşünülen bu lezyon için herhangi bir ileri inceleme ya da tedaviye gerek duyulmayarak olgu takibe alındı. BT ürografi ile solid kitle lezyonu saptanan diğer 3 olguda çapları 4 cm ile 6 cm arasında değişen, kontrast madde verilmesini takiben yoğun olarak kontrastlanan kitle lezyonları mevcuttu. Radikal nefrektomi yapılan bu 3 olgunun histopatolojik renal hücreli karsinom uyumluydu (Resim 3).



**Resim 2.** 45 yaşında kadın hastada bilateral parapelvik kistlere bağlı topyekun basısı. Aksiyel ekskretuar faz BT kesitlerinde bilateral parapelvik yerleşimli kistler ve oluşturdukları pelvikalisiyel bası ve yaylandırma izlenmektedir (a). Üç boyutlu maximum intensity projection (MIP) (b) ve üç boyutlu VR (c) kesitlerde pelvikalisiyel yapılara bası ve yaylandırma çok daha net olarak izlenmektedir.



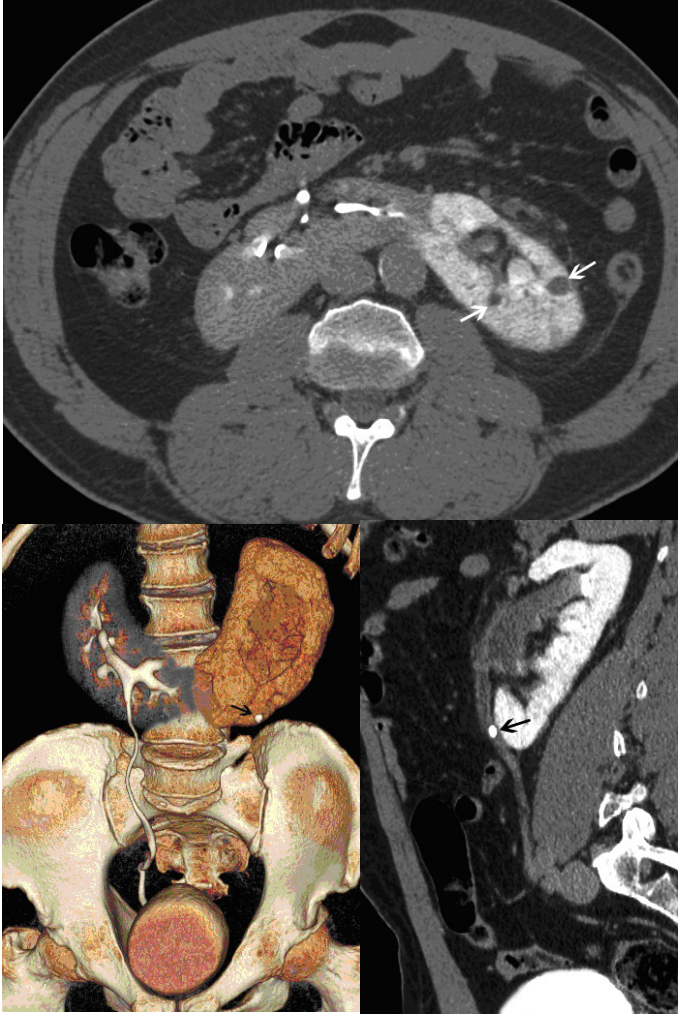
**Resim 3.** 40 yaşındaki kadın hastada renal hücreli karsinom. Aksiyel nefrografik faz BT'de (a) sağ böbrek orta- alt kesimde heterojen kontrastlanan kitle lezyonu (oklar) izlenmektedir. Koronal (b) ve sagittal (c) nefrografik faz reformat görüntülerde sağ böbrekteki kitlenin toplayıcı sistem ile ilişkisi izlenmektedir.

Hematürili 59 olgunun 1'inde renal papiller nekroz, 8'inde taş nedeni ile diffüz kaliektazi ve kalisiyel küntleşme tespit edildi. Renal papiller nekroz saptanan 1 olguda diabetes mellitus mevcuttu ve papiller nekrozun sebebinin bu olduğu düşünüldü. Bu olguya kan şekeri regülasyonu ve konservatif tedavi uygulandı. Renal papiller nekroz, unilateral veya bilateral diffüz ya da fokal kaliektaziler ekskretuar fazdaki aksiyel ve üç boyutlu reformat görüntülerde kolaylıkla saptanabilir.

Altı olguda konjenital anomali izlendi. 1 olguda atnalı böbrek, 2 olguda sol sirkumaortik renal ven, 2 olguda bifid renal pelvis ve 1 olguda çift toplayıcı sistem ve çift üreter mevcuttu. Atnalı böbrek olgusunda sol üreter proksimal kesiminde bir adet taş saptandı ve bu böbrekte ekskresyon

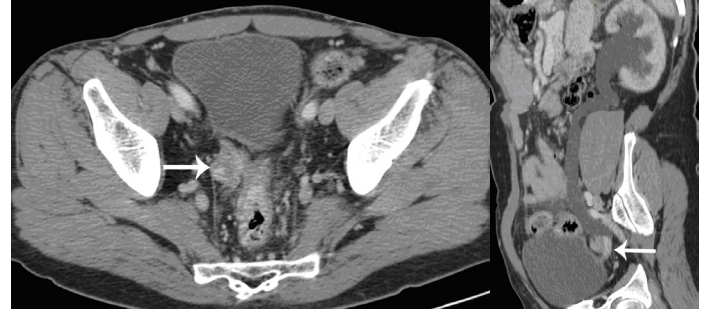


fazına geçiş izlenmedi (Resim 4). Tüm konjenital anomaliler üç boyutlu reformat görüntülerde açık bir şekilde demostre edilebildi.



**Resim 4.** 30 yaşındaki erkek hastada atnalı böbrek ve sol üreter proksimal kesimde obstrüksiyona neden olan taş. Aksiyel ekskretuar faz BT kesitinde (a) sağ böbrek piyelogram fazında iken solda obstrüksiyon nedeni ile nefrogram fazı izlenmekte. Ayrıca sol böbrekte iki adet Bosniak kategori 1 kortikal kist (beyaz oklar) izleniyor. Üç boyutlu VR kesitinde (b) sağ böbrek piyelogram mevcut olup solda nefrogram fazı ve taşa ait görünüm (kısa siyah ok) izlenmekte. Oblik ekskretuar faz curve planar reformat kesitte (c) sol üreter proksimal kesiminde taş (uzun siyah ok), solda üreterohidronefroz ve nefrogram fazının sebat ettiği gözleniyor.

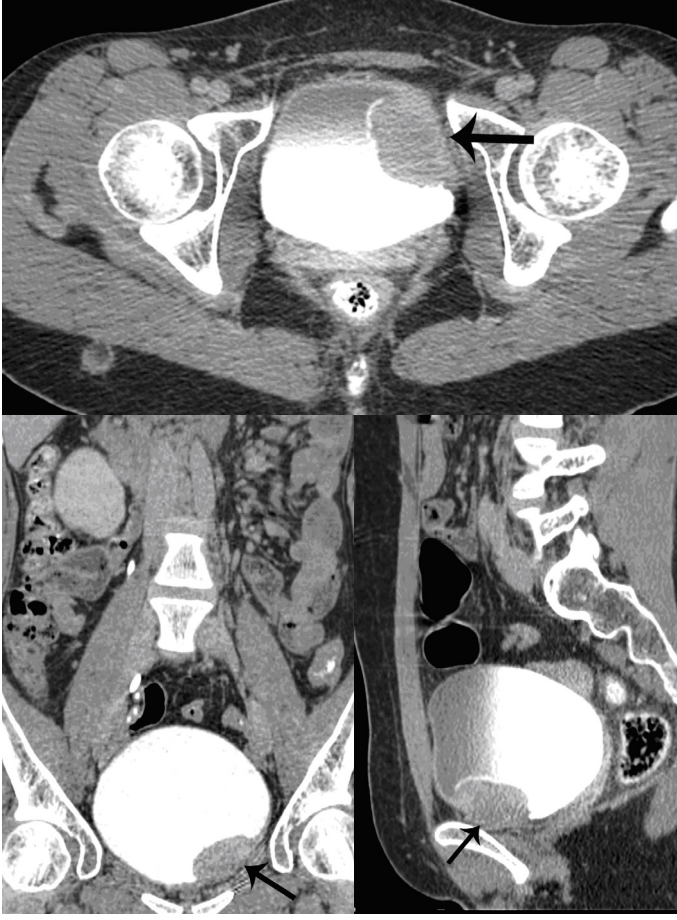
Bir olguda batın içerisinde, renal hilusta ve intrarenal lokalizasyonda renal pelvisi ve kaliksleri basılayan multiple lenfadenopati tespit edildi. Bu olgunun lenf nodu biyopsisi sonucu lenfoma ile uyumlu. 1 olguda sol üreterohidronefroz ve sol üreter alt ucunda lümen içerisinde heterojen tarzda kontrastlanan kitle lezyonu izlendi. Sol radikal nefrektomi, üreterektomi ve parsiyel sistektomi uygulanan olgunun patoloji sonucu transizyonel hücreli karsinom ile uyumlu (Resim 5).



**Resim 5.** 43 yaşındaki erkek hastada sağ üreterde transizyonel hücreli karsinom. Aksiyel nefrografik faz BT kesitlerinde (a); üreter lümenindeki heterojen kontrastlanan kitle lezyonu (küçük beyaz ok) izlenmekte. Oblik nefrografik faz curve planar reformat kesitte üreter distal kesimindeki heterojen kontrastlanan kitle lezyonu (büyük beyaz ok) ve solda belirgin üreterohidronefroz izlenmekte. Bu imajda kitlenin mesane ile ilişkisi ve mesaneyeye uzaklığı daha net olarak izlenmiştir.

Mesane lezyonu bulunan 11 olgunun tümüne sistoskopi ve eşliğinde biyopsi yapıldı. Bu lezyonların 2'si inflamatuvar, 1'i prostat kaynaklı, 8'i de neoplastik süreç olarak tespit edildi. Enflamatuvar süreç saptanan olgulardan ilkinde BT ürografide mesane duvarında diffüz kalınlaşma ve mesane tabanında 7 mm çapında polipoid lezyon izlendi. Diğer hastada yine mesane duvarında diffüz kalınlaşma, sağ üreterovezikal bileşkede lümeni oblitere eden duvar kalınlaşması ve veziköüreteral açıklardaki yağ planlarında kirlenme izlendi. Prostat kaynaklı mesane anormallığı olan olguda BT ürografide mesane duvarında diffüz kalınlaşma ve mesane tabanında 4x3 cm boyutlarında prostat median lobu-polipoid kitle ayrımı net olarak yapılamayan yumuşak doku dansitesinde lezyon izlendi. Sistoskopi ve trans üreteral rezeksiyon sonrası patoloji adenomatöz prostat hiperplazisi ve prostatit olarak raporlandı. Neoplazisi olan 8 hastanın 7'si düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, 1'i invaziv mesane karsinomu idi. Düşük dereceli karsinomlu hastaların ikisinde BT ürografide sadece mesane duvarında kalınlaşma saptandı. 4 olguda mesanede değişik lokalizasyonlarda çapları 1.1 cm ile 5 cm arasında değişen lümen protrüde polipoid yumuşak doku kitleleri izlendi. Bu olguların biyopsi sonuçları da düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom ile uyumlu (Resim 6). İnvaziv karsinom tanısı konulan olgunun BT ürografisinde mesane tabanında lümen protrüde ve ekstrevezikal alana ekzofitik uzanım gösteren, serviksle sınırları seçilemeyen, her iki üreter orifisinde tutulduğu çevre yağ planlarının da kirli olduğu kitle lezyonu tespit edildi. Bu olguda aynı zamanda bilateral üreterohidronefrozda izlenmekteydi. Olguya radikal sistektomi ve total histerektomi yapıldı.





**Resim 6.** 21 yaşındaki kadın hastada düşük dereceli papiller mesane karsinomu. Aksiyel (a), koronal reformat (b) ve sagittal reformat (c) piyelografik faz BT kesitlerinde mesane tabanında sol-yan duvardan kaynaklanan, lümene protrude, düzensiz konturlu kitle lezyonu (siyah oklar) izlenmekte. Mesanede kontrast madde seviyelenmesi mevcut (a, c). Kitlenin komşuluğundaki perivezikal yağ planları tüm kesitlerde temiz olarak izlenmekte.

Hematüri etiyolojisinin araştırılması amacıyla BT ürografi tetkiki yapılan 59 olgunun 41'inde ekstraüriner bulgu saptandı. Hastaların birçoğunda birden fazla bulgu tespit edildi. Bu bulgular; akciğer alt loblarda çapı 5 mm'den küçük nodüller (8 olgu), her iki akciğer alt loblarda amfizematöz değişiklikler (4 olgu), akciğer alt loblarda interstisiyel değişiklikler (3 olgu), akciğer alt loblarda konsolidasyon alanları (2 olgu), unilateral pleural effüzyon (1 olgu), perikardiyal effüzyon (2 olgu), diafragmatik plevrada kalsifikasyon (1 olgu), lokalize perikardiyal kalınlaşma (2 olgu), desenden aortada anteroposterior çapı 38 mm olarak ölçülen anevrizma (1 olgu), karaciğerde yağlanma ve boyutlarında artış (3 olgu), karaciğerde kistik lezyonlar (7 olgu), karaciğerde همانjiyom (2 olgu), karaciğerde milimetrik boyutlu

kalsifikasyonlar (2 olgu), safra kesesinde taş (4 olgu), safra kesesinde distansiyon (1 olgu), intrahepatik safra yolları, koledok ve pankreatik kanalda dilatasyon (1 olgu), dalakta milimetrik boyutlu kalsifikasyonlar (1 olgu), aksesuar dalak (4 olgu), sürrenal bezde nodüler kalınlaşma (5 olgu), sürrenal bezde kalsifikasyon (2 olgu), adneksiyal kistler (4 olgu), batın içi serbest sıvı (2 olgu), hiatal herni (1 olgu), umbilikal herni (1 olgu), paraaortik 10 mm'nin üstünde patolojik boyut artımı gösteren lenfadenopati (2 olgu), abdominal aorta ve bilateral iliak arterlerde aterosklerotik duvar değişiklikleri (15 olgu), bilateral iliak venlerde ve pelvik venöz yapılarda dilatasyon (1 olgu), vertebralarda dejeneratif değişiklikler (14 olgu), latissimus dorsi kasında lipom (1 olgu), unilateral iliopsoas kas atrofisi (1 olgu), olarak tanımlanmıştır. Ekstraüriner bulgu saptanan bu olguların bazılarında ileri incelemeye ihtiyaç duyulmuştur.

### Tartışma

Çoklu popülasyon bazlı çalışmalarda erişkinler arasında mikroskopik hematüri prevalansı % 0.18 ile % 33 arasında bulunmuştur [7]. Yaş ve cinsiyet gibi gruplar arasında değişiklik göstermekle birlikte normal popülasyonunda da mikroskopik hematüri saptanmaktadır. Asemptomatik mikroskopik hematüri etiyolojisinde hiçbir neden bulunamayabilir. Makroskopik yada mikroskopik hematüri, eşlik eden semptom olsun ya da olmasın, klinisyeni ciddi bir ürolojik hastalık açısından uyarımalı ve daima ayrıntılı ürolojik incelemeye yönlendirmelidir.

Hematürili hastaların değerlendirilmesinde İVÜ'nün üreteral taşları göstermedeki sensitivitesi %52 ile %81 arasındadır [8]. Radyolüsen taşları gösterememe, bağırsak gazı ve kemik yapıların süperpozisyonu, parankimin iç yapısını, ön ve arka yüzünü göstermemesi, İVÜ'nün BT'ye göre başlıca dezavantajlarıdır [9]. Küçük renal kitlelerin ve taşların gösterilmesinde US, BT kadar sensitif değildir. Bu nedenle hematürili hastalarda primer görüntüleme yöntemi olarak tek başına kullanılmamalıdır [10].

MR görüntüleme böbrek ve üreterlerinde değerlendirilmesinde kullanılabilir. MR renal parankimal kitleleri ve MR ürografide üreterleri çok iyi gösterir. MR'ın yumuşak doku kontrast çözünürlüğü çok yüksek olduğu için kistlerin septaları, hemorajik alanlar ve yağlı alanlar daha iyi görüntülenir [11, 12]. MR ürografinin BT ürografiye bir üstünlüğünde iyonize radyasyonun olmayışıdır. Ancak MR üriner taşları göstermede yetersizdir ve uzaysal rezolüsyonu BT'den daha düşüktür [13]. Bu da üst üriner

sistemin küçük ürotelyal lezyonlarının görüntülenmesinde sorun oluşturur [11, 12, 14]. Dual-enerji BT radyasyon dozunu düşürmede umut vaat etmektedir [15].

Günümüzde BT ürografi üriner traktı değerlendirmede en avantajlı görüntüleme yöntemidir [4, 5, 16]. Böbrekler, üreterler ve mesane tek bir tetkikle noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Taşların, renal parankimal kitlelerin ve ürotelyal anomalilerin tanınmasını sağlar. BT uzun zamandır renal kitlelerin tanısında ve karakterizasyonunda tercih edilen bir modalitedir. BT bulgularının Bosniak klasifikasyon sistemi ile değerlendirilmesi radyologların kistik renal kitleleri benign veya malign olarak karakterize etmesini sağlamaktadır [17]. Geleneksel olarak üreteral hastalıklar İVÜ veya retrograt üreterografi ile değerlendirilmekteydiler. Ne varki bu tetkikler sadece üreter lümenini demostre eder ancak ekstrinsik anomalileri direkt olarak gösteremezler. BT ürografi ile vasküler bası vakalarında toplayıcı sistem basısına ek olarak kompresyona yol açan damarlar da vizualize edilebilir [6]. Bazı araştırmacılar böbrek ve mesanedeki vasküler anormallikleride değerlendirebilmek için arteriyel faz imajlarında tetkike dahil etmektedir [18]. Arteriyel faz imajlar özellikle arteriovenöz malformasyonları göstermede ve cerrahi öncesi arteriyel anatomiye demostre etmekte oldukça faydalıdır. Aberran renal ven ve venöz tromboz gibi diğer vasküler anormallikler sıklıkla nefrografik faz kesitlerde izlenirler. Ek görüntüleme teknikleri diagnostik kazanç sağlamasına rağmen katkıları sınırlıdır. Ayrıca bu kesitlerin ekstra radyasyonun potansiyel riski nedeni ile rutinde kullanılması önerilmemektedir [19].

Ekskretuar faz BT ile üreteral ve periüreteral patolojiler rahatlıkla vizualize edilebilir [20]. Bununla birlikte yeni tekniklerle küçük üreteral neoplazmların tanınmasındaki sensitivite artmıştır. Ekskretuar faz imajların geniş pencere aralığında (örn; kemik penceresi) değerlendirilmesi gerekir. Renal pelvik ve üreteral hastalıklar en iyi aksiyel kesit imajlarla değerlendirilebilir. Ancak 3 boyutlu reformat imajlar toplayıcı sistemi ve üreterleri çoğu klinisyenin alıştığı formatta görüntüleme imkanı sağlar. Üreterleri görüntülemeindeki ekskretuar faz imajların potansiyel problemi sadece bir kez görüntü alınmasıdır. Oysaki İVÜ 'de multipl görüntü alındığı için üreterlerin tüm segmentlerini göstermek daha olasıdır. Bu nedenle eğer üreter segmentleri kontrast madde ile dolmamışsa değerlendirme yetersiz olabilir. Bu durumda oral veya

intravenöz hidrasyon ile üreterlerin kontrast materyal ile distansiyonu ve vizualizasyonu sağlanabilir. Üreter distansiyonu ve opasifikasyonunu göstermedeki diğer bir yöntemde kompresyon tekniğidir. Her iki teknik uygulanmasına rağmen üreterlerde nonopasifiye segment varsa değerlendirme aksiyel imajları takip ederek yapılmalıdır [6].

Hematüri hastalarda üretra ve mesanenin değerlendirilmesinde sistoskopi günümüzde hala önemli bir role sahip olmasına rağmen çok kesitli BT aygıtlarının özellikle z eksenindeki üstün rezolüsyonu sayesinde bu öntanılarda ilk tetkik olarak kullanılması önerilmektedir [4, 5, 21]. Mesane patolojilerini değerlendirirken İVÜ, US, BT, sistografi ve MR gibi birçok modalite kullanılabilir. Optimal BT değerlendirilmesi için mesanenin distandü olması gerekir. Böbreklerden idrarla birlikte ekskrete edilen kontrast madde ve yavaşça direkt olarak mesaneye kontrast veya hava verilmesi ile yapılan tüm incelemelerde (BT sistografi) mesane hastalıkları vizualize edilebilir. Fakat düz tümörler bazen BT ile tanınamayabilirler. Bu yüzden sistoskopi mesane karsinomlarını değerlendirmede ve neoplazmdan şüphelenilen hastalarda standart bir yöntem olmaya devam etmektedir [6].

Hematüri etiyolojisi araştırılan hastalara BT ürografi tetkiki uygulanmasının avantajlarından biriside diğer organlar hakkındada bilgi sahibi olunmasıdır. BT ve İVÜ'yu karşılaştırmak amacı ile yapılmış olan bir çalışmada 115 hastanın 40'ında insidental, nonüriner abdominal veya pelvik hastalık saptanmıştır [22].

Hematüri olguları değerlendirirken birçok çalışma tetkik ve data gerekli iken sadece kapsamlı bir BT ürografi oldukça faydalı ve yeterli olabilir. BT ürografi kolay ve hızlı elde edilebilir olması ve üç boyutlu görüntü olanağı sağlaması nedeniyle üriner sistem patolojilerinin tanısında güvenle kullanılacak etkili bir yöntemdir. Aynı zamanda BT ürografi ile diğer abdominal organların da değerlendirilebilmesi yöntemin avantajları arasındadır. Gelecekte üriner sistemi görüntülemeye MR ve dual-enerji BT'nin önemli rolü olabilir.

Sonuç olarak çok kesitli BT gelişimi ile birlikte hematüri olgularda BT ürografi daha kapsamlı bilgi vermesi açısından giderek artan bir kullanım alanına sahip olup bu hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa algoritimde öncelikli olarak kullanılabilir.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

## Kaynaklar

1. Sutton JM. Evaluation of haematuria in adults. JAMA 1990; 263: 2475-80.
2. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. BJU Int 2006; 97: 301-5.
3. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. Urology 2001; 57: 604-10.
4. Nigel C. Cowan. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol 2012; 9: 218-26.
5. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. Eur Radiol 2008; 18: 4-17.
6. Joffe SA, Servaes S, Okon S, Horowitz M. Multi-detector row CT urography in the evaluation of hematuria. Radiographics 2003; 23: 1441-55.
7. Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, et al. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. JAMA 1989; 262: 1214-9.
8. Roth CS, Bowyer BA, Bergquist TH. Utility of the plain abdominal radiograph for diagnosing ureteral calculi. Ann Emerg Med 1985; 14: 311-5.
9. Cronan JJ. Contemporary concepts in imaging urinary tract obstruction. Radiol Clin North Am 1991; 26: 527-42.
10. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000; 163: 524-7.
11. Leyendecker JR, Barnes CE, Zagoria RJ. MR urography: techniques and clinical applications. Radiographics 2008; 28: 23-46.
12. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, et al. Small (< 2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. Radiology 2008; 247: 451-7.
13. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses; comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. Radiology 2004; 231: 365-71.
14. Nolte-Ernsting CC, Staatz G, Tacke J, Gunther RW. MR urography today. Abdom Imaging 2003; 28: 191-209.
15. Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, et al. Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging?. Radiographics 2010; 30: 1037-55.
16. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH. Multidetector CT urography: a one-stop renal and urinary tract imaging modality. Abdom Imaging 2007; 32: 519-29.
17. Bosniak MA. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. Am J Roentgenol 1997; 169: 819-21.
18. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, et al. Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. J Urol 2002; 167: 547-54.
19. Fielding JR, Silverman SG, Rubin GD. Helical CT of the urinary tract. AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 1199-206.
20. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol 2011; 59: 584-94.
21. Cohan RH, Caoili EM, Cowan NC, Weizer AZ, Ellis JH. MDCT urography: exploring a new paradigm for imaging of bladder cancer. Am J Roentgenol 2009; 192: 1501-8.
22. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, et al. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. J Urol 2002; 168: 2457-60.

Sorumlu Yazar: Mustafa Özdemir, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, DSA ünitesi, Sıhhiye, Ankara, Türkiye  
E-mail: trauma06@gmail.com

## Ortopedik cerrahi sonrası yara enfeksiyonları: mikroorganizmaların dağılımları ve direnç durumları

### *Wound infections after orthopedic surgery: distribution and resistance situations of microorganisms*

Ünsal Savcı<sup>1</sup>, Taner Alıç<sup>2</sup>, Ayşe Semra Güreşer<sup>1,3</sup>, Ayşegül Taylan Özkan<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Çorum, Türkiye

Geliş Tarihi: 28.02.2018

Kabul Tarihi: 13.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.399737

### Öz

**Amaç:** Yara enfeksiyonları postoperatif süreçte ortopedik cerrahinin önemli bir komplikasyonudur. Çalışmamızda postoperatif ortopedik cerrahi yara enfeksiyonlarından izole edilen etken mikroorganizmaların belirlemesi, izole edildikleri bölgelerin ve antimikrobiyal direnç durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 01.09.2015 ve 30.09.2017 tarihleri arasında hastanemiz ortopedi ve travmatoloji kliniğine başvuran hastaların postoperatif ortopedik cerrahi yara enfeksiyonlarından izole edilen 57 mikroorganizma retrospektif olarak değerlendirildi. İzole edilen mikroorganizmaların tür identifikasyonu için konvansiyonel metotlar ve VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) otomatize bakteri tanımlama sistemi, antibiyotik duyarlılık testleri için VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) otomatize duyarlılık sistemi kullanıldı.

**Bulgular:** İzole edilen toplam 57 mikroorganizmanın 32'si (%56) gram negatif, 25'i (%44) gram pozitif bakterilerden oluşuyordu. En sık izole edilen bakteri *Staphylococcus aureus* 22 (%38,5) ve diğerleri sırasıyla *Escherichia coli* 15 (%26,3), *Enterobacter cloacae* 7 (%12,3), *Acinetobacter baumannii* 3 (%5,3), *Pseudomonas aeruginosa* 3 (%5,3), *Klebsiella pneumonia* 2 (%3,5), *Staphylococcus haemolyticus* 2 (%3,5), *Enterobacter aerogenes* 1 (%1,8), *Enterococcus faecalis* 1 (%1,8), *Ewingella americana* 1 (%1,8) idi. Kalça 23 izolat ile en fazla mikroorganizmanın izole edildiği ortopedik bölge oldu. *S. aureus* izolatlarının antibiyotik direnç oranları *S. haemolyticus* izolatlarına göre oldukça düşüktü. Gram negatif bakteriler içerisinde en dirençli olanlar *A. baumannii* izolatlarıydı.

**Sonuç:** Postoperatif enfeksiyonların önlenmesinde insizyon bölgesinin ve ellerin temizliği ve asepsisi oldukça önemlidir. Bu enfeksiyonların başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için enfeksiyona neden olan ajanların ve in-vitro antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi faydalı olacaktır. Böylece akılcı antibiyotik kullanımı ile tedavi başarı şansının artacağı, dirençli hastane enfeksiyonlarının yayılmasının engelleneceği, ayrıca tedavi maliyetlerinin de azalacağı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Yara enfeksiyonları, cerrahi yara enfeksiyonları, antibiyotik direnci



## Abstract

**Aim:** Wound infections are one of the important complications of orthopedic surgery. In this study it was aimed to determine the causative microorganisms, isolation regions and antimicrobial resistance states in the postoperative surgical wound infections.

**Material and Method:** Between 01.09.2015 - 30.09.2017, postoperative surgical wound infections of patients who applied to our orthopedic and traumatology clinic were retrospectively evaluated and 57 microorganisms were isolated. For identification of species of isolated microorganisms, conventional methods and VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) automated bacterial identification system were used. For antibiotic susceptibility testing VITEK2 Compact® (Biomerieux, France) automated susceptibility system were used.

**Results:** A total of 57 microorganisms isolated, 32 (56%) were gram negative and 25 (44%) gram positive bacteria. The most frequently isolated bacteria were *S. aureus* 22 (38.5%) and others in order *E. coli* 15 (26.3%), *E. cloacea* 7 (12.3%), *A. baumannii* 3 (5.3%), *P. aeruginosa* 3 (5.3%) *E. aerogenes* 1 (1.8%), *E. faecalis* 1 (1.8%), *E. americana* 1 (1.8%) *K. pneumonia* 2 (3.5%), *S. haemolyticus* 2 (1.8%) species. With 23 isolates the hip was the orthopedic region in which the most microorganism was isolated. Antibiotic resistance rates of *S. aureus* isolates are very low compared to *S. haemolyticus* isolates. *A. baumannii* isolates were the most resistant in gram negatives.

**Conclusion:** Cleaning and a sepsis of the hands and incision area are very important in preventing postoperative infections. For successful treatment of these infections, infectious agents and their in vitro antibiotic susceptibility should be known. Thus, with the use of rational antibiotics the success of treatment will increase the spread of resistant hospital infections will be prevented and the costs of treatment will be reduced.

**Keywords:** Wound infections, surgical wound infections, antibiotic resistance

## Giriş

Ortopedik enfeksiyonlar en sık görülen hastane enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonlar antibiyotik kullanımının artmasına, hastanede yatış süresinin uzamasına, yara iyileşmesinin ertelenmesine ve yeni cerrahi girişimlere yol açmaktadır [1].

Yara enfeksiyonları morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Yara enfeksiyonlarının geç iyileşmesi ve hastada anksiyeteye neden olması yanında, sağlık hizmetlerinin mali yükünü de önemli derecede arttırmaktadır [2]. Mikroorganizmaların yara bölgesine yerleşmesi, yayılması ve virülans faktörleri ile konağın bağışıklık defansını geçerek, deri ve deri altı dokuları tutması sonucu bakteriyel enfeksiyonlar oluşur [3]. Yara enfeksiyonlarının tedavisinde kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, klinisyenin tedavi başarısını artıracak gibi, antibiyotik kullanımının kontrolüyle dirençli bakterilerin yayılması engellenecektir [4].

Bu çalışmada ortopedik cerrahi yara enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin dağılımlarının ve antibiyotik direnç durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu durum enfeksiyonların başarılı bir şekilde tedavi edilmesine, kısıtlı antibiyotik kullanımına ve dirençli hastane enfeksiyonlarının engellenmesine katkı sağlayacaktır.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemiz ortopedi ve travmatoloji kliniğine 01.09.2015 ve 30.09.2017 tarihleri arasında başvuran ayaktan ve yatan hastaların, postoperatif ortopedik cerrahi yara enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmalar retrospektif olarak değerlendirildi. Mikroorganizmalar ürediği bölgelere göre sınıflandırıldı, antibiyotik direnç durumları gözden geçirildi. Örnekler %5 koyun kanlı agar, eosine methylene blue (EMB), sabouraud dekstroz agar (SDA) ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekildi. İzole edilen mikroorganizmaların tür identifikasyonu için konvansiyonel metotlar ve VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri için VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) otomatize duyarlılık sistemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ve EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tavsiyeleri göz önüne alınarak yapıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uyumlu şekilde yürütüldü.

## Bulgular

Mikroorganizmaların izole edildiği hastaların yaşları 11 ile 103 (ortalama:58,98) arasında değişiyordu. Erkek hasta sa-

yısı 35, kadın hasta sayısı 22 idi. İzole edilen toplam 57 mikroorganizmanın 32'si (%56) gram negatif, 25'i (%44) gram pozitif bakterilerden oluşuyordu. En sık izole edilen bakteri *S. aureus* 22 (%38,5), diğerleri sırasıyla *E. coli* 15 (%26,3), *E. cloacae* 7 (%12,3), *A. baumannii* 3 (%5,3), *P. aeruginosa* 3 (%5,3), *K. pneumonia* 2 (%3,5), *S. haemolyticus* 2 (%3,5),

*E. aerogenes* 1 (%1,8), *E. faecalis* 1 (%1,8), *E. americana* 1 (%1,8) türleriydi. En fazla mikroorganizmanın izole edildiği ortopedik bölge 23 izolat ile kalça idi. Daha sonra sırasıyla bacakta 11, dizde 8, ayakta 8, kolda 2, dirsekte 2, omurgada 1, uylukta 1 ve el bileğinde 1 olmak üzere toplam 57 mikroorganizma belirlendi. Lokasyonlarına göre izole edilen bakteriler Tablo 1. de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Ortopedik cerrahi bölgelere göre izole edilen mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n(%)	Kalça	Ayak	Bacak	Dirsek	Diz	El bileği	Kol	Uyluk	Omurga
<i>S. aureus</i>	22 (%38,6)	4 (%7,0)	5 (%8,8)	7 (%12,3)	1 (%1,8)	4 (%7,0)	-	-	1 (%1,8)	-
<i>E. coli</i>	15 (%26,3)	9 (%15,8)	-	2 (%3,5)	1 (%1,8)	2 (%3,5)	-	-	-	1 (%1,8)
<i>E. cloacae</i>	7 (%12,3)	2 (%3,5)	3 (%5,3)	1 (%1,8)	-	-	1 (%1,8)	-	-	-
<i>A. baumannii</i>	3 (%5,3)	3 (%5,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	3 (%5,3)	1 (%1,8)	-	1 (%1,8)	-	-	-	1 (%1,8)	-	-
<i>K. pneumonia</i>	2 (%3,5)	2 (%3,5)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	2 (%3,5)	2 (%3,5)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. aerogenes</i>	1 (%1,8)	-	-	-	-	-	-	1 (%1,8)	-	-
<i>E. faecalis</i>	1 (%1,8)	-	-	-	-	1 (%1,8)	-	-	-	-
<i>E. americana</i>	1 (%1,8)	-	-	-	-	1 (%1,8)	-	-	-	-
Toplam	57 (%100)	23 (%40,4)	8 (%14,0)	11 (%19,3)	2 (%3,5)	8 (%14,0)	1 (%1,8)	2 (%3,5)	1 (%1,8)	1 (%1,8)

Kalça bölgesinde izole edilen 23 etkenin 17'sini gram negatif bakteriler oluşturuyordu. Bu bölgede gram negatif bakteriler gram pozitiflerden daha fazlaydı. Ayak, bacak,

diz ve uyluk bölgelerinde ise gram pozitif bakterilerin izolasyon oranları daha yüksekti (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gram pozitif ve negatif mikroorganizmaların izole edildiği ortopedik bölgeler

Mikroorganizmalar	n(%)	Kalça	Ayak	Bacak	Dirsek	Diz	El bileği	Kol	Uyluk	Omurga
Gram pozitifler	25 (%44)	6 (%10,5)	5 (%8,8)	7 (%12,3)	1 (%1,8)	5 (%8,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%1,8)	0 (%0,0)
Gram negatifler	32 (%56)	17 (%29,8)	3 (%5,3)	4 (%7,0)	1 (%1,8)	3 (%5,3)	1 (%1,8)	2 (%3,5)	0 (%0,0)	1 (%1,8)
Toplam	57 (%100)	23 (%40,4)	8 (%14,0)	11 (%19,3)	2 (%3,5)	8 (%14,0)	1 (%1,8)	2 (%3,5)	1 (%1,8)	1 (%1,8)

İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç durumları değerlendirildi. Orta duyarlı izolatlar dirençli olarak kabul edildi. *S. aureus* izolatlarında klindamisin, linezolid, teikoplanin ve vankomisine karşı direnç görülmedi. Benzil peni-

siline karşı direnç oranı yüksekti (%95,5). *S. haemolyticus* izolatlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin direncine rastlanmadı. Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	<i>S. aureus</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>E. faecalis</i>
	n=22(%)	n=2(%)	n=1(%)
Benzil penisilin	21/22 (%95,5)	2/2 (%100,0)	0/1 (%0,0)
SXT	1/22 (%4,5)	1/2 (%50,0)	1/1 (%100,0)
Gentamisin	1/22 (%4,5)	2/2 (%100,0)	-
Siprofloksasin	2/22 (%9,1)	2/2 (%100,0)	0/1 (%0,0)
Eritromisin	3/22 (%13,6)	2/2 (%100,0)	1/1 (%100,0)
Tetrasiklin	2/22 (%9,1)	2/2 (%100,0)	1/1 (%100,0)
Klindamisin	0/22 (%0,0)	2/2 (%100,0)	1/1 (%100,0)
Linezolid	0/22 (%0,0)	0/2 (%0,0)	0/1 (%0,0)
Daptomisin	1/22 (%4,5)	0/2 (%0,0)	0/1 (%0,0)
Teikoplanin	0/22 (%0,0)	0/2 (%0,0)	0/1 (%0,0)
Vankomisin	0/22 (%0,0)	0/2 (%0,0)	0/1 (%0,0)
Fosfomisin	1/22 (%4,5)	2/2 (%100,0)	-
Fusidik asit	1/22 (%4,5)	2/2 (%100,0)	-
Oksasilin	2/22 (%9,1)	2/2 (%100,0)	-

SXT: Trimetoprim sulfametoksazol

*E. coli* izolatlarında tigesiklin ve kolistin direnci görülmedi. *A. baumannii* izolatlarında direnç oranı oldukça yüksek-

ti. Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları Tablo 4. de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
	n=15(%)	n=8(%)	n=3(%)	n=3(%)
Ampisilin	14/15 (%93,3)	8/8 (%100,0)	-	-
AMC	12/15 (%80,0)	7/8 (%87,5)	-	-
Ertapenem	4/15 (%26,7)	2/8 (%25,0)	-	-
Meropenem	1/15 (%6,7)	2/8 (%25,0)	1/3 (%33,3)	3/3 (%100,0)
İmipenem	2/15 (%13,3)	2/8 (%25,0)	1/3 (%33,3)	3/3 (%100,0)
Sefazolin	14/15 (%93,3)	8/8 (%100,0)	-	-
Seftazidim	12/15 (%80,0)	3/8 (%37,5)	2/3 (%66,6)	3/3 (%100,0)
Sefepim	14/15 (%93,3)	3/8 (%37,5)	1/3 (%33,3)	3/3 (%100,0)
sefüroksim	14/15 (%93,3)	8/8 (%100,0)	-	-
CAX	14/15 (%93,3)	8/8 (%100,0)	-	-
Seftriakson	13/15 (%86,7)	4/8 (%50,0)	-	-
Gentamisin	8/15 (%53,3)	1/8 (%12,5)	0/3 (%0,0)	2/3 (%66,6)
Amikasin	4/15 (%26,7)	0/8 (%0,0)	0/3 (%0,0)	2/3 (%66,6)
Siprofloksasin	9/15 (%60,0)	1/8 (%12,5)	0/3 (%0,0)	3/3 (%100,0)
SXT	9/15 (%60,0)	2/8 (%25,0)	-	3/3 (%100,0)
Tigesiklin	0/15 (%0,0)	0/8 (%0,0)	3/3 (%100,0)	2/3 (%66,6)
Kolistin	0/15 (%0,0)	0/8 (%0,0)	1/3 (%33,3)	1/3 (%33,3)

SXT: Trimetoprim sulfametoksazol

## Tartışma

Kemik dokusunda kanlanmanın az olması, eklem içi kanlanmanın olmaması nedeniyle humoral ve hücresele bağışıklık faktörleri bu bölgeye yeteri kadar ulaşamamaktadır. Çoğu antibiyotigin kemik dokudaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun 1/50'i kadardır. Ayrıca implant kullanımı da enfeksiyon riskini artırdığı gibi, oluşan enfeksiyonun tedavisini de zorlaştırmaktadır [5].

Cerrahi yara enfeksiyonları morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden birisidir. Bu enfeksiyonlar hastaların klinik olarak iyileşmesini geciktirmekte, hastane yatış süresinin uzamasına ve maliyetlerin artmasına sebep olmaktadır [6]. Ortopedi ve travmatolojiyi kapsayan dokularda postoperatif enfeksiyonların çoğunluğunda etken patojenin cilt kaynaklı olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple enfeksiyonların önlenmesinde cilt temizliği oldukça önemlidir [5]. Endojen florada bulunan mikroorganizmalar çoğunlukla nonpatojen olmalarına rağmen, yarayı kontamine etmeleri durumunda patojen özellik kazanabilirler [7]. Enfeksiyonların önlenmesinde profilaktik antibiyotik kullanılmasının etkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir [5].

Cerrahi girişim öncesinde bölgedeki kılların temizlenmesi, kesi alanında yapılacak olan deri antisepsisinin uygun yapılması, enfeksiyon riskinin %5'ten fazla olan yaralarda profilaktik antibiyotik uygulaması,

floranın uzaklaştırılmasına ve endojen kaynaklı yara enfeksiyonlarının engellemesine katkı sağlayabilir [8].

Çalışmamızda ortopedik cerrahi sonrası iki *S. haemolyticus* izolatı saptandı. Koagülaz negatif stafilocok grubundan olan *S. haemolyticus* izolatları toplam izolatların sadece %3,5'ini oluşturuyordu. Çalışmamızda cilt flora elemanları ile kontaminasyon oranının oldukça düşük oranda olması operasyon öncesi cerrahi girişim alanında asepsi ve antisepsi protokollerinin ve insizyon bölge hazırlıklarının optimum şartlarda sağlandığını, profilaktik antibiyotik tedavisi ile endojen floranın uzaklaştırılmasında da oldukça başarılı olduğumuzu göstermektedir.

Kalça cerrahisi sonrasında bu bölgeden izole edilen 23 izolatın 17'si gram negatif bakterilerden oluşmaktaydı. Bu durum cerrahi sonrasında yatan hastalarda gaita kontaminasyonunu akla getirmekte ve bu bölgede temizlik ve antisepsi protokollerinin yeterli derecede uygulanmadığı sonucunu vermektedir.

Cirit ve ark.[4] yara kültürlerinden izole ettikleri bakterilerin %38,1'i gram pozitif, %61,9'u gram negatif bakteriler, izole edilen tüm bakteriler içerisinde ilk sırada koagülaz negatif stafilocokların (KNS) yer aldığı, KNS'leri *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve diğer enterik bakterilerin izlediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da gram negatif bakteriler daha fazla izole edildi.

Bazı çalışmalarda yara kültürlerinden izole edilen bakterilerin oranları aşağıda listelenmiştir: Bayram ve ark. [8]; *A. baumannii* %24, *P. aeruginosa* %12, *S. aureus* %11, *E. coli* %10. Doğan ve ark. [9]; *E. coli* %28, *P. aeruginosa* %14, *S. aureus* %15. Doshi ve ark. [10]; tibia kırıklarında oluşan cerrahi sonrası yara enfeksiyonlarından *S. aureus* %81,8, *P. aeruginosa* %9,1 ve *Enterobacter spp* %9,1 oranlarını bildirmişlerdir. Nnamdi Oli ve ark. [11]; yara enfeksiyonlarından sırasıyla; *E. coli* %17,46, *K. pneumonia* %14,28, *Salmonella typhi* %12,79, *P. aeruginosa* %34,92 ve *S. aureus* %17,46 oranlarını raporlamışlardır. Zafar ve ark. [2] *S.aureus* (% 41,2) ve *Pseudomonas spp.* (% 18,3) suşlarını en sık izole edilen bakteriler olarak tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda *S. aureus* %38,5, diğerleri sırasıyla *E. coli* %26,3, *E. cloacae* %12,3, *A. baumannii* %5,3, *P. aeruginosa* %5,3, *K. pneumonia* %3,5, *S. haemolyticus* %3,5, *E. aerogenes* %1,8, *E. faecalis* %1,8 ve *E. americana* %1,8 oranlarında izole edilmiştir.

Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç insidansının artması, tedavi başarısızlıkları, hastanede kalma süresinin uzaması ve nozokomiyal enfeksiyonların oluşması gibi sebeplerden dolayı hem klinisyenleri hem de hastaları endişelendirmektedir [11].

Çalışmamızda gram pozitif bakterilerde vankomisin ve teikoplanin direnci görülmedi. *S. aureus* izolatlarına penisilin dışında Tablo 3. de gösterilen diğer antibiyotiklerin oldukça etkili olduğu görüldü. *S. haemolyticus* izolatlarında linezolid, daptomisin, teikoplanin ve vankomisine karşı direnç saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda cerrahi enfeksiyonlarda izole edilen *S. aureus* ve KNS'de metisilin direnci sırasıyla; Polat ve ark. [12] %20 ve %8, Yurtsever ve ark. [3] %29 ve %50, Gündem ve ark. [13] %22 ve %33 oranlarında bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda metisilin direnci *S. aureus* ve KNS için %9 ve %100 olarak saptanmıştır. Savcı ve ark. [14] yedi yıllık direnç oranlarını değerlendirdikleri çalışmalarında *A. baumannii* suşlarında; karbapenem grubundan imipenem ve meropenem için 2007 yılında dirençli suşa rastlanmazken, yıllar içerisinde direncin hızla arttığını ve 2012 yılı sonunda imipenem ve meropenem direnç oranının %92'ye kadar yükseldiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranı izole edilen diğer gram negatif bakterilere oranla daha yüksek olduğu ve gram negatif bakterilere en

etkili antibiyotiklerin karbapenem grubu antibiyotikler, ayrıca tigesiklin ve kolistin olduğu görülmüştür.

Cerrahi yara enfeksiyonları morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden birisidir. Cilt florası ile kontaminasyonun önlenmesi için operasyon öncesinde, cerrahi girişim alanında asepsi ve antisepsi protokollerinin optimum şartlarda sağlanması, endojen flora kaynaklı enfeksiyonlardan korunma amaçlı profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanması postoperatif enfeksiyonların önlenmesinde oldukça önemlidir. Özellikle perianal bölgeye yakın cerrahi girişimler sonrasında, intestinal flora kaynaklı enfeksiyonların önlenmesi için bu bölgede temizlik ve antisepsi kuralları yeterli derecede uygulanmalıdır. Postoperatif enfeksiyonlara neden olan organizmaların tanımlanması, invitro antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması ve akılcı antibiyotik kullanımı, tedavi başarı şansını artıracak, dirençli hastane enfeksiyonlarının yayılmasını engelleyeceği ve tedavi maliyetlerini azaltacağı söylenebilir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Kaynaklar

1. Harrop JS, Styliaras JC, Oi YC, Radcliff KE, Vaccaro AR, Wu C. Contributing factors to surgical site infections. J Am Acad Orthop Surg 2012; 20: 94-101.
2. Zafar A, Anwar N, Ejaz H. Bacteriology of infected wounds - A study conducted at Children Hospital Lahore, Biomedica 2007; 23: 1-4.
3. Yurtsever SG, Kurultay N, Çeken N ve ark. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2009; 23: 34-8.
4. Cirit OS, Müderris T, Mızraklı AZ, Vurupalmaz Y, Barış A. Yara kültürlerinden izole edilen aerop bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2014; 44: 149-57.
5. Güleç MA, Yüksel S, Albay C. İnfeksiyonun genel prensipleri. TOTBİD Dergisi 2011; 10: 185-8
6. National Institute for Health and Clinical Excellence: Surgical wounds scope (January 2004).<http://www.nice.org.uk>
7. Uzunköy A. Cerrahi alan enfeksiyonları: risk faktörleri ve önleme yöntemleri. Ulus Travma Derg 2005; 11: 269-81.
8. Bayram Y, Parlak M, Aypak C, Bayram İ. Three-year review of bacteriological profile and antibiogram of burn wound isolates in Van, Turkey. Int J Med Sci 2013; 10: 19-23.



9. Doğan SŞ, Paköz NE, Aral M. Laboratuvarımıza gönderilen yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç durumları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010; 40: 243–9.
10. Doshi P, Gopalan H, Sprague S, Pradhan C, Kulkarni S, Bhandari M. Incidence of infection following internal fixation of open and closed tibia fractures in India (INFINITI): a multi-centre observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 156.
11. Oli AN, Eze DE, Gugu TH, Ezeobi I, Maduagwu UN, Ihekwereme CP. Multi-antibiotic resistant extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria pose a challenge to the effective treatment of wound and skin infections. *Pan African Med J* 2017; 27: 66.
12. Polat Y, Karabulut A, Balcı YI, Çilengir M, Övet G, Cebelli S. Yanık olgularında kültür ve antibiyogram sonuçlarının incelenmesi. *Pam Tıp Derg* 2010; 3: 131-5.
13. Gündem SN, Çıkman A. Yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012; 24: 165-70.
14. Savcı Ü, Özveren G, Yenişehirli G, Bulut Y, Özdaş S. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının in-vitro duyarlılık durumları. *Turk J Clin Lab* 2015; 6: 24-9.

Sorumlu Yazar: Ünsal Savcı, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 19040, Çorum, Türkiye  
E mail: unsalsavci@gmail.com

## Plasma visfatin concentrations in hypothyroid patients and its relationship with thyroid autoimmunity and atherosclerosis

### *Hipotiroid hastalarda plazma visfatin konsantrasyonlarının tiroid otoimmünitesi ve ateroskleroz ile ilişkisi*

Bekir Uçan<sup>1</sup>, Nur Kebapçı<sup>2</sup>, Sema Uslu<sup>3</sup>, Mehmet Kara<sup>3</sup>, Nevbahar Akçar Değirmenci<sup>4</sup>, Setenay Öner<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Osmangazi University Medical Faculty, Eskişehir, Turkey

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Osmangazi University Medical Faculty, Eskişehir, Turkey

<sup>4</sup>Department of Radiology, Osmangazi University Medical Faculty, Eskişehir, Turkey

<sup>5</sup>Department of Biostatistics, Osmangazi University Medical Faculty, Eskişehir, Turkey

Received: 10.12.2017

Accepted: 26.01.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.364345

### Abstract

**Aim:** Visfatin/pre-B cell enhancement factor stimulates the production of inflammatory cytokines released from adipose tissue such as TNF- $\alpha$  and IL-6, which are shown to be related to the pathogenesis of insulin resistance, diabetes, dyslipidemia, inflammation, autoimmune diseases, and atherosclerosis. Our aim was to evaluate plasma visfatin concentrations in patients with autoimmune hypothyroidism and its relationship with thyroid autoimmunity and atherosclerosis.

**Material and Method:** Thirty-five patients with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis (32 women/3 men, mean age 43.8 $\pm$ 9.6 years) and 18 healthy controls (17 women/1 men, mean age 43.3 $\pm$ 5.2 years) were enrolled in the study. Anthropometric measurements, carotid intima-media thickness (CIMT), serum anti-Tg, anti-TPO, hsCRP, homocysteine, lipo(a), ApoA, ApoB1,  $\beta$ -2 microglobulin, insulin, glucose, visfatin, IL6, TNF- $\alpha$ , oxidized-LDL concentrations, lymphocyte subgroups and lipid profile were investigated both before and after thyroid hormone replacement therapy. Serum visfatin concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** Mean serum visfatin concentrations were similar between autoimmune hypothyroidism group and control group (6.29  $\pm$  1.63 ng/ml to 6.36  $\pm$  1.51 ng/ml, p>0.05) and it was not correlated with thyroid autoimmunity and atherosclerosis markers. Plasma visfatin, oxidized LDL, IL-6, and TNF- $\alpha$  concentrations did not differ statistically between the control group and hypothyroid patients both before and after the therapy. The cardiovascular risk factors for systolic and diastolic blood pressure, HOMA-IR index, triglyceride, Apo B and ApoB/ApoA, homocysteine,  $\beta$ -2 microglobulin, and CIMT were found to be elevated in patients. Ox-LDL, cholesterol, homocysteine, and proteinuria concentrations were positively correlated with anti-Tg concentrations.

**Conclusion:** Serum visfatin concentrations were not associated with thyroid autoimmunity and atherosclerosis.

**Keywords:** Visfatin, autoimmune hypothyroidism, atherosclerosis

## Öz

**Amaç:** Visfatin/pre-B cell enhancement factor; insülin direnci, diyabet, dislipidemi, inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve ateroskleroz patogeneziyle ilişkili adipoz dokudan salınan TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin yapımını uyarır. Bu çalışmada amacımız otoimmün hipotiroidizmli hastalarda plazma visfatin düzeyi ve bunun tiroid otoimmünitesi ve ateroskleroz ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 35 yeni tanı almış Hashimoto hipotiroidili olgu (32 kadın/3 erkek, ort. yaş 43.8±9.6) ve 18 sağlıklı kontrol (17 kadın/1 erkek, ort. yaş 43.3±5.2) dahil edildi. Tiroid hormon replasmanı öncesi ve sonrası antropometrik ölçümler, karotid intima-media kalınlığı (KİMK), serum anti-Tg, anti-TPO, hsCRP, homosistein, lipo(a), ApoA, ApoB1, β-2 mikroglobulin, insulin, glukoz, visfatin, IL6, TNF-α, okside-LDL, lenfosit subgrupları ve lipid profile ölçümleri yapıldı. Serum visfatin konsantrasyonları ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

**Bulgular:** Serum visfatin konsantrasyonları otoimmün hipotiroidizm grubu ile kontrol grubu arasında benzerdi (6.29 ± 1.63 ng/ml to 6.36 ± 1.51 ng/ml, p>0.05), tiroid otoimmünitesi ve ateroskleroz belirteçleriyle korelasyonu saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası hipotiroidi hastalarının plazma visfatin, okside LDL, IL-6 ve TNF-α konsantrasyonları ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık görülmedi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, HOMA-IR, trigliserid, Apo B and ApoB/ApoA, homosistein, β-2 mikroglobulin, KİMK gibi kardiyovasküler risk faktörleri hasta grubunda yüksek olarak bulundu. Okside-LDL, kolesterol, homosistein ve proteinuria konsantrasyonları anti-Tg ile pozitif korele idi.

**Sonuç:** Serum visfatin konsantrasyonları ile tiroid otoimmünitesi ve ateroskleroz arasında ilişki bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Visfatin, otoimmün hipotiroidi, ateroskleroz

## Introduction

“Hashimoto’s thyroiditis” is the most common cause of hypothyroidism. Loss of immune tolerance and the effect of antigen-producing cells cause autoreactive cells to invade the thyroid gland and induce apoptosis of thyrocytes [1].

Hypothyroidism increases the risk of cardiovascular disease [2]. Visfatin/pre-B cell enhancement factor, found in visceral adipose tissue, stimulates the growth of B cell precursors in the presence of IL-7 and stem cell factor. It is also found in activated lymphocytes, monocytes and neutrophils, bone marrow, skeletal muscles and the liver [3]. Visfatin is a cytokine induces the production of proinflammatory cytokines including IL-6, TNF-alfa and IL-1[4]and it was found to be elevated in sepsis, autoimmune disorders and in low-grade inflammation, i.e. atherosclerosis [5]. Visfatin concentrations were demonstrated to be increased in several autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and psoriasis [6-8]. Both hypothyroidism and hyperthyroidism could affect serum visfatin concentrations however, the results are controversial [9].

In this study, we hypothesized that visfatin/pre-B cell enhancement factor as an adipocytokine released from visceral adipose tissue might provide a bridging function between thyroid autoimmunity and atherosclerosis in autoimmune hypothyroidism. Therefore, we aimed to evaluate plasma visfatin concentrations in patients with autoimmune hypothyroidism and its relationship with thyroid autoimmunity and atherosclerosis.

## Material and Method

We enrolled 35 patients with newly diagnosed Hashimoto’s thyroiditis (32 women/3 men, mean age 43.8±9.6 years) and 18 healthy controls (17 women/1 men, mean age 43.3±5.2 years) in the study. Ethics committee permission was obtained from Eskişehir Clinical Research Ethics Committee and informed consent was provided for all participants.

Hashimoto’s thyroiditis was determined as having the high anti-Tg (> 115 IU/ml) and/or anti-TPO (> 34 IU/ml) values and heterogeneous thyroid parenchyma and reduction in echogenicity on thyroid ultrasonography. Subjects

with endocrinologic disease (Diabetes mellitus, Cushing syndrome, Addison's disease, etc.), clinically obvious atherosclerotic vascular disease, hypertension, hepatic or renal dysfunction, infectious diseases, previous diagnosis of Hashimoto's disease and/or another thyroid disease who is on treatment, normal concentrations of thyroid auto-antibodies diagnosed with autoimmune disease apart from Hashimoto's thyroiditis, drug use such as medications that disrupt efficacy of L-thyroxine treatment (cholestyramine, furosemide, coumadin, proton pump inhibitor, etc.), steroid or immunosuppressive treatment were excluded.

Height, weight, waist and hip circumference, systolic and diastolic blood pressures of all participants were measured. All patients right and left carotid intima-media thickness were determined using Toshiba SSA - 240 (Toshiba, Tokyo, Japan) ultrasound with 7.5 MHz linear array transducer by the same radiologist in the radiology department. Venous blood samples were taken from an antecubital vein before and after treatment (at 8th week) after an 8-hour overnight fasting period. After blood samples were centrifuged at 4000 x g for 5 minutes, the following tests were performed on the same day at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Biochemistry laboratories, using Roche original kits on a Roche Modular autoanalyzer: serum TSH ( $\mu\text{IU/ml}$ ), free T3 ( $\text{pg/ml}$ ), free T4 ( $\text{ng/ml}$ ), anti-Tg antibody, anti-TPO antibody, hsCRP ( $\text{mg/L}$ ), homocysteine ( $\mu\text{mol/L}$ ), lipid profile, lipo(a) ( $\text{mg/dl}$ ), ApoA ( $\text{mg/dl}$ ), ApoB1 ( $\text{mg/dl}$ ), beta 2 microglobulin ( $\text{ng/ml}$ ), insulin ( $\mu\text{U/ml}$ ), and glucose ( $\text{mg/dl}$ ). To evaluate visfatin ( $\text{ng/ml}$ ), IL-6 ( $\text{pg/ml}$ ), TNF-alpha ( $\text{pg/ml}$ ) and oxidized-LDL ( $\text{ng/ml}$ ) concentrations, serum samples were stored at  $-80^\circ\text{C}$  until analysis. Fibrinogen was studied at ESOGU hematology laboratory using a Fibrinogen – C XL (HemosIL, USA) kit on an ACL TOP device, with lymphocyte subgroups (CD4, CD8, CD19, CD56) studied using Diaclone antibody on a Becton Dickinson FACS Calibur device in the same day blood samples were taken. L-thyroxine treatment half an hour before breakfast was started to all cases newly diagnosed with hypothyroidism. During follow-up, patients were asked whether they regularly use the medication or use any medications that

could affect treatment. After achievement of euthyroidism, blood samples were taken to check the same parameters evaluated before the beginning of therapy. HOMA-IR index developed by Matthews et al. was used (fasting blood sugar ( $\text{mg/dl}$ ) X insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )/405) for diagnosis of insulin resistance. HOMA index values above 2.7 are accepted as the presence of insulin resistance [10].

### Measurement of Serum Visfatin

The concentration of Visfatin was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Commercially available human Visfatin ELISA kit (Phoenix Pharmaceuticals, USA) was used. The procedure for the ELISA method was carried out according to the instructions provided by the manufacturer. The concentrations of Visfatin are presented as  $\text{ng/ml}$ .

### Statistical Analysis

All statistical analysis was performed by using SPSS Version 13.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Data were expressed as a mean  $\pm$  standard deviation. Data with normal distribution before and after treatment were assessed by using the sample paired t-test, while data with non-normal distribution were assessed by the Wilcoxon t-test. Correlations were analyzed with Pearson test. P values of less than 0.05 were accepted as statistically significant.

### Results

Demographics and laboratory values of patients and control group were shown in Table 1. Mean age and BMI were similar between groups ( $p>0.05$ ). ApoB, ApoB/ApoA1, homocysteine and beta 2-microglobulin concentrations and mean CIMT was significantly higher in the patient group before treatment when compared with healthy controls ( $p<0.05$ ) (Table 1). Mean serum visfatin concentrations were similar between autoimmune hypothyroidism group and control group ( $6.29 \pm 1.63 \text{ ng/ml}$  to  $6.36 \pm 1.51 \text{ ng/ml}$ ,  $p>0.05$ ) and it was not correlated with thyroid autoimmunity and atherosclerosis markers. Serum IL-6, TNF- $\alpha$  and oxidized-LDL concentrations measured before treatment in hypothyroid patients were compared with control group and statistically significant difference was not found ( $p>0.05$ ) (Table 2).



**Table 1:** Demographics and laboratory values of patients and control group

	Patients group (n:35)	Control group (n:18)	P
Age (year)	43.85 ± 9.68	43.38 ± 5.27	0.850
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5	25 ± 4	0.057
SBP (mmHg)	120.14 ± 17.42	107.22 ± 8.26	0.005
DBP (mmHg)	77.85 ± 13.24	67.77 ± 10.60	0.007
FT3 (pg/ml)	3.03 ± 0.90	3.38 ± 0.50	< 0.001
FT4 (ng/dl)	0.77 ± 0.24	1.01 ± 0.12	< 0.001
TSH (μIU /ml)	30.41 ± 44.3	1.72 ± 0.83	< 0.001
FPG (mg/dl)	91.85 ± 11.07	82.05 ± 9.63	0.002
İnsülin (μU/ml)	7.06 ± 7.87	3.20 ± 1.31	0.045
HOMA-IR	1.52 ± 1.73	0.62 ± 0.32	0.034
TG (mg/dl)	131.91 ± 57.58	96.38 ± 39.47	0.023
HDL-C (mg/dl)	49.80 ± 10.63	53.72 ± 11.53	0.222
LDL-C (mg/dl)	125.60 ± 36.99	121.94 ± 26.75	0.712
Total Cholesterol (mg/dl)	199.09 ± 49.39	195.39 ± 31.83	0.775
ApoB (mg/dl)	94.20 ± 23.36	84.70 ± 16.46	<b>0.023</b>
ApoB/ApoA1	0.61 ± 0.18	0.50 ± 0.11	<b>0.027</b>
Mean CIMT	0.72 ± 0.22	0.58 ± 0.02	<b>0.015</b>
Homocysteine (μmol/l)	9.99 ± 3.63	8.27 ± 3.44	<b>0.009</b>
Beta-2 microglobulin (ng/L)	1503.71 ± 510.75	1486.83 ± 282.23	<b>0.029</b>

**Table 2:** The comparison of adipocytokines and oxidised-LDL cholesterol concentrations between groups

	Patients Group (n=35)	Control Group (n=18)	P
Visfatin (ng/ml)	6.29 ± 1.63	6.36 ± 1.51	P = 0.600
Ox LDL (ng/ml)	111.25 ± 156.16	83.83 ± 68.38	P = 0.077
TNF-α (pg/ml)	5.24 ± 3.08	4.43 ± 1.78	P = 0.225
IL-6 (pg/ml)	4.32 ± 2.65	3.92 ± 1.12	P = 0.199

Comparisons of plasma glucose, insülin, lipid parameters, homocysteine and lipoprotein concentrations before and after treatment were shown in Table 3. ApoB, homocysteine and ApoB/ApoA1 concentrations before treatment were significantly higher than values measured after treatment (p<0.05) (Table 3). Serum visfatin, TNF-α, IL-6, and oxidized-LDL were similar between before and after treatment (p>0.05) (Table-4).

**Table 3:** Comparisons of plasma glucose, insülin, lipid parameters, homocysteine and lipoprotein concentrations before and after treatment

	Before Treatment (n=35)	After Treatment (n=35)	P
FT3 (pg/ml)	3.03 ± 0.90	3.56 ± 0.49	< 0.001
FT4 (ng/dl)	0.77 ± 0.24	1.32 ± 0.29	< 0.001
TSH (μIU /ml)	30.41 ± 44.3	0.78 ± 0.59	< 0.001
FPG (mg/dl)	91.8 ± 11 mg/dl	90.4 ± 10.8	0.440
İnsülin (μU/ml)	7.0 ± 7.8	4.7 ± 2.8	0.069
HOMA-IR	1.5 ± 1.7	1.0 ± 0.7	0.125
Total cholesterol (mg/dl)	199.08 ± 49.39	190.71 ± 35.17	0.249
LDL-C (mg/dl)	125.60 ± 36.99	118.00 ± 33.36	0.170
HDL-C (mg/dl)	49.80 ± 10.63	48.00 ± 10.98	0.196
TG (mg/dl)	131.91 ± 57.58	120.60 ± 44.70	0.087
ApoB (mg/dl)	94.20 ± 23.36	87.37 ± 21.60	0.023
ApoB/ApoA1	0.61 ± 0.18	0.56 ± 0.11	0.006
Homocysteine (μmol/l)	9.99 ± 3.63	8.54 ± 2.79	0.009

**Abbreviations:** HOMA-IR: Homeostasis model assessment, TSH: Thyroid stimulating hormone, FT4: Free thyroxine, FT3: free T3, FPG: Fasting plasma glucose, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, ApoB: apolipoprotein B, ApoA1: Apolipoprotein A1

**Table 4:** Comparisons of adipocytokines and oxidised-LDL cholesterol concentrations before and after treatment

	Before Treatment (n=35)	After Treatment (n=35)	P
Visfatin (ng/ml)	6.29 ± 1.63	6.08 ± 1.85	0.600
Ox LDL (ng/ml)	111.25 ± 156.16	143.53 ± 251.95	0.077
TNF-α (pg/ml)	5.24 ± 3.08	7.10 ± 7.98	0.225
IL-6 (pg/ml)	4.32 ± 2.65	17.86 ± 6.97	0.199

Separate comparisons of lymphocyte subgroups in the patient group before treatment were similar with the control group and they were not affected by levothyroxine treatment (Table 5).

**Table 5:** The comparison of lymphocyte subgroups before and after treatment with control group

	Before Treatment (n=35)	After Treatment (n=35)	Control group (n:18)	P*
CD4+ (%)	43.07 ± 5.90	43.60 ± 6.09	45.89 ± 8.72	> 0.05
CD8+ (%)	26.67 ± 7.69	26.70 ± 8.03	25.01 ± 5.17	> 0.05
CD19+ (%)	10.47 ± 3.51	9.97 ± 2.96	10.53 ± 3.09	> 0.05
CD56+ (%)	13.20 ± 6.28	13.11 ± 6.52	13.72 ± 6.29	> 0.05
CD4+/CD8+	1.76 ± 0.72	1.74 ± 0.62	1.90 ± 0.67	> 0.05

\*Both for Before treatment versus control group and before treatment versus after treatment



Anti-thyroglobulin antibody(anti-Tg) concentrations were positively correlated with Ox-LDL ( $r=0.373$ ,  $p=0.027$ ), total cholesterol ( $r=0.365$ ,  $p=0.031$ ), HDL-C ( $r=0.347$ ,  $p=0.041$ ), homocysteine ( $r=0.390$ ,  $p=0.021$ ).

## Discussion

A variety of studies has evaluated the relationship between visfatin and thyroid dysfunction. Caixas et al. [11] investigated plasma visfatin concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism both before and after treatment. The patients with hyperthyroidism had higher visfatin concentrations which increased after treatment. Hypothyroid patients had higher visfatin concentrations, which further increased after treatment regardless of changes in anthropometric and insulin resistance parameters. They could not find a correlation between visfatin and any other parameters. Ozkaya et al. [12] also evaluated the serum visfatin concentrations hypothyroidism and hyperthyroidism before and after treatment. The patients with hyperthyroidism had lower visfatin concentrations compared with the hypothyroid group and controls. A significant degree of decrease in plasma visfatin concentrations was observed following treatment of patients with hypothyroidism. In patients with hyperthyroidism, an increase in plasma visfatin concentrations was observed with anti-thyroid treatment. A positive correlation between visfatin and TSH concentrations and a negative correlation between visfatin concentrations and fT3 and fT4 values were observed. Han et al. [13] examined the regulation of visfatin by thyroid hormones both in vivo and in-vitro and they found both hyperthyroidism and hypothyroidism were associated with elevated visfatin concentrations. Sawicka-Gutaj et al. [14] investigated whether coexisting autoimmune inflammation in hypothyroidism could have an effect on serum visfatin concentrations or not. They demonstrated that visfatin serum concentration in hypothyroid patients is associated with both autoimmunity and free thyroid hormones level. In our study, serum visfatin concentrations were similar between autoimmune hypothyroidism group and control group and, it was not correlated with thyroid autoimmunity and atherosclerosis markers. We also could not find a difference in visfatin

concentrations by levothyroxine treatment. The idea of a possible involvement of visfatin in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis was not suggested by our study. As the measurement of these values was completed 6-8 weeks after the beginning of treatment, we still do not know whether the visfatin concentrations are affected by treatment in the long term or not. Together with this, our results showed that visfatin concentrations were not affected by the hypothyroid situation, and as it is secreted by adipose tissue, it may have similar concentrations to healthy controls with similar BMI.

In many studies, clinical or subclinical hypothyroidism has been demonstrated as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease [15]. Increased concentrations of LDL-C, VLDL-C, HDL-C, ApoB and lipoprotein (a) are seen in patients with hypothyroidism and thyroid hormone replacement provides a decrease in plasma cholesterols, ApoB, homocysteine and ApoB/ApoA1 concentrations [16]. Studies have shown plasma visfatin concentrations are associated with BMI, diabetes mellitus, metabolic syndrome and coronary artery disease [17-20]. Dahl et al. [4] stated that visfatin may have a direct role in atherosclerosis and plaque destabilization. In our study, ApoB, ApoB/ApoA1, homocysteine and beta 2-microglobulin concentrations and mean CIMT were significantly higher in the patient group before treatment. ApoB, homocysteine and ApoB/ApoA1 concentrations were decreased by levothyroxine treatment. LDL-C, total cholesterol, TG concentrations were higher in the patient group before treatment. Although there is a trend towards a decrease in LDL-C, total cholesterol, TG concentrations by levothyroxine treatment, these concentrations were statistically not affected by levothyroxine treatment. These findings are consistent with the literature.

A positive correlation was found between anti-TG antibody and ox-LDL, cholesterol, homocysteine, and proteinuria. Based on these findings mainly non-traditional CVD risk factors are increased in hypothyroidism linked to Hashimoto's thyroiditis, accompanied by an increase in the atherosclerosis finding of CIMT, leading to the consideration that in anti-TG antibodies may have a bridging function between autoimmunity and atherosclerosis.

In hypothyroidism, another risk factor for CVD has increased the prevalence of obesity. The increased adipose tissue could lead to a release of adipocytokines such as leptin, adiponectin, resistin, visfatin, TNF- $\alpha$ , and IL-6 [21]. Serum visfatin concentrations were shown to be increased in several autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis or inflammatory bowel disease [22]. Visfatin stimulates the production of proinflammatory cytokines such as IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  which were higher in patients with autoimmune thyroid dysfunction [23,24]. IL-6 can stimulate the expression of visfatin [25]. Moreover, it can be postulated that visfatin release from adipose tissue might be influenced directly or indirectly by proinflammatory cytokines which have been implicated in thyroid dysfunction. Oxidized-LDL is a marker with a significant role in the formation of atherosclerotic plaque and pathogenesis of atherosclerosis. Many studies have found that ox-LDL concentrations are high in individuals with coronary artery disease [26]. However, serum visfatin, IL-6, TNF- $\alpha$  and oxidized-LDL concentrations were similar in patients with hypothyroidism and control group in our study. Additionally, serum TNF- $\alpha$ , IL-6, and oxidized-LDL were not affected by levothyroxine treatment. These findings could be explained by similar BMI in patients and control groups, many of our patients were not obese.

The mechanisms of the relationship between visfatin and insulin resistance are not clear. Studies have not found a correlation between visfatin and HOMA-IR [27,28]. In our study, there was no correlation between serum visfatin concentrations and HOMA-IR index. Carotid artery intima-media thickness (CIMT) is shown to have a clear correlation with all risk factors for atherosclerosis [29]. In our study, CIMT was higher in patients with hypothyroidism however, we did not find a correlation between visfatin concentrations and CIMT.

Atherosclerotic human and animal studies demonstrated autoantibodies against ox-LDL in circulation and immunoglobulins in atherosclerotic lesions lead to the consideration of B-lymphocytes might play a role in the pathogenesis of atherosclerosis [30]. Since subgroups of T-lymphocytes are related to autoimmune events, there are changes in T-lymphocyte subgroups in these events. There

are contradictory data related to an association between numbers of T-lymphocyte subgroups found in peripheral blood and autoimmune diseases. A study by Covas et al. [31] of 44 autoimmune thyroid disease patients found a strong effect of functional concentrations of the thyroid hormones on CD3, CD4 and CD8 values which had a negative correlation with fT4 and positive correlation with TSH. The results of the same study observed that CD4/CD8 ratio was decreased in hypothyroidism related to Hashimoto's thyroiditis and increased in hyperthyroidism related to Graves' disease. Moschen et al. [32] showed that recombinant visfatin activated human leukocytes and stimulated cytokine production and it increased the surface expression of costimulatory molecules. In our study, we did not find a difference between lymphocyte subgroups evaluated before and after treatment.

A relatively small sample size with a cross-sectional design is the major limitation of our study.

## Conclusion

Serum visfatin concentrations were not associated with thyroid autoimmunity and atherosclerosis. On the other hand, non-traditional CVD risk factors are higher in hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis accompanied by an increase in CIMT measurement and, the anti-Tg antibody might be a bridge between autoimmunity and atherosclerosis. Our findings did not suggest a pathophysiological relationship between thyroid autoimmunity and visfatin which was shown by previous studies. Extensive studies covering larger populations are needed to enlighten the relationship between visfatin and thyroid autoimmunity.

## Declaration of conflicting interests

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

**Funding:** This study was supported by Scientific Research Projects of Eskişehir Osmangazi University (No: 200911001)

## References

1. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England J Med* 2003; 348: 2646–55.



2. Nyirenda MJ, Clark DN, Finlayson AR, et al. Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid* 2005; 15:718-24.
3. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2006; 83:10-3.
4. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972–80.
5. Dahl TB, Holm S, Aukrust P, Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 229–43.
6. Brentano F, Schorr O, Ospelt J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 2829–39.
7. Chung CP, Long AG, Solusetal JF. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus* 2009; 18: 799–806.
8. Ismail S, Mohamed SA. Serum concentrations of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *British J Dermatol* 2012; 167: 436–9.
9. Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: an experimental and clinical update. *Endocrine Connections* 2013; 2: 30–8.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28 :412-9.
11. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J, Gallart L, Megía A. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 733-8.
12. Özkaya M, Sahin M, Cakal E , et al. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 435-9.
13. Han J, Zhang TO, Xiao WH, Chang CQ, Ai H. Up-regulation of visfatin expression in subjects with hyperthyroidism and hypothyroidism is partially relevant to a nonlinear regulation mechanism between visfatin and tri-iodothyronine with various concentrations. *Chinese Med J* 2012; 125: 874–81.
14. Sawicka-Gutaj N, Zybek-Kocik A, Klimowicz A, et al. Circulating Visfatin in Hypothyroidism Is Associated with Free Thyroid Hormones and Antithyroperoxidase Antibodies. *Int J Endocrinol* 2016: 7402469.
15. Nyirenda MJ, Clark DN, Finlayson AR, et al. Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid* 2005; 15: 718-4.
16. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 705-10.
17. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 878-8432.
18. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-35.
19. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007;56 :1131-4.
20. Liu SW, Qiao SB, Yuan J, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 202-7.
21. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-9.



22. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178: 1748–58.
23. Han J, Zhang TO, Xiao WH, Chang CQ, Ai H. Up-regulation of visfatin expression in subjects with hyperthyroidism and hypothyroidism is partially relevant to a nonlinear regulation mechanism between visfatin and tri-iodothyronine with various concentrations. *Chinese Med J* 2012; 125: 874–81.
24. Celik I, Akalin S, Erbas T. Serum levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in hyperthyroid patients before and after propylthiouracil treatment. *Eur J Endocrinol* 1995;132: 668–72.
25. Salvi M, Pedrazzoni M, Girasole G, et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 197–202.
26. Kita T, Kume N, Minami, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947: 199-205.
27. Berndt J, Kloting N. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54: 2.
28. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76: 24-9.
29. O'Leary DH, Pollak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18-21.
30. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22: 1162-7.
31. Covas MI, Esquerda A, Garcia-Rico A, Mahy N. Peripheral blood T-lymphocyte subsets in autoimmune thyroid disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;2:131-5.
32. A. R. Moschen, A.Kaser, B.Enrichetal, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–58.

Corresponding Author: Bekir Ucan, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ziraat Mahallesi, Şehit Ömer Halisdemir Cad, 06110, Dışkapı, Altındağ, Ankara  
E-mail: [uzm.dr.bekir@hotmail.com](mailto:uzm.dr.bekir@hotmail.com)

## Non-fonksiyone adrenal insidentalomalı hastalarda uzun dönem kitle boyut takibi: tek merkez sonuçları

*Long term follow-up of non functional adrenal incidentalomas in size: a single center experience*

Güven Barış Cansu<sup>1</sup>, Bengür Taşkıran<sup>1</sup>, Eylem Bahadır<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Geliş Tarihi: 11.12.2017

Kabul Tarihi: 21.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.364582

### Öz

**Amaç:** Adrenal dışı hastalıklar nedeni ile yapılan görüntüleme tetkikleri sırasında saptanan adrenal insidentalomalar (Aİ) benign yada malign, hormonal olarak aktif yada inaktif olabilir. Aİ'lerin tanı, tedavi ve takibinde; başlangıçtaki adenom boyutu ve takip sürecindeki boyut artışının olup olmadığı önemlidir. Bu çalışmada non-fonksiyone Aİ'lerin takip sürecinde boyut artışı olup olmadığı araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2011-2017 yılları arasında Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran toplam 136 Aİ hastasının medikal verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların laboratuvar verilerinden; 1 mg deksametazon supresyon testi, plazma renin aktivitesi/aldosteron oranı, idrar katekolamin metabolitleri ve vanil mandelik asit düzeylerine göre fonksiyone olup olmadığına karar verildi. Adrenal kitlenin en büyük boyutu bilgisayarlı tomografi yada manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinden, aksiyel planda mesafe imleci ile ölçülerek bulundu. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 82 hastanın verileri ayrıntılı olarak analiz edildi.

**Bulgular:** 82 hastadan 37'si (%45) erkek ve 45'i (%55) kadındı. Hastaların 42'sinde (%51) adenom sol, 40'ında (%49) sağ tarafta idi. Ortalama takip süresi 41,5±14,7 (24-72) ay olarak bulundu. Hastaların çalışmaya alındıkları andaki ortalama adenom boyutu 23,1±9,6 mm, takip sonu adenom boyutu 23,4±9,8 mm olarak bulundu (p>0,05).

**Sonuç:** Nonfonksiyone Aİ'li hastalardaki adenom boyutunun yıllar içerisinde değişip değişmediğini araştırdığımız bu çalışmada en az iki yıllık takip sonunda adenom boyutunda anlamlı bir artış olmadığı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal insidentaloma, boyut, takip

## Abstract

**Aim:** Adrenal masses incidentally detected (adrenal incidentalomas, AI) during imaging studies performed due to unrelated causes can be benign or malignant in behaviour and hormonally inactive or active in action. It is important whether change in size occurs during follow-up of AIs. In this study we aimed to study change in size of adrenal incidentalomas during follow-up.

**Material and Method:** Electronic data of 136 patients with AI, who were followed up in endocrinology unit of Yunus Emre State Hospital, Eskisehir, during 2011-2017 were evaluated retrospectively. Hormonal activity were studied by 1 mg dexamethasone suppression test, plasma aldosterone/renin activity ratio, and catecholamines and vanil mandelic acid measurement in 24 hour urine samples. The longest diameter of AIs in the axial plane were measured by using distance cursor on computed CT images or MRI. Data of 82 patients who met inclusion criteria were evaluated.

**Results:** Thirty-seven (45%) out 82 patients were male and 45 (55%) were female. 42 (51%) had left sided and 40 (49%) had right sided AIs. Mean duration of follow-up was  $41.5 \pm 14.7$  (24-72) months. Mean diameter of AIs at the time diagnosis was  $23.1 \pm 9.6$  mm, and on the last imaging study was  $23.4 \pm 9.8$  mm ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** We did not find any significant change in size of non-functional AIs during at least 2 years of follow-up.

**Keywords:** Adrenal incidenteloma, size, follow-up

## Giriş

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve ultrasonografi (US) gibi görüntüleme tetkikleri ile rastlantısal olarak saptanan adrenal kitleler adrenal insidentaloma (AI) olarak adlandırılır [1]. Abdominal görüntüleme teknik ve teknolojisindeki gelişme ve bu yöntemlerin tanısal amaçla sık olarak kullanılması AI tanısında artışa neden olmuştur. Prevelansı orta yaşlarda %3 civarında iken, ileri yaşlarda %10'lara yaklaşmaktadır [2]. Yaşlanma ve sağlık taramalarının daha sık kullanılması ile ortaya çıkan bu prevalans artışı ile birlikte AI'lerin başlangıç değerlendirmesi sonrasındaki takip stratejileri de klinik pratikte önem arz eder hale gelmiştir.

İnsidentalomalılar benign ya da malign, hormonal olarak aktif ya da inaktif olabilirler. Bu lezyonlar arasında adenomlar, feokromositomalar, miyelolipomlar, gangliyonöromalar, adrenal kistler, hematomlar, adrenokortikal kanserler, metastazlar ve diğer nadir sebepler olabilir. AI'lerin başlangıç değerlendirilmesinde, lezyonun hormonal olarak aktif olup olmadığı ya da kitlenin benign veya

malign olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Büyük bir çoğunluğu benign non-fonksiyone iken, %15-20'ye varan oranlarda hormonal olarak aktif olabilir [2]. Başlangıçta asemptomatik olan adrenal kitleler yıllar sonra semptomatik duruma gelebilir. Rastlantısal olarak tespit edilen ve klinik belirti vermeyen kitlelerin daha sonraki dönemlerde semptomatik hale gelip gelmeyeceği konusunda bugün için net olarak ortaya konmuş bir kriter yoktur ve bu yüzden belirli aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir [3]. Bu kitlelerin nasıl takip edileceği konusunda ise farklı görüşler vardır. AACE/AAES kılavuzuna göre hormonal takip 5 yıl boyunca sürmeli, radyolojik takip 3-6 ayda ve sonrası 1. ve 2. yılda önerilirken [4], NIH kılavuzunda tanıdan sonraki ilk 4 yıl boyunca senede 1 kez BT çekilmesi, deksametazon baskılama testi yapılması ve serum veya idrar katekolamin metabolitleri düzeyleri ile takip edilmesi önerilmektedir [5].

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen fonksiyonel olmayan ve takiplerindeki hormonal değerlendirmelerinde hormon inaktif olduğu bilinen adrenal insidentaloma hastalarının uzun dönem radyolojik olarak kitle boyutunda değişiklik olup olmadığı geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne, adrenal dışı semptomlar nedeni ile çekilen abdominal görüntüleme (BT ya da MR) adrenal kitle saptanan hastalardan nonfonksiyone olduğu gösterilen ve takiplerinde de non-fonksiyone durumu devam edenler alındı. Hastaların dosyalarından ve elektronik kayıt ortamından verileri taranarak çalışmaya alma kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alım kriterleri;

- 1- Başlangıç görüntüleme tetkikinin adrenal dışı semptomlar nedeni ile yapılması
- 2- Çekilen BT'de kitle boyutunun 4 cm veya daha az olması, düzgün şekilli ve sınırları belirgin olması, homojen olması, kontrastsız BT de 10 Hounsfield unit (HU) altında ve kontrast sonrası 30 HU veya altında olması
- 3- Yapılan hormonal değerlendirmede hormone inaktif olduğunun gösterilmiş olması ve takiplerinde herhangi bir hormon fazlalığının saptanmamış olması: Değerlendirilen hormon testleri ;
  - a. 1 mg deksametazon süpresyon testi (DST) (gece saat 23:00'de 1 mg deksametazon verilir, sabah saat 08:00'de bakılan kortizol değeri) sonrası kortizol değerinin 1,8 mcg/dl altında olması,
  - b. Plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranının 20'nin altında olması
  - c. 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin ve vanilmandelikasit (VMA) düzeyinin normal aralıkta olması

Çalışmaya alım kriterlerine uymayan veya takipte radyolojik görüntüleme tetkikleri elde edilemeyen hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Hastaların tanı anındaki ve takiplerindeki dinamik kontrastlı sünrenal BT'leri ya da MR'ları aynı radyolog tarafından tekrar değerlendirilerek kitle boyutunda ya da natüründe değişiklik olup olmadığı saptandı. Adrenal kitlenin en büyük boyutu literatürde tarif edildiği gibi BT görüntülerinin aksiyel planda mesafe imleci ile ölçülerek bulundu [6].

## İstatiksel analiz

Sürekli veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma, kategorik veriler

ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren grupların karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  değeri kriter kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmada 2011-2017 yılları arasında Endokrinoloji polikliniğinde en az 24 ay süreyle takip edilmiş toplam 136 adrenal insidentaloma hastasının verileri değerlendirildi. Bu hastalardan çalışmaya alınma kriterlerini karşılamayan 54 hasta çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın 37'si (%45) erkek ve 45'i (%55) kadındı. Tüm hastalarda ortalama takip süresi  $41,5 \pm 14,7$  (24-72) ay olarak bulundu. Hastaların çalışmaya alındıkları andaki ortalama adenom boyutu  $23,1 \pm 9,6$  mm, takip sonu adenom boyutu  $23,4 \pm 9,8$  mm olarak bulundu. Takip süresi sonunda kitle boyutunda anlamlı bir değişiklik bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Adrenal insidentalomalı hastaların özellikleri	
Özellik	
Yaş	
<40 yaş (n) (%)	4 (5)
40-60 yaş (n) (%)	49 (60)
>60 yaş (n) (%)	29 (35)
Cinsiyet	
Kadın (n) (%)	45 (55)
Erkek (n) (%)	37 (45)
Aİ özellikleri	
Sağ lokalizasyon (n) (%)	40 (49)
Sol lokalizasyon (n) (%)	42 (51)
Tanı anındaki boyut (mm)	$23,1 \pm 9,69$
Takip sonu boyut (mm)	$23,4 \pm 9,8$
Ortalama Takip süresi (ay)	$41,5 \pm 14,7$ (24-72)
HU	$-2,41 \pm 13,72$ ( $-37 \pm 31$ )
Aİ: Adrenal insidentaloma, HU: Hounsfield unit	

## Tartışma

Non-fonksiyone Aİ'ların takiplerinde kitle boyutunda artış olup olmadığını araştırdığımız bu çalışma sonucunda ortalama 41,5 aylık takipte anlamlı bir boyut artışı



olmadığını saptadık. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdi. Schalin-Jantti C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık takip sonunda hem hormonal hipersekresyon hem de kitle boyutunda artış olmadığı gösterilmiştir [6]. Yine son zamanlarda 1149 Aİ hastası ile yapılan bir çalışmada ortalama 4 yıllık takip sonrası non-fonksiyone lezyonlarda boyut değişimi olmadığı gösterilmiştir [7].

Rastlantısal saptanan adrenal kitlelerin radyolojik ve hormonal değerlendirmesinde hem başlangıç hem de non-fonksiyone olanların daha sonraki takiplerinin nasıl olması gerektiği hakkında kesin bir öneri yoktur. Benign görünümlü lezyonların izlemde malign transformasyona dönüşümü ve hormon inaktif lezyonların hormon aktif lezyona dönüşme olasılığının düşük olması, herkes tarafından kabul edilen bir takip protokolü oluşturulamamasına neden olmuştur.

2002 de yayımlanan NIH uzlaşma raporuna göre başlangıç endokrin testi olarak 1 mg DST, plazma serbest metanefrin ve potasyum düzeyi ile hipertansif hastalarda aldosteron aşırı sekresyonunu gösteren tetkiklerin istenmesi önerilmektedir. Takipte ise 4 cm'den küçük kitlelerde yıllık biyokimyasal tarama ile en az 6 ay aralıklarla boyut takibi yapılması önerilmektedir [8]. 2007 yılında Young ve ark. [9] da benzer şekilde, başlangıçta 1 mg DST, 24 saatlik idrar testinde metanefrin ve katekolamin düzeyleri ile hipertansif hastalarda aldosteron aşırı üretimin taranmasını önerirlerken, takip için, 4 cm'den küçük lezyonlarda 4 yıl boyunca yıllık biyokimyasal tetkikler ile 6, 12 ve 24. aylarda BT kontrolü önermişlerdir. 2009 yılında yayımlanan The American Association of Clinical Endocrinologists/ American Association of Endocrine Surgeons Medical Guideline'ında ise takip süresi olarak 5 yıl boyunca yıllık biyokimyasal tetkik ile 4 cm'den küçük kitlelerde 3. ve 6. aylarda BT kontrolü ve daha sonra 1 ila 2 yıl boyunca yıllık takip önerilmiştir [10]. 2012 yılında Arnaldi ve Boscaro tarafından yayımlanan derlemede aldosteron aşırı üretimi dışındaki diğer biyokimyasal tetkiklerin yıllık yapılması, 4 cm'den küçük kitlelerin radyolojik görüntülemesinin ise boyut dışındaki diğer özellikleri de kullanarak 5 yıl boyunca 6 ayda bir yapılmasını önermişlerdir[11].

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin

önerisi ise tanı anından sonra ilk 3 veya 6. ayda radyolojik değerlendirme yapılması ve stabil bulgular saptanması halinde radyolojik değerlendirmenin 1 veya 2 yılda bir tekrarlanması şeklindedir. İlk 5 yıl stabil seyreden bir adrenal lezyonun sonrasındaki takip sıklığı net olmamakla beraber rutin yakın takip ihtiyacı yoktur. Takipte hormonal değerlendirme ise tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmelerin her hastaya göre planlanmasını önermişlerdir. Takipte ortaya çıkabilecek olan subklinik Cushing Sendromunun saptanabilmesi için 1 mg DST ile tarama yapılması, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilişkili spesifik klinik değerlendirme (kan basıncı, vücut kitle indeksi, elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk) sonucu ileri laboratuvar değerlendirmesini önermişlerdir [12].

2016 yılında, European Society of Endocrinology (ESE) ve European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) grubu Aİ'li hastaların tanı/tedavi/takipleri konusunda yeni bir pratik kılavuz yayımlamışlardır. Bu kılavuzda terminoloji yeniden tanımlanmış, tipik benign Aİ'lerin takip stratejileri ve otonom kortizol sekresyonunun tedavisinin nasıl olacağı tanımlanmıştır. Buna göre açık bir şekilde benign olan ( $\leq 10$  Hounsfield units) Aİ'lerde kitle boyutu  $< 4$  cm ise takip görüntüleme önerilmemektedir [13]. Bizim çalışmamızın sonucu da, takiplerde kitle boyutunda anlamlı bir değişiklik saptamadığımızdan dolayı, bu öneriyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada non-fonksiyonel Aİ'lerin başlangıç tetkiklerinde radyolojik olarak açık bir şekilde benign olanların takiplerinde anlamlı bir progresyon göstermediği gösterilmiştir. Bu da uygun takip stratejisini oluşturmada başlangıç değerlendirmesinin hayati önemde olduğunu göstermektedir. Ancak, bu çalışmada elde edilen sonuçların yanında, Aİ hastalarda geçerli bir takip stratejisi oluşturmak için uzun dönem prospektif çalışmalara gerek vardır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

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

## Kaynaklar

1. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-53.
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.
3. Schmid H, Mussack T, Wornle M, Pietrzyk MC, Banas B. Clinical management of large adrenal cystic lesions. *Int Urol Nephrol* 2005;37:767-71.
4. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009;15:450-3.
5. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-25.
6. Schalin-Jantti C, Raade M, Hamalainen E, Sane T. A 5-Year Prospective Follow-Up Study of Lipid-Rich Adrenal Incidentalomas: No Tumor Growth or Development of Hormonal Hypersecretion. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:481-7.
7. Hong AR, Kim JH, Park KS, et al. Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2017;177:475-83.
8. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.
9. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-10.
10. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009;15 Suppl 1:1-20.
11. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:405-19.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2017 [http://www.turkendokrin.org/files/ADRENAL2017\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/ADRENAL2017_web.pdf)
13. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1-G34.

Sorumlu Yazar: Güven Barış Cansu, Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Uluönder Mah, Salih Bozok Cad, No:23, Tepebaşı, Eskişehir, Türkiye  
E-mail: bcansu74@hotmail.com

## Karbamazepin monoterapisine yanıt alınamayan parsiyel epilepsi hastalarında levetiracetam veya zonisamid ek tedavilerinin karşılaştırılması

*Comparison of levetiracetam or zonisamide additional treatments in partial epilepsy diseases which carbamazepine monotherapy is not responded*

Türkan Acar<sup>1</sup>, Mehmet Fevzi Öztekin<sup>2</sup>, Neşe Öztekin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 13.12.2017

Kabul Tarihi: 23.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.365144

### Öz

**Amaç:** Parsiyel epilepsi en sık görülen nöbet tipi olup bazı hastalarda monoterapi ve hatta politerapiye rağmen yeterli nöbet kontrolü sağlanamayabilir. Bu çalışmadaki amacımız karbamazepin monoterapisi ile nöbet kontrolü sağlanamamış hastalarda levetirasetam veya zonisamid ekleme tedavilerinin etkinlik ve yan etki bakımından karşılaştırılması hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 18-54 yaş arası, en az 1 yıldır karbamazepin monoterapisi ile takip edilen 32 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 16'sına zonisamid, 16'sına levetirasetam eklendi. Hastalar ekleme tedavisi sonrası sabit titrasyonda tutulacak şekilde 3 ay boyunca izlendi.

**Bulgular:** Zonisamid eklenen grubun yaş ortalaması 33,4±10,6 (7 erkek, 9 kadın) iken levetirasetam grubunda 35,7±11,5 (8 erkek, 8 kadın) idi. Toplam nöbet sayıları bakımından 3 aylık izlem süresi değerlendirildiğinde her iki grup arasında etkinlik ve yan etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,377).

**Sonuç:** Parsiyel nöbetlerin ekleme tedavilerinde levetirasetam veya zonisamid benzer oranda etkin olup nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda yan etki profilinin de az olması nedeniyle kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Levetirasetam, zonisamid, parsiyel epilepsi

## Abstract

**Aim:** Partial epilepsy is the most common type of seizure and in some patients sufficient seizure control may not be achieved despite monotherapy and even polytherapy. Our aim in this study was to compare the efficacy and side effects of levetiracetam or zonisamide add-on treatments in patients without seizure control with carbamazepine monotherapy.

**Material and Method:** Thirty-two patients aged 18-54 years who were followed for at least 1 year by carbamazepine monotherapy were included in the study. Zonisamide was added to 16 of these patients, and levetiracetam was added to 16 of these patients. Patients were monitored for 3 months to be held at constant titration after the insertion therapy.

**Results:** The mean age of the group to which zonisamide was added was  $33.4 \pm 10.6$  (7 males, 9 females) while the levetiracetam group had  $35.7 \pm 11.5$  (8 males, 8 females). When 3-month follow-up period was evaluated in terms of total number of seizures, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of efficacy and side effects ( $p=0,377$ ).

**Conclusion:** Levetiracetam or zonisamide can be used in patients with partial seizures with similar side effects and fewer side effects in patients with seizure control.

**Keywords:** Levetiracetam, zonisamide, partial epilepsy

## Giriş

Nöbet; beyinde bir grup nöronun; anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı gelişen, geçici kendini sınırlayan belirti ve bulgular olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi ise kendiliğinden, tekrarlayıcı nöbetlerin olduğu kronik bir klinik durumdur [1].

Epilepsi hastalığı tüm dünyada göreceli olarak sık rastlanan nörolojik bir tablodur. Tüm epilepsiler içinde en sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir [2-4].

Patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak nöbet tipleri ile altta yatan nedenlerin değişkenliği göz önüne alındığında, birçok faktörün etkili olduğu söylenebilir. Nöronal elektriksel aktivitenin; çeşitli nörotransmitterler ve nöromodülatörlerin iyon kanallarına etki ederek düzenlendiği bilinmektedir [5].

Günümüzde, ilk jenerasyon antiepileptik ilaçların (AEİ) bazı hastalarda yeteri kadar nöbet kontrolü sağlayamaması ve yan etkileri, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesine neden olmaktadır. Levetiracetam (LEV) bu amaçla geliştirilen ve düşük etkileşim potansiyeli ile beraber hem parsiyel hem jeneralize tip nöbetlerde kullanılan yeni jenerasyon ilaçlardandır. Yine aynı grup ilaçlardan zonisamid (ZNS), Japonya ve Avrupa'da uzun yıllardır kullanılmakta olup ülkemizde de son bir yıldır parsiyel nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Epilepsi hastalarının %60-70'inde tek bir antiepileptik ilaç ile nöbetler önlenirken geri kalanlarında dirençli

epilepsi gelişir. Epilepsi tedavisiyle ilgili yapılan klinik çalışmaların çoğunun hedefi, dirençli parsiyel epilepside yeni jenerasyon antiepileptik ilaçların mevcut tedaviye eklenmesiyle etkinliği artırmak yönündedir [ 6].

Bizim çalışmamızda da uzun süredir karbamazepin monoterapisine rağmen nöbetlerinde azalma olmayan parsiyel epilepsi hastalarında, levetiracetam ya da zonisamid ekleyerek, kombine tedavinin nöbet sıklığı üzerine etkisinin karşılaştırılması ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Grubu

Haziran 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran ve ILAE 1989 sınıflamasına göre basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsi olarak ayrılmış 35 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, en az bir yıldır karbamazepin monoterapisi almasına rağmen, son üç ay içerisinde ayda en az bir nöbet geçirmekte idi.

Hastaların başvuru sırasında anamnez ve nörolojik muayene kayıtları yapıldı. Rutin hemogram, biyokimya ve kan karbamazepin düzeyleri kontrol edildi. Hastalara EEG ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve tamamı normal sınırlarda idi. Çalışma protokolü onayı, S.B. Dışkapı YBEAH Etik Kurulu'ndan alındı.



### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18-55 yaş arasında olmak
2. ILAE 1989 sınıflamasına göre kesin olarak parsiyel epilepsi tanısı almış olmak
3. En az 1 yıldır karbamazepin monoterapisi almış olmak
4. Karbamazepin monoterapisinde iken optimal kan ilaç düzeyine sahip olmak (8-12 mg/dl)
5. Son 3 ayda, ayda en az 1 nöbet geçirmiş olmak

### Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
2. Progresif ensefalopati ya da sistemik bir hastalığın var olması
3. Psikiyatrik hastalığının bulunması

LEV grubunda 2000 mg/gün, LKZ grubunda 400 mg/gün dozuna gelene kadar titre edilerek üç ay boyunca idame dozları sabit tutuldu. Hastaların, aylık kontrollerinde nöbet sıklıkları kaydedildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Tedavi grupları içerisinde nöbet sayılarındaki değişimin önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde zamana göre karbamazepin düzeyinde meydana gelen değişimin istatistiksel olarak önemli olup olmadığı Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans analiziyle incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı,  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

### Bulgular

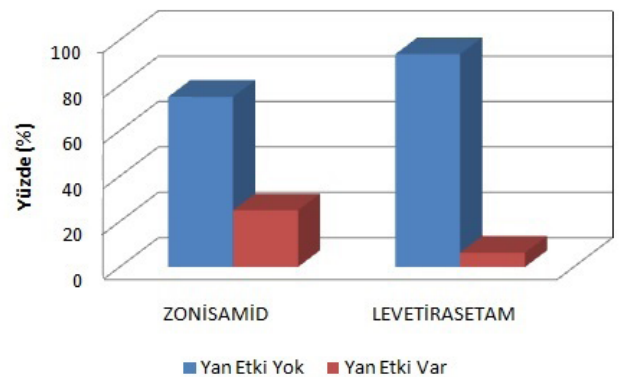
Çalışmaya yaş ve cinsiyet uyumlu 35 parsiyel epilepsi hastası dahil edildi. Çalışma protokolüne göre hastalar; 18-55 yaş arası, ILAE 1989 sınıflamasına göre kesin parsiyel epilepsi tanısı almış, en az bir yıldır karbamazepin monoterapisine rağmen nöbet sıklığı değişmeyen hastalar

arasından seçildi. Çalışmamızda en genç hasta 18, en yaşlı hasta 54 yaşındaydı. Karbamazepin monoterapisinde olan hastalar, ek tedaviye göre iki gruba ayrıldı: Grup I, zonisamid, Grup II levetirasetam başlananlar şeklinde idi. Başlangıçta Grup I'de 19 hasta, Grup II'de 16 hasta vardı. Ancak Grup I'deki 3 hasta; tedavi başlangıcında orta-şiddetli derecede sedasyon, bulantı ve kusma geliştiği için tedavinin birinci haftasında ilaç kesilerek çalışmadan çıkarıldılar. Demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Değişkenler	Zonisamid (n=16)	Levetirasetam (n=16)	p
Yaş	33,4 $\pm$ 10,6	35,7 $\pm$ 11,5	0,570
Cinsiyet			0,723
Erkek	7 (%43,8)	8 (%50,0)	
Kadın	9 (%56,3)	8 (%50,0)	
Vücut Ağırlığı	69,0 $\pm$ 6,8	68,7 $\pm$ 5,6	0,887
Hastalık Süresi	18,5 (2-30)	17 (2-29)	0,696
EEG			0,719
Normal	9 (%56,3)	10 (%62,5)	
Anormal	7 (%43,8)	6 (%37,5)	

Gruplara göre yan etki görülme durumuna bakıldığında; yan etki Var/Yok oranı Grup I'de 4/12, Grup II'de 1/15 idi. Her iki grup da istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0,333$ ) (Tablo 2, Şekil 1).

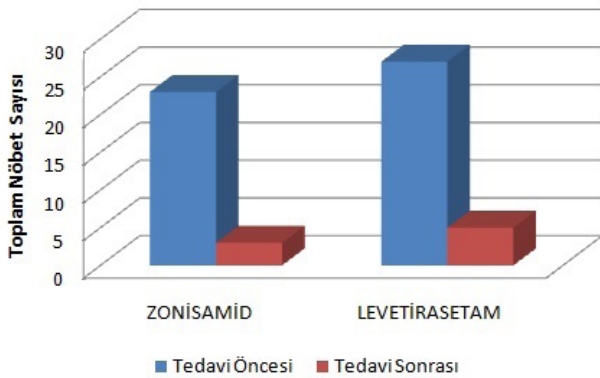
Değişkenler	Zonisamid (n=16)	Levetirasetam (n=16)	p
Yan Etki			0,333
Yok	12 (%75,0)	15 (%93,8)	
Var	4 (%25,0)	1 (%6,3)	



Şekil 1. Gruplara göre olguların yan etki görülme yönünden dağılımı

Tüm nöbet tipleri (basit parsiyel nöbet, kompleks parsiyel nöbet, sekonder jeneralize nöbet) birlikte ele alındığında tedavi öncesinde toplam nöbet sayısı ortanca değeri Grup I'de 23 (3-90) iken tedavi sonrasında 3 (0-24) idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Grup II'de ise tedavi öncesinde toplam nöbet sayısı ortanca değeri 27 (3-54) iken tedavi sonrasında 5 (0-37) olarak bulundu. Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Her iki grup arasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası döneme ait toplam nöbet sayısındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,270$ ) (tablo 3, şekil 2).

Tablo 3. Gruplara göre nöbet sayısındaki değişimler					
Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p <sup>a</sup>	Değişim	p <sup>b</sup>
<b>BPN</b>					0,800
Zonisamid	6 (3-90)	6 (1-24)	0,180	-2 (-66 - 0)	
Levetirasetam	20 (3-36)	3 (3-3)	0,317	-17 (-33 - 0)	
<b>KPN</b>					0,091
Zonisamid	30 (3-36)	4 (1-9)	0,018	-27 (-33 - 0)	
Levetirasetam	30 (3-36)	7 (0-37)	0,033	-3 (-29 - 0)	
<b>SJN</b>					0,613
Zonisamid	6 (3-36)	2 (0-12)	0,018	-5 (-24 - 1)	
Levetirasetam	5 (0-24)	1 (0-5)	0,017	-3 (-24 - 1)	
<b>Tüm Nöbetler</b>					0,270
Zonisamid	23 (3-90)	3 (0-24)	<0,001	-18 (-66 - 0)	
Levetirasetam	27 (3-54)	5 (0-37)	<0,001	-6 (-53 - 1)	



Şekil 2. Gruplar arası toplam nöbet sayısındaki değişim

## Tartışma

Parsiyel epilepsili hastaların çoğu, monoterapiye dirençli olup, ek AEİ tedavisi almaya gereksinim duyarlar. Ancak AEİ kombinasyonlarına dair mevcut prensipler, ampirik yaklaşım olarak kalmaktadır. Bunun nedeni, epilepsinin

patofizyolojik özelliklerinin anlaşılmasındaki ve AEİ'lerin etki mekanizmalarının belirlenmesindeki yetersizliktir [7]. Epilepsi tedavisinde rasyonel AEİ seçimi; ilacın tolere edilebilirliği, etki mekanizması, birlikte verildiği AEİ ile arasındaki potansiyel etkileşimi ve etki spektrumuna göre yapılır [8].

Klinik gözlemler, ZNS'nin etki mekanizması göz önüne alındığında, sekonder jeneralize nöbetler (SJN) de dahil olmak üzere parsiyel nöbetlerde, primer ve semptomatik jeneralize epilepsilerde etkin olabileceğini göstermektedir [9-13]. Sackellares ve ark. [14] yaptığı randomize bir çalışmada ZNS için vurgulanan bir diğer nokta ise özellikle kompleks parsiyel nöbetlerde (KPN) diğer nöbet tiplerine göre daha etkin olmasıydı.

Çalışmamızda basit parsiyel nöbet (BPN), KPN ve SJN sıklıkları ayrı ayrı değerlendirilmiş olup tedavi sonunda herhangi bir nöbet tipi için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni denek sayısının yeterli olmayışı olabilir. LEV geniş spektrumlu bir AEİ olup yapılan birçok çalışmada hem jeneralize hem de parsiyel tipteki nöbetlerde etkin olduğu gösterilmiştir [15]. Çalışma sonunda LEV'in tüm parsiyel nöbet sıklığında anlamlı derecede azalmaya neden olduğu görüldü. Ancak nöbet tiplerine tek tek bakıldığında özellikle herhangi bir nöbet tipi üzerine etkinlik bulunamadı. Bu durumun da yine denek sayısının yetersizliği nedeniyle oluştuğu düşünüldü.

ZNS, genel olarak bir çoğu SSS fonksiyonlarını içeren yan etkilere rağmen iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. ZNS tedavisi ile ilgili en sık bildirilen yan etkiler baş dönmesi, ajitasyon, bulantı, somnolans ve ataksidir [16]. Yapılan bir başka çalışmada, 20 haftadan uzun bir periyotta izlenen hastalarda, ZNS tedavisinin ilk birkaç haftasında bildirilen yan etkilerin, zamanla azaldığı ve kaybolduğu gözlenmiştir [17]. Bu çalışmada ise ZNS grubuna başlangıçta 19 hasta dahil edilmişti. Ancak 3 hastada yan etki gelişmesi ve tolerasyonun olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 16 hastanın 4'ünde tedavinin başlangıç dönemlerinde hafif sedasyon gelişti, ancak ilerleyen haftalarda sedasyon geriledi ve doz artırıldığında tekrarlamadı.

LEV'in yan etki insidansını belirlemek için yapılan birçok çalışmada, en sık görülen yan etkiler arasında; yorgunluk, somnolans, dizziness ve baş ağrısı bildirilmiştir. Davranışsal ve kognitif bozukluklar çok daha düşük düzeyde izlenmiştir [18]. Bu çalışmada LEV grubunda

yer alan 16 hastanın sadece bir tanesinde hafif dereceli sedasyon gözlemlendi. Bu yan etki tedavinin yaklaşık 2. haftasında azalarak kayboldu.

Bu çalışma, hem ZNS hem de LEV eklenen grupta tüm parsiyel nöbet sıklıklarında etkin nöbet kontrolü sağlandığını göstermektedir. Üç aylık periyot sonrasında her iki grupta da nöbet sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir. İstatistiksel olarak her iki grup da nöbet kontrolü bakımından benzerlik göstermekteydi. Çalışmamızdaki bir diğer önemli nokta her iki tedavinin de KBM konsantrasyonlarını etkilememiş olmasıdır. Böylece özellikle KBM monoterapisine eklenecek bu iki ilaçla da yeni bir doz ayarlaması gerekmeyecektir.

### Sonuç

Çalışmamızda, zonisamid ya da levetirasetam ek tedavilerinin özellikle monoterapiye dirençli parsiyel epilepsi hastalarında, etkin ve tolere edilebilir olabilecekleri ancak daha fazla sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olabileceği vurgulanmıştır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Kaynaklar

1. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-8.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
3. Lavados J, Germain I, Morales A, Campero M, Lavados P. A descriptive study of epilepsy in the district of EL Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand* 1992;91:718-29.
4. Joensen P. Prevalence, incidence and classification of epilepsy in Faroes. *Acta Neurol Scand* 1986;74:150-5.
5. Steinlein OK. Genes and mutations in idiopathic epilepsy. *Am J Med Genet* 2001;106:136-45.
6. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs, I: Treatment of new onset epilepsy: Report of TTA and OSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:401-9.

7. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. Nobel Tıp Kitapevleri 2008.
8. Baulac M, Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2007;75:75-83.
9. Seino M, Fijitani B. Zonisamide, clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy R.H (Ed), *Antiepileptic drugs*. Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia 2002;5:885-91.
10. Thomas G, McCabe P. Clinical use of zonisamide in generalized seizure disorders. *Epilepsia* 2005;46:2294.
11. Conry JA, Ramsey RE, Vossler D, Glauser TA. Efficacy and safety of zonisamide as adjunctive therapy for primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:2350.
12. O'Rourke D, Flynn C, White M, Doherty C, Delanty N. Potential efficacy of zonisamide in refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:301.
13. Welty T.E, Kuzniecky R, Faught E. Outcome of using new AED in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2003;60:147.
14. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, Shellenberger MK. Randomized controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:610-7.
15. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam, 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000;41:1276-83.
16. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:1416.
17. Faught E, Ayala R, Montouris G, Leppik I. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
18. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 2001;42:36-9.

Sorumlu Yazar: Türkan Acar, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Arabacı Alanı Mah, 520. Sok, No:18, B Blok D:3, Serdivan, Sakarya, Türkiye  
E-mail: tdeniz38@hotmail.com

## Nefropatisi olan ve olmayan diyabetli hastalarda prokalsitonin düzeylerinin değerlendirilmesi

### *Evaluation of procalcitonin levels in nephropathic and non- nephropathic diabetic patients*

Murat Dağdeviren<sup>1</sup>, Esin Beyan<sup>2</sup>, Tanyel S. Dağdeviren<sup>3</sup>, Esra Çopuroğlu<sup>2</sup>, Yavuz Çağır<sup>2</sup>, Özlem Doğan<sup>4</sup>, Derun T. Ertuğrul<sup>1</sup>, Mustafa Altay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliği Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 13.12.2017

Kabul Tarihi: 24.02.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.365431

### Öz

**Amaç:** Nefropatisi olan ve olmayan diyabetli hastalarda serum prokalsitonin (PCT) düzeylerinin nasıl etkilendiğini araştırarak bu hastalarda PCT'nin bir enflamasyon göstergesi olup olmayacağını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 175 hasta [75 diyabetik nefropati (grup 1), 75 nefropatisi olmayan diyabetik (grup 2) ve 25 non-diyabetik nefropati (grup 3)] ve 75 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarının serum ve üriner kreatinin, serum high sensitive C-reaktif protein (hsCRP), PCT, beyaz küre, nötrofil, HbA1c ve üriner protein değerleri elde edildi. Üriner protein/kreatinin oranı ve eGFR hesaplandı.

**Bulgular:** Grup 1, 2 ve 3 ile kontrol grubunun PCT değerleri (sırasıyla 0,20-0,19-0,23 ve 0,19) arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Her 3 hasta grubunun hsCRP düzeyleri ise kontrol grubundan yüksekti ( $p<0,001$ ). Nefropatili hastaların (diyabetik ve non-diyabetik) GFR değerleri ile PCT ( $p<0,001$ ;  $r = -0,475$ ) ve hsCRP ( $p<0,001$ ;  $r = -0,415$ ) değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Diyabetik nefropatili hastalarda GFR 60 ml/dk'nın altında olanlarla GFR 60 ml/dk ve üzerinde olanlar karşılaştırıldığında; GFR değerleri 60 ml/dk'dan düşük olanların hsCRP değerleri daha yüksek iken ( $p<0,05$ ); PCT değerleri arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Diyabetli ve diyabetik nefropatili hastaların PCT değerlerinde anlamlı bir artış yoktu. Ancak PCT düzeyi ile GFR arasında negatif korelasyon mevcuttu. Bu durum özellikle ileri evre kronik böbrek hastalığında, etiyolojik nedenden bağımsız olarak PCT değerlerinde artış olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, nefropati, prokalsitonin



## Abstract

**Aim:** To investigate how serum procalcitonin (PCT) levels are affected in diabetic patients with and without nephropathy, and to determine whether PCT may be indicative of an inflammation in these patients.

**Material and Method:** The study included 175 patients [75 diabetic nephropathy (group 1), 75 non-nephropathy diabetic (group 2) and 25 non-diabetic nephropathy (group 3)], and 75 healthy volunteers. Serum and urinary creatinine, serum high sensitive C-reactive protein (HsCRP), PCT, white blood cell, neutrophil, HbA1c and urinary protein values were obtained from patients and control groups. Urinary protein / creatinine ratio and eGFR were calculated.

**Results:** There was no significant difference of PCT values between groups 1, 2, 3 and control group (0.20-0.19-0.23 and 0.19, respectively) ( $p>0.05$ ). HsCRP levels of all 3 patient groups were higher than the control group ( $p<0.001$ ). A negative correlation was found between eGFR values, PCT ( $p<0.001$ ;  $r = -0.475$ ) and HsCRP ( $p<0.001$ ;  $r = -0.415$ ) values in nephropathy patients (diabetic and non-diabetic). Patients with diabetic nephropathy were compared to those with a eGFR of 60 ml/min or more with those below eGFR 60 ml/min. When the eGFR values were lower than 60 ml/min, the HsCRP values were higher ( $p<0.05$ ); there was no difference between the PCT values ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** There was no significant increase in PCT values of diabetic and diabetic nephropathy patients. However, there was a negative correlation between PCT level and eGFR. This suggests that there may be an increase in PCT values, especially in advanced chronic renal disease, regardless of the etiology.

**Keywords:** Diabetes, nephropathy, procalcitonin

## Giriş

Günümüzde yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte diabetes mellitus (DM) ve diyabetin neden olduğu komplikasyonlar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [1]. DM'nin kronik komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati (DN), dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır [2,3]. Hem tip 1 DM'nin hem de tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan DN, morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir [4,5].

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren ve kalsitonin prekürsörü olan polipeptid yapıda bir prohormondur. Sepsis markeri olarak uzun yıllardır kullanımda olan PCT, özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonların ve bakteriyel sepsisin hassas bir göstergesidir [6-8]. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda enfeksiyonun yanı sıra akut kardiyojenik şok, akut pankreatit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), amiloidozis, Kawasaki hastalığı gibi bazı enflamatuvar akut ve kronik hastalıklarda da prokalsitonin düzeylerinin yüksek olabileceği saptanmıştır [9-12]. DM ve kronik böbrek hastalıkları (KBH) mikroenflamasyonla seyreden kronik hastalıklardır [13,14]. Bu nedenle, bu hastalıklarda da sağlıklı popülasyona göre PCT düzeylerinde bir miktar artış olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada diyabetli ve diyabetik nefropatili hastalarda serum PCT düzeylerinin nasıl etkilendiğini araştırarak bu hastalarda PCT'nin bir enflamasyon göstergesi olup olamayacağını belirlemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya başlamadan önce Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüş ve çalışmaya katılan kişilerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Gözlemsel, vaka-kontrol çalışmamıza diyabet, diyabetik nefropati veya diyabet dışı nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen toplam 175 hasta ve 75 sağlıklı gönüllü alındı. Akut veya kronik enfeksiyonu, kronik otoenflamatuvar hastalığı, otoimmün hastalığı olanlar, hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulananlar çalışmaya dahil edilmedi. DM tanısı olup en az 3 aydır devam eden ve en az 2 kez sabah ilk idrarda bakılan spot idrar protein/kreatinin oranı 0,2'nin üzerinde olanlar diyabetik nefropati grubuna dahil edildi. DM tanısı olup belirtilen düzeyde proteinürisi olmayan ve eGFR değeri 60 ml/dk'nın üzerinde olanlar nefropatisi olmayan diyabet grubunu oluşturdu. DM tanısı olmayıp herhangi bir nedene bağlı olarak en az 3 aydır eGFR değeri 60 ml/dk'nın altında olanlar non-diyabetik nefropati grubunu oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarının kayıtları incelenerek serum ve üriner kreatinin; serum HsCRP, prokalsitonin, beyaz küre, nötrofil, HbA1c ve üriner protein değerleri elde edildi. Üriner protein/kreatinin oranı ve eGFR hesaplandı. eGFR, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı.

Serum ve üriner kreatinin, Jaffe kinetik metodu ile (Konelab 60i Termo Fisher Scientific Inc. MA, USA) ölçüldü. HbA1c, otomatik Tosoh G7 HbA1c Analyzer (Tosoh Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak analiz edildi. HsCRP için alınan serum örnekleri nefelometrik yöntemle (IMMAGE Immunochemistry Systems, Ireland, Beckman Coulter cihazı) çalışıldı. Prokalsitonin ILMA (immunoluminometrik assey, B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin/Germany) yöntemiyle çalışıldı. Beyaz küre ve nötrofil LH 750 Analyzer (Beckman Coulter, England) cihazı ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz: Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Mann Whitney U ve Kruskal Wallis-H Testinden yararlanıldı. Birim sayılarının 20'den fazla olması nedeniyle Mann Whitney U Testi için

standartlaştırılmış z değerleri verildi. Kruskal Wallis-H Testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlendi. Nominal değişkenlerin grupları arasındaki farklılıklar incelenirken Ki-Kare analizinden yararlanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Spearman's korelasyon katsayısından yararlanıldı. Farklı prediktörlerin bağımsız etkileri incelenirken çok değişkenli lineer regresyon modeli kullanıldı. P< 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 250 olgu, diyabetik nefropatili (grup 1), nefropatisi olmayan diyabetli (grup 2), non-diyabetik nefropatili (grup 3) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (grup 4) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan grupların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kreatinin ve eGFR değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p<0,001) (Tablo 1). Ancak diyabetik nefropati ve non-diyabetik nefropati gruplarının kreatinin ve eGFR değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 1.** Çalışmaya katılan grupların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri (median, minimum ve maximum değerler)

	Grup 1 n:75	Grup 2 n:75	Grup 3 n:25	Kontrol n:75	p
Kadın	45	45	15	45	
Erkek	30	30	10	30	
Yaş	67 (20-88)	60 (45-88)	70 (38-90)	60 (30-83)	c,d,f 0,001
Kreatinin (0,6-1,2 mg/dl)	1,27 (0,64-5,16)	0,83 (0,62-1,21)	1,41 (1,07-7,92)	0,77 (0,56-1,21)	a,c,d,f 0,001
eGFR (ml/dk)	47 (9-99)	80 (61-120)	39 (7-58)	83 (61-120)	a,c,d,f 0,001
hsCRP (<5 mg/dl)	5,12 (0,15-46,95)	4,20 (0,05-13,30)	5,7 (0,54-14)	2,55 (0,12-11,1)	c,e,f 0,001
PCT (<0.5 mcg/L)	0,20 (0,1-1)	0,19 (0,1-0,94)	0,23 (0,1-1,07)	0,19 (0,1-0,63)	0,244
WBC (4000-10000 K/mm3)	8140 (1000-14100)	7500 (1200-14900)	6700 (4100-12200)	6600 (3030-13400)	c,e 0,001
Nötrofil (1500-8000)	4960 (1100-11500)	4390 (1970-11800)	4200 (2400-11100)	3690 (1320-8900)	c,e 0,001
Spot idrar pro/kre (<0.2)	0,71 (0,51-1,24)	0,11 (0,03-0,46)	0,43 (0,5-0,711)	0,08 (0,04-0,6)	a,b,c,d,f 0,001

**hsCRP:** High sensitif C-reaktif protein **PCT:** Prokalsitonin **WBC:** White blood cell

Pro/kre: protein/kreatinin

**Çoklu karşılaştırma (post-hoc analizleri):** a: grup 1-2 ; b: grup 1-3; c: grup 1-4; d: grup 2-3; e: grup 2-4; f: 3-4 Normal referans aralıkları parantez içinde verilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasındaki yaş değerlerinde farklılık vardı. Ancak yapılan regresyon analizinde yaşı PCT değerleri üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Bunun için çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin prokalsitonin üzerindeki bağımsız etkileri incelendi. 'Backward' seçeneği ile model incelendiğinde yaş parametresi modelden anlamlı olmadığı için çıkarıldı. Sonuçta kalan anlamlı parametrelerin formülasyonu aşağıdaki gibidir:

$$\bullet \text{ Prokalsitonin} = 0.28 + (-0.001 \times \text{GFR}) + (0.004 \times \text{hsCRP})$$

Grup 1, 2 ve 3'ün HsCRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1).

PCT değeri grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla 0,20, 0,19 ve 0,23 iken; kontrol grubunda 0,19 idi. Gruplar arasındaki prokalsitonin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1). Diyabetik nefropati grubundaki hastalarda eGFR 60 ml/dk'nın altında olanlarla eGFR 60 ml/dk ve üzerinde olanların HsCRP ve PCT değerleri karşılaştırıldığında; eGFR değerleri 60 ml/dk'dan düşük olanların HsCRP değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). eGFR 60 ml/dk'nın altında olanlarda PCT değeri daha yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Diyabetik nefropati grubundaki hastalarda GFR 60 ml/dk'nın altında olanlarla GFR 60 ml/dk ve üzerinde olanların hsCRP ve PCT değerleri

	hsCRP		PCT	
		p		p
GFR<60 (n:54)	6,84 (0,15-46,95)	0,005	0,21 (0,1-1)	0,057
GFR>60 (n:21)	3,53 (0,79-11,7)	0,005	0,19 (0,1-0,27)	0,057

hsCRP: High sensitif C-reaktif protein PCT: Prokalsitonin

Nefropatili hastaların (diyabetik ve non-diyabetik) eGFR değerleri ile PCT değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ( $p < 0,001$ ;  $r = -0,475$ ). Benzer şekilde eGFR değerleri ile HsCRP değerleri arasında da negatif korelasyon mevcuttu ( $p < 0,001$ ;  $r = -0,415$ ).

Çalışmaya katılan 140 kişinin HbA1c düzeylerine bakıldı. HbA1c değerleri ile PCT ve HsCRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Sadece nefropatili gruplardaki (grup 1 ve grup 3) hastaların HbA1c düzeyleri ile PCT ve HsCRP düzeyleri kıyaslandığında, hiçbirinin HbA1c düzeyi ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Proteinüri miktarı, diyabetik nefropati grubunda diğer

gruplara göre belirgin olarak fazlaydı ( $p < 0,001$ ). Ayrıca non-diyabetik nefropati grubundaki proteinüri düzeyi de kontrol grubu ve nefropatili olmayan diyabetliler grubuna göre anlamlı düzeyde fazla bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1). Grup 1 ve grup 2'nin beyaz küre ve nötrofil sayısı değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1).

## Tartışma

Çalışmamızda hem diyabetli hem de diyabetik nefropatili hastaların prokalsitonin düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığını tespit ettik. Bununla birlikte, bu hastalarda hsCRP, nötrofil sayısı gibi diğer bazı enflamasyon belirteçlerinde artış vardı. Ayrıca nefropatili hastalarda (diyabetik veya non-diyabetik) GFR değeri ile PCT düzeyi arasında negatif bir korelasyon mevcuttu.

PCT'nin enfeksiyonlar ve sepsis ile ilişkisi iyi bilinen bir durumdur [6,15]. Ancak bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda PCT düzeylerinin enfeksiyon durumu olmaksızın bazı sistemik enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda da artabileceği ve kronik düşük dereceli enflamasyon için de bir belirteç olma potansiyeline sahip olabileceği anlaşılmıştır [16]. İn vitro çalışmalarda, kronik enflamasyonla seyreden sistemik hastalıklarda aktive makrofajlardan PCT salgılandığı tespit edilmiştir [17]. Tip 2 DM, insülin direnci, obezite ve metabolik sendromun tüm komponentleri ile PCT düzeyi arasında ilişki bulunmuştur [16,18]. Bu ilişkide özellikle adipoz dokudan PCT salınımının rol oynadığı düşünülmektedir [16,18]. Yine diyabet gelişiminde kalsitonin-related sistemin rol oynayabileceği hipotezi ileri sürülmektedir [18]. Bunun yanında bu hastalıklarda ortaya çıkan enflamasyonun da PCT artışında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Nitekim Aksu ve ark. [19] çalışmalarında hiperglisemide PCT düzeylerinin arttığı ve hiperglisemi düzeldikten sonra PCT değerlerinin gerilediği tespit edilmiştir.

Wan ve ark. [20] çalışmalarında diyabetik nefropatili hastalarda (mikroalbumin  $>300$  mg/gün) PCT düzeyinin, erken diyabetik nefropatili (mikroalbumin 30-300 mg/gün), nefropatili olmayan diyabetik ve diyabeti olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bu sonuç diyabetik hastalarda eşlik eden nefropatinin artan bir enflamasyona yol açarak PCT değerlerini arttırabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan bir çok çalışmada kronik böbrek hastalarında etiyolojik nedenden bağımsız olarak PCT düzeylerinde artış olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu durum özellikle hemodiyaliz ve periton diyalizi

hastalarında daha net bir şekilde, ortaya konulmuştur. Çünkü bu hastalarda invaziv replasman tedavisi ek bir enflamasyon yükü oluşturmaktadır ve bu artışın PCT eliminasyonundan çok oluşan enflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir [21-25]. Herget-Rosenthal ve ark. [26] çalışmalarında renal replasman tedavisi (periton diyalizi veya hemodiyaliz) alan veya almayan evre 5 kronik böbrek hastalarında (KBH) serum prokalsitonin ve CRP düzeyleri daha erken evre KBH ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. En yüksek düzeyler sırasıyla hemodiyaliz, periton diyalizi ve replasman tedavisi almayan evre 5 KBH hastalarında tespit edilmiştir. Renal replasman tedavisi almayan daha erken evre KBH hastalarındaki durum ise net değildir.

Çalışmamızda nefropatili hastalarda PCT değerlerinde küçük bir artış olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durumun çalışmadaki ileri evre kronik böbrek hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Nitekim nefropatili gruplarda eGFR düzeyi ile PCT değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Bu korelasyon nefropatinin etiyolojik nedeninden bağımsız bir durumdu. Benzer şekilde daha önce yapılan bazı çalışmalarda da PCT düzeyinin KBH evresi ile ilişkili olduğu ve özellikle son dönem böbrek yetmezliğinde yükseldiği gösterilmiştir [26,27].

Çalışmamızda diyabetik nefropatili hastalardaki proteinüri düzeyinin nefropatisi olmayan DM grubundan belirgin şekilde fazla bulunmasına rağmen; iki grup arasındaki PCT düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durumun da diyabetik nefropatili gruptaki hastaların daha büyük oranda evre 3 KBH'lı hastalar olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Diyabetik nefropatili hastalarda PCT artışından, proteinüri düzeyinden ziyade KBH'nın evresinin yani eGFR düzeyinin daha etkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda bu durumu destekleyen bir başka veri de; diyabetik nefropati grubundaki proteinüri düzeyinin non-diyabetik nefropati grubundan belirgin şekilde fazla olmasına rağmen, eGFR düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasından dolayı iki grup arasındaki PCT düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamasıdır.

Diyabette ve kronik böbrek hastalığında oluşan enflamasyona bağlı olarak HsCRP değerlerinin artabileceği bilinen bir durumdur [28-30]. Bizim çalışmamızda da HsCRP değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca prokalsitonine

benzer şekilde eGFR düzeyi azaldıkça HsCRP değerleri de artış göstermekteydi. Tbahriti ve ark. [30] çalışmalarında da benzer şekilde eGFR düzeyi ile HsCRP değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu. Böylece HsCRP'nin primer hastalığa bağlı mikroenflamasyona PCT'den daha duyarlı olabileceği düşünüldü. Bu veriler bize; her ne kadar böbrek yetmezliğinde PCT düzeylerinde artış olsa da, diyabetik ve nefropatili hastalarda PCT düzeyinin bakteriyel, paraziter, fungal enfeksiyonlar ve sepsisin değerlendirilmesinde HsCRP'ye göre daha güvenilir olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; son dönem böbrek yetmezliğinden daha erken evredeki böbrek yetmezliklerinde PCT değerlerinde bir artış olmadığı görüldü. Ancak etiyolojik nedenden bağımsız olarak nefropatili hastalarda GFR ile PCT değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Bu durum bize etiyolojik nedenden bağımsız olarak özellikle GFR'nin daha düşük olduğu ileri evre böbrek yetmezliklerinde PCT değerlerinde artış olabileceğini düşündürdü. Ancak yine de KBH ve diyabetik nefropatilerde bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisin ayırıcı tanısında PCT; HsCRP'ye göre daha güvenilir bir belirteç olabilir. Çok daha geniş kapsamlı çalışmalarla standart bir PCT referans değerinin yerine, kronik böbrek hastalığının evrelerine göre PCT referans değerleri belirlenerek, bu hastalarda PCT'in enfeksiyona karşı olan spesifitesi daha da arttırılabilir.

**Çalışmanın Limitasyonları:** Çalışmamızda göz önünde bulundurulması gereken bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamıza alınan kişilerin, çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri dışındaki kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon gibi diğer komorbiditeleri değerlendirmeye alınmadı. Özellikle HsCRP'nin ateroskleroz ve aterosklerotik kalp hastalığı ile olan ilişkisi bilinen bir durumdur. Ayrıca nefropati grupları ile diğer gruplar arasında yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Ancak yapılan lineer regresyon analizinde yaşın prokalsitonin düzeyi üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda PCT düzeyinin yaş ve cinsiyetle ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

Çalışma giderleri için Eğitim Planlama Komisyonu'nun onayı ile Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi bütçesinden destek alınmıştır. Yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.



## Kaynaklar

1. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds: JAM Wass, SM Shalet, E Gale, S Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, pp 1635-46.
2. Lopes AA. End-Stage Renal Disease Due To Diabetes In Racial/Ethnic Minorities and Disadvantaged Populations. *Ethnicity & Disease*, 2009; 19: 1-51
3. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 12-7.
4. Gross JL, De Azevedo MD, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, And Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:176-88.
5. Wiwanitkit V. Diabetic nephropathy without hyperglycemia. *Diab Met Syndr Clin Res Rev* 2009; 3: 118-9.
6. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
7. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider Jr RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1512-25.
8. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:396-404.
9. Scire C, Cavagna L, Perotti C, Buruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 123-128.
10. Ebberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40:125-6.
11. Okada Y, Minakami H, Tomamasa T, et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect* 2004; 48: 199-205.
12. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26:274-6.
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:16405.
14. Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(5):34-40.
15. Nylén ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-6.
16. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, et al. Plasma procalcitonin is associated with obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:26-31
17. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512-25
18. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, et al. Plasma procalcitonin and risk of type 2 diabetes in the general population. *Diabetologia*. 2011;54(9):2463-5
19. Aksu NM, Aksoy DY, Akkaş M, et al. 25-OH-Vitamin D and procalcitonin levels after correction of acute hyperglycemia. *Med Sci Monit* 2013; 19:264-8.
20. Wan ZM, Chen WY, Lu ML, et al. Higher procalcitonin level in diabetic nephropathy patients compared with healthy volunteer. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014; 45(3):442-6.
21. Opatrná S, Klaboch J, Opatrný K Jr, et al. Procalcitonin levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2005; 25(5):470-2.
22. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 2004; 116(24):849-53.
23. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000; 26(2):212-6.
24. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:79-87.

25. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiff H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *JN* 2002; 15: 297-301.
26. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, et al. Modulation and Source of Procalcitonin in Reduced Renal Function and Renal Replacement Therapy. *Scand J Immunol* 2005; 61:180-6.
27. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116(24):849-53.
28. Yuan G, Zhou L, Tang J, et al. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(3):244-50.
29. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int.* 2003; 63(2):654-61.
30. Tbahriti HF, Mekkassi D, Moussaoui R, et al. Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol.* 2013; 2(2):31-7.

Sorumlu Yazar: Murat Dağdeviren, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Pınarbaşı Mah, Sanatoryum Cad, Ardahan Sk. No:25, Kuşcağız, 06280, Keçiören, Ankara, Türkiye  
E-mail: muratdagdeviren61@hotmail.com

## Oral kavitede görülen invaziv kanserler: derleme

### *Invasive cancers of the oral cavity: review*

Hümeyra Yazar, İnci Rana Karaca

Hümeyra Yazar, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 16.08.2017

Kabul Tarihi: 18.01.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.334990

### Öz

Ağız kanseri, dünyada en sık görülen 6. kanser olup, tüm dünyada kanserle ilişkili ölümlerde erkekler arasında 20. sırada, kadınlar arasında ise 16. sırada yer almaktadır. Tüm ağız boşluğu kanserlerinin %90'ından fazlası oral skuamöz hücreli karsinomdur. Oral kanser orta yaşlı bireylerde sık görülmektedir. İnsidans yaşla birlikte artmaktadır. Ağız kanseri genellikle asemptomatiktir. İlk belirtileri kızamık alanlar, küçük mukozal büyümeler veya ülserasyonlar şeklinde olmaktadır. İleri evrede tümör kas, kemik veya cilt gibi komşu dokulara infiltrat olmakta ve bölgesel lenf nodlarına yayılım göstermektedir. Bölgesel lenf nodu metastazı prognozu kötüleştirmektedir. Bu derlemede, skuamöz hücreli karsinom ile verrüköz karsinom, malign melanom, primer intraosseöz skuamöz hücreli karsinom gibi ağız kavitesinde görülen diğer invaziv kanserler ve tedavileri ile ilgili bilgi vermeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız kanseri, skuamöz hücreli karsinom, malignansi, invaziv kanserler, verrüköz karsinom

### Abstract

Oral cancer is the sixth most common cancer worldwide. Globally, therefore, 'oral cancer' is the twelfth most frequent cause of cancer related deaths amongst males and sixteenth amongst females. Oral cancer is common in middle-aged adults. Incidence increases with age. More than 90% of oral malignancies are oral squamous cell carcinoma. Oral cancer is asymptomatic in general. Early mucosal lesions seem as reddish areas, small mucosal growths or ulcerations. In late stage, tumor infiltrates to contiguous tissues such as muscle, bone or skin and evolves to regional lymph nodes. Metastasis to regional lymph nodes considered as poor prognosis. In this review, we aimed to give information about squamous cell carcinoma and other invasive cancers of oral cavity such as verrucous carcinoma, malign melanoma, primary intraosseous squamous cell carcinoma and their treatments.

**Keywords:** Oral cancer, squamous cell carcinoma, malignancy, invasive cancers, verrucous carcinom

## Giriş

Kanser, anormal hücrelerin olağan sınırların dışında çoğalarak vücutta komşu alanlara invazyon yapabilmesi ve/veya diğer organlara yayılım gösterebilmesiyle karakterize olan büyük bir hastalık grubu için kullanılan bir terimdir [1].

Tüm dünyada ‘ağız kanserleri’ kanserle ilişkili ölümlerde erkekler arasında 20. sırada, kadınlar arasında ise 16. sırada yer almaktadır [2]. Ağız kanseri vakalarının yarısından fazlası Asya’da görülmektedir. Ağız kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık %66,3’ ü Asya’ da görülmektedir ve Asya’yı %18,4 ile Avrupa, %6,1 ile Afrika, %5,1 ile Latin Amerika ve Karayipler, %3,1 ile Kuzey Amerika takip etmektedir [3]. Hindistan alt kıtası ve buna komşu ülkeler ağız kanserleriyle ilişkili ölümlerin en fazla görüldüğü yerlerdir [4].

Bilindiği üzere dünya çapında ağız kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. 2012’de ağız kavitesi kanserlerinde yaşa bağlı insidans erkeklerde 5,5/100.000 kişi, kadınlarda 2,5/100.000 kişidir [4]. Amerika’da 1975-2011 yılları arasında yapılan bir istatistiğe göre ağız kanserlerinin saptandığı ortalama yaş 62’dir. Ağız kanserleri erkeklerde genellikle 5. dekadattan sonra ortaya çıkmakta, Asya toplumlarında ortalama yaş 5. dekadat ve 6. dekadatın başları olurken Kuzey Amerika’da 7. ve 8. dekadatlarda ortaya çıkmaktadır [5].

Ağızda görülen kanserlerin %90’ından fazlası epitel yüzeyinden köken alan skuamöz hücreli karsinomlardır (SHK). Ayrıca %3-%5 arasında minör tükürük bezlerinden köken alan tümörler görülmektedir. Sarkomalar, malign melanomlar, plazmasitomlar ve lenfomalar nadir olup, ağız kavitesinde bazen metastatik tümörlerin de görüldüğü bildirilmiştir [6].

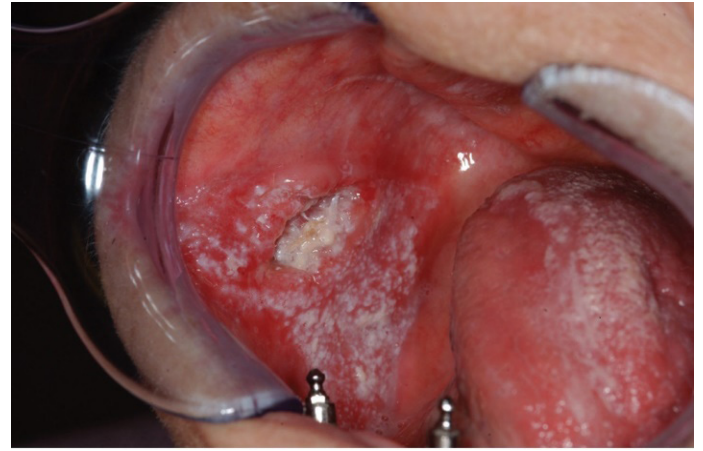
Oral kavitede görülen kanserler literatürde 9 alt başlıkta incelenmiştir [7]. Bunlara göz atılacak olursa;

### 1- Oral Skuamöz Hücreli Karsinom

Oral SHK çoğunlukla yetişkinlerde görülmekte olup, erkekler kadınlardan iki kat daha fazla etkilenmektedirler [8]. İnsidans yaşla birlikte artmaktadır [9]. Farklılaşma derecelerine göre; %75’den fazla keratinizasyon gösteriyorsa iyi diferansiye SHK, %25-%75 arası keratinizasyon gösteriyorsa orta dereceli diferansiye SHK, %25’den az keratinizasyon gösteriyorsa kötü diferansiye SHK olmak üzere 3 alt tip tanımlanmıştır [10].

Erken evrede genellikle asemptomatik olan SHK, bazen kızamık alanlar, küçük mukozal büyümeler veya ülserasyonlar şeklinde belirtiler verebilmektedir (Resim 1,2). İleri evrede ise hastalar mukozada şişlik ve ülserasyon, ağrı, kulağa yayılan ağrılar, ağızda kötü koku, konuşmada, ağız açmada, çiğneme zorluk, yutkunmada zorluk ve ağrı, kanama, kilo kaybı ve boyunda şişlikten şikayet

edebilmektedirler [11]. Başlangıç aşamasında mevcut prekanseröz lezyonda indurasyon, ülserasyon ya da büyüme gibi değişimler meydana gelebilmekte veya sert indurasyon, lenf nodu, ülser ya da büyüme, karnabakar benzeri ekzotik büyüme ya da siğil benzeri verrüköz büyümeler ortaya çıkabilmektedir. Tümör ilerledikçe kas, kemik ya da cilt gibi çevre dokulara ve lenf nodlarına infiltrasyon olmaktadır [7]. Kemik infiltrasyonunda radyografide osteomyeliti andırır tarzda güve yeniği şeklinde, sınırları düzgün olmayan radyolüsent alanlar vardır [12]. Kemik destrüksiyonu olan vakalarda ağrı belirgindir. Maksiller sinüse doğru gelişen karsinomlar, kitleden daha çok oroantral bir fistül benzeri klinik görünüme sahiptir [13]. Rejyonel lenf nodu infiltrasyonu prognozu kötüleştirir. Lenfatik yayılım genellikle orta hatta yerleşen veya orta hatta uzanan tümörler hariç ipsilateraldir. Submandibular, submental ve üst derin servikal lenf nodları sıklıkla etkilenmektedir. Dil ve ağız tabanındaki küçük primer lezyonlarda bile lenf nodu tutulumu görülebilmektedir. Hematojen yayılım nadir olup, akciğerler ve omurga sıklıkla etkilenen organlardır [7].



Resim 1. Sol bukkal mukozada yerleşik skuamöz hücreli karsinom [11].



Resim 2. Anterior ağız tabanına yerleşik, indurasyon ve ülserasyon gösteren karsinom [11].



Erken evredeki oral SHK'lerin tedavisinde cerrahi ve radyoterapi eşdeğer başarı göstermektedir. İleri evrelerde ise cerrahi ve radyoterapi birlikte uygulanmalıdır. Son yıllarda kemoterapi, organların korunması ve cerrahi tedaviden kaçınmak için radyoterapiye ek olarak uygulanmaya başlanmıştır. Ancak kemoterapi baş boyun kanserlerinde hiçbir zaman tek başına bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmemelidir [14].

## 2- Verrüköz Karsinom

SHK'nin bir çeşidi olup, ekzofitik büyümeyle karakterize, iyi diferansiye keratinize epitele sahiptir. Epitelde atipi azdır, bağ dokuyla arasında lokal destrüktif ilerleyen bir sınıra sahiptir. Yavaş büyüme hızı ve düşük metastatik potansiyeliyle bilinmektedir [15]. Mandibulada dişeti, alveoler ve bukkal mukozaya en sık yerleşim gösterdiği alanlar olup sert damakta ve ağız tabanında da görülebilmektedir (Resim 3) [12].



**Resim 3.** Maksiller alveoler kreti de içeren, bukkal mukozada yerleşik verrüköz karsinom [12].

Cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı %80-%90 arasındadır. Radyoterapiye iyi cevap alınmaması ve radyoterapinin anaplastik dönüşümü tetikleme potansiyeli nedeniyle radyoterapinin tedavideki rolü tartışmalıdır [7].

## 3- Minör Tükürük Bezlerinin Tümörleri

Minör tükürük bezleri sert ve yumuşak damak birleşimi, bukkal mukozaya ve dudaklarda çok sayıda yer almaktadır. Malign tümörleri nadir olup tüm yaş gruplarında görülebilmektedir [7]. Kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir [12]. Minör tükürük bezlerinden kaynaklanan tümörlerin %40'ı maligndir. Klinik olarak, ağrısız, ilerleyici submukozal şişlik olarak görülmektedir. Risk faktörleri iyi anlaşılamamıştır. Damak en sık etkilenen alandır ve bunu üst dudak takip eder [7, 16]. Mukoepidermoid karsinom en sık görülen histolojik alt tipidir. (Resim 4) Tedavide geniş eksizyon tercih edilmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %66'dır ve tanı aşamasındaki derecelendirme

sağ kalımın en önemli belirleyicisidir. Post-operatif radyoterapi, yüksek dereceli tümörlerde, özellikle de adenoid kistik karsinomlarda, rezeksiyon kenarlarının pozitif olması, lenf nodu tutulumu görülmesi ve perinöral invazyon olması halinde endikedir [7].



**Resim 4.** Yapılan patoloji incelemesi ile mukoepidermoid karsinom olduğu anlaşılan, sert ve yumuşak damak sınırında büyüyen ülser alan [16].

## 4- Mukozal Melanom

Ağız boşluğunun mukozal melanomları nadir görülmekte olup, oral malignitelerin yaklaşık %0,5'ini oluşturmaktadır [7]. Sıklıkla orta yaş grubu erkeklerde meydana gelmektedir [17]. Etiyolojik faktörleri tanımlanmamıştır. Daha çok damak ve maksiller dişeti üzerinde ortaya çıkmakta; klinik olarak, siyah, gri veya mor ya da kırmızı kitle veya büyüme, nadiren amelanotik maküler lezyonlar olarak nodüler tarzda büyüme göstermektedir (Resim 5) [7,18]. İlerlemiş olgularda ülserasyon ve komşu kemiğe invazyon görülmektedir. Agresif seyrederek ve prognoz zayıftır [7].



**Resim 5.** Anterior maksiller dişetinde yerleşik, pigmente, ekzofitik büyüme olarak görüntü veren malign melanom [18].

Tedavide radikal cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Post-operatif radyoterapi küçük lezyonlarda lokal kontrolü sağlamaya yardımcı olsa da sağ kalım süresini etkilememektedir. Cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda radikal radyoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapinin ve immünoterapinin sağ kalım süresini arttırmadığı görülmüştür. 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık % 20'dir [7].

### 5- Kaposi Sarkomu

Kan ve lenfatik endotel içeren mezenşimal bir tümördür. Genellikle deriyi tutan lokal agresif özellikte olup, mukozal bölgeleri ve lenf nodlarını da tutabilmektedir [7]. Hastalık, İnsan Herpes Virüsü (Human Herpes Virus-8/ HHV- 8) enfeksiyonu ile genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimin sonucu ortaya çıkmaktadır [19]. Klinik olarak, lezyonlar morumsu, kırmızımsı-mavi veya kahverengi maküller, plaklar veya nodüller olarak görülmektedir (Resim 6) [7, 20].



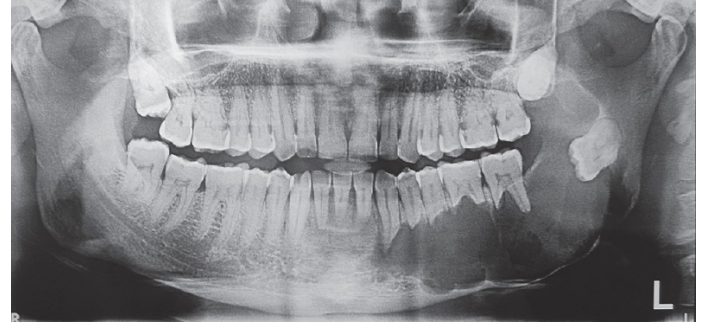
**Resim 6.** Üzerine Kandida yerleşmiş, intraoral Kaposi Sarkomu [20].

Lokalize lezyonlar; lokal eksizyon, kriyoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilebilmekte; daha yaygın lezyonların tedavisinde immünoterapi ve kemoterapi kullanılmaktadır [7].

### 6- Primer İntraosseöz Skuamöz Hücreli Karsinom

Odontojenik epitel artıklarından köken alan, nadir görülen tümörlerdir. Çene kemiği içerisinde, oral mukozayla herhangi bir etkileşim olmadan ortaya çıkmakta ve genel karsinojenlere maruz kalmamaktadırlar. Mandibula sık etkilenmektedir. Karsinom çenede ilerleyen şişlik, ağrı ve dişlerin kaybıyla karakterizedir. Radyografide düzensiz kenarlı radyolusent alanlar olarak izlenmektedir (Resim 7) [21]. Lokal agresif özellikte olup genellikle lenf nodu

metastazı görülmektedir. Radikal cerrahi sonrası radyoterapi uygulaması önerilmektedir. Sağ kalım oranı düşüktür [22].



**Resim 7.** Yapılan patoloji incelemesi sonrasında primer intraoral skuamöz hücreli karsinom olduğu anlaşılan lezyonun operasyon öncesi radyografik görüntüsü [21].

### 7- Osteosarkom

Ağız kavitesinde osteosarkomlar nadir görülüp genellikle ergenlerde ve genç yetişkinlerde gözlemlenmektedir. Başlangıç aşamasında ağrısız bir şişlik olarak ortaya çıkmakta, ileri evrede ağrı, parestezi ve diş kayıpları ile belirti verebilmektedir. Radyografik görünümü çok değişkendir (Resim 8,9) [23]. Vakaların yarısından fazlasında yumuşak doku yayılımı olmaktadır. Lokal agresif lezyonlardır, metastatik potansiyeli uzun kemiklerdeki osteosarkomlardan daha azdır. Oral kavitedeki osteosarkomların total cerrahi eksizyonu tedavinin temel noktasıdır [24]. Post-operatif radyoterapi ve kemoterapinin tedavideki rolü net değildir [7].



**Resim 8.** Birinci molar diş kökleri çevresinde osteosarkom [23].





**Resim 9.** Mandibular lateral kesici ve kanin diş arasında osteosarkom. Her iki dişin periodontal aralıklarında genişleme mevcut [23].

### 8- Nadir Görülen Malign Tümörler

Fibrosarkom, malign hemanjiyoperisitoma, liposarkom, kondrosarkom, ameloblastik karsinom, lenfoma ve plazmasitoma gibi tümörler oral kavitede oldukça nadir görülmektedir (Resim 10) [23]. Tanı her zaman histopatolojiye dayanmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarında radyoterapi veya radyoterapi uygulanmadan cerrahi tedavi; lenforetiküler malignitelere ise radyoterapi veya radyoterapi uygulanmadan kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır [7, 25].



**Resim 10.** Bukkal mukozada yerleşik fibrosarkom [23].

### 9- Metastatik Tümörler

Oral kavitede metastatik tümörler çok nadirdir. Çene kemiklerine metastazlar göğüs ve prostat kanserinde daha sık görülmekte olup, akciğer ve böbrek kanseri; görülen

yumuşak doku metastazlarının çoğunu oluşturmaktadır (Resim 11) [26, 27]. Dişeti yumuşak doku metastazının en sık görüldüğü alandır ve mandibula, özellikle de molar bölge daha çok etkilenmektedir [28]. Ağrı ve şişlik başlangıç semptomları olabilir. Bununla birlikte, bazı lezyonlar asemptomatiktir ve tesadüfen radyografik bulgu verebilir. Lezyonların çoğunluğu radyolüsenttir. Sklerotik veya heterojen görümlü lezyonlar, genellikle göğüs veya prostat kanserlerinde görülmektedir [7].



**Resim 11.** Böbrek karsinomuna bağlı, sol mandibula posteriorunda yerleşik metastatik tümör [27].

Dişeti metastazının erken belirtisi; piyojenik granüloma, periferik dev hücreli granüloma veya fibroz epulis gibi hiperplastik veya reaktif bir lezyona benzemektedir. Oral kavitede bir metastatik lezyonun klinik görünümü yanıltıcı olabilmekte ve benign bir büyümenin yanlış tanı almasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, klinik tabloların alışılmadık olduğu her durumda, özellikle malign hastalık hikayesi olduğu bilinen hastalarda tomografi alınması ve biyopsi yapılması zorunludur [26]. Ağız boşluğunun çene kemikleri veya yumuşak dokularına metastazlar olması, genellikle yaygın metastaza ve kötü prognoza işaretler. Bu hastaların üçte ikisi bir yıldan az bir sürede hayatını kaybetmektedir [7].

### Ağız Kanserinde Uygulanan Tedaviler

#### Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, kanserlerin tedavisinde en eski yöntemdir. Aynı zamanda, kanserde teşhis ve hastalığın evrenmesinde (lezyonun ulaştığı sınırların anlaşılmasında) önemli rol oynamaktadır. Cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, cerrahların artan sayıda hastada başarılı operasyonlar yapmalarını sağlamaktadır. Günümüzde, tümörleri çıkarırken mümkün olduğunca ağız boşluğunun normal

yapısını ve normal fonksiyonunu korumaya çalışarak daha az invaziv işlemler yapılmaktadır. Cerrahi tedavi, birçok kanser türünde özellikle uzak metastazları olmayan kanserlerde en iyi tedavi şansını sunmaktadır [10].

### Radyoterapi

Radyasyon terapisi olarak da bilinen radyoterapi; kanser ve diğer bazı hastalıkları iyonize radyasyon ile tedavi eden bir yöntemdir. Radyasyon hem kanser hücrelerine hem de normal hücrelere zarar verse de, sağlıklı hücreler kendilerini onarabilmekte ve düzgün işleyişlerine geri dönebilmektedir. Radyoterapi; ağız çevresiyle ilişkili solid tümörlerin tedavisinde kullanılabilen bir tedavi yöntemidir [10].

### Kemoterapi

Kansere karşı mücadelede kullanılan en önemli teknolojilerden olan kemoterapi; kanser hücrelerini yok etmek için kimyasalların kullanılması yöntemi olup, kanser tedavilerinde kullanılan 3 temel tedaviden biridir. Radyoterapi ve cerrahi tedavi lokalize kanser tedavi yöntemleriyken kemoterapiyi etkili kılan özellik, metastatik kanserleri tedavi edebilmesidir [10].

### Güncel Yaklaşımlar

Kanser tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi gibi konvansiyonel terapilerin önemli yan etkileri bulunmaktadır. İdeal olarak bilim, kanser hücrelerini öldüren ve sağlıklı hücreleri etkilemeyen daha özel tedavi yöntemleri bulmayı amaçlamaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalar sonucunda; immünoterapi, biyoterapi, biyolojik cevabı modifiye eden terapi, kanser aşısı, gen terapisi, kanser immünoterapisi, monoklonal antikor tedavisi, tümör büyüme faktörleri gibi yöntemler geliştirilmiştir [10].

### Sonuç

İyi alınan bir anamnez ve dikkatli bir şekilde yapılan klinik ve radyografik muayene ile birçok lezyon erken dönemde teşhis edilebilir. Geleneksel ağız muayenesi (gözle ve palpasyonla) ağızda kanser ve prekanseröz lezyonların taranmasında altın standart olmasına rağmen hekim şüphelendiği durumlarda toluidin mavisi, eksofoliyatif sitoloji, floresans ve kemiluminesans görüntüleme gibi çeşitli yardımcı yöntemlerden de yararlanmalıdır [29, 30].

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Kaynaklar

1. WHO. Available from: <http://www.who.int/cancer/en/>. 2017.
2. Johnson NW, Warnakulasuriya S, Gupta P, Dimba E, Chindia M, Otoh E. Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. *Advances Dent Res* 2011;23: 237-46.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-386.
4. Johnson NW, Gupta B, Ariyawardana A, Amarasinghe H. Epidemiology and site-specific risk factors for oral cancer. *Contemporary Oral Oncology: Springer* 2017; 103-53.
5. Institute: NC. Surveillance Epidemiology and end results (SEER). SEER cancer statistics review 1975–2004. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html> . 2017.
6. Soler M, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, Zambon P, Talamini R. Fiber intake and the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Int J Cancer* 2001;91:283-7.
7. World Health Organization IARC, Oral Atlas. Available from: [http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_list.php?cat=B&lang=1](http://screening.iarc.fr/atlasoral_list.php?cat=B&lang=1). 2017.
8. Oreggia F, de Stefani E, Correa P, Fierro L. Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer* 1991;67:180-3.
9. Lwellyn C, Johnson N, Warnakulasuriya K. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37:401-18.
10. The Oral cancer Foundation. Available from: <http://oralcancerfoundation.org/cdc/risk-factors/>. 2017.
11. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of head and neck tumors*. 2005.
12. Yücetaş Ş. Ağız ve çevre dokusu hastalıkları. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2005.
13. Ömer. G. Oral ve maksillofasiyal patoloji. Ankara: Quintessence Publishing; 2015.
14. Pignon J-P, Le Maitre A, Bourhis J. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2007; 69: 112-4.
15. Pindborg JJ, Reichart P, Smith C, Van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa: In Collaboration with LH sobin and pathologists in 9 countries: Springer Science & Business Media; 2012.



16. Ananthaneni A, Ponnappalli H, Kiresur MA, Chaitanya SK. Mucoepidermoid carcinoma involving the palate with lamellated calcifications: A notable finding. *Europe J Gen Dent* 2016; 5: 35-8.
17. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, Escrig M, Shah JP, Huvos AG. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 883-92.
18. Naik NP, Kiran AR, Samata Y, Kumar AV. Deadliest tumor of oral cavity: A rare case of intra oral malignant melanoma. *Journal of Oral Research and Review* 2014; 6: 49-52.
19. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science-AAAS-Weekly Paper Edition* 1994; 266: 1865-9.
20. Oncology Nurse Adviser. Available from: <http://www.oncologynurseadvisor.com/kaposi-sarcoma-of-the-mouth/slideshow/952/>. 2017.
21. Metgud R, Rai BA, Bulgannawar BA, Gupta K. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from keratocystic odontogenic tumor: CK 17 evaluation. *J Dr NTR Uni Health Sci* 2015; 4: 275-9.
22. Thomas G, Pandey M, Mathew A, Abraham E, Francis A, Somanathan T. Primary intraosseous carcinoma of the jaw: Pooled analysis of world literature and report of two new cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 349-55.
23. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. Oral Pathology-clinical pathologic correlations. *J Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2008; 6: 607.
24. Patel SG, Meyers P, Huvos AG, Wolden S, Singh B, Shaha AR. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck. *Cancer* 2002;95:1495-503.
25. Castellarin P, Pozzato G, Tirelli G, Di Lenarda R, Biasotto M. Oral lesions and lymphoproliferative disorders. *J Oncol* 2010; 1-10.
26. Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity—pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 2008; 44: 743-52.
27. Murakami K, Yamamoto K, Aoki K, Fukumoto I, Sugiura T, Kirita T. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma to the mandible treated with Sorafenib. *Open J Stomatol* 2012; 2: 222-7.
28. Hirshberg A, Buchner A. Metastatic tumours to the oral region. An overview. *European J Cancer Part B: Oral Oncol* 1995; 3: 355-60.
29. Sadık E, Alkurt MT. Oral mukozanın şüpheli lezyonlarının teşhisinde kullanılan yardımcı yöntemler. *Acta Odontologica Turcica* 2012; 29: 201-8.
30. Lestón JS, Dios PD. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol* 2010; 46: 418-22.

Sorumlu Yazar: Hümeýra Yazar, Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Bişkek Cad, 82. Sk. No: 4, E Blok. Emek, Ankara, Türkiye  
E-mail: dt.hyazar@gmail.com

## Karaciğer ve dalakta multipl apse odakları ile prezente olan kedi tırmığı hastalığının görüntüleme bulguları

### *Imaging findings of multiple abscess foci in the liver and splenic which cat scratch disease with presenting*

İsmet Miraç Çakır<sup>1</sup>, Doğukan Atabay<sup>1</sup>, Eser Bulut<sup>1</sup>, Mustafa Peker<sup>1</sup>, Nahide Gökçe Çakır<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Radyoloji Bölümü Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Trabzon, Türkiye

Geliş Tarihi: 27.05.2018

Kabul Tarihi: 24.06.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.427548

### Öz

Kedi Tırmığı Hastalığı; daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen, bölgesel lenfadenopati ile karakterize yavaş seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni Bartonella henselae'dır. Etken, sıklıkla kediler tarafından insanlara bulaştırılır. Hastalık; bölgesel lenfadenopati, ateş, halsizlik ve yorgunluk gibi yakınmalarla kendini gösterir. Sağ inguinal bölgede şişlik ve karın ağrısı şikayetiyle başvuran 25 yaşında bayan hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde; sağ inguinal bölgede 5x4 cm boyutunda santrali nekrotik LAP izlendi. Abdominal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de; karaciğer ve dalakta multipl büyüğü 3 cm çapında T2 Ağırlıklı Görüntüleme (AG)'de hiperintens kontrastlı imajlarda periferik kontrastlanan difüzyon MR'de difüzyon kısıtlanması gösteren apse ile uyumlu lezyonlar izlendi. İnguinal lenf bezi eksizyonel biyopsisinin histopatolojik incelemesi; "Kedi Tırmığı Hastalığı ile uyumlu granümatöz lenfadenit" olarak tanımlandı. Nedeni bilinmeyen ateşle gelen hastalarda LAP ve visseral organlarda apse birlikteliğinde KTH akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kedi tırmığı hastalığı, manyetik rezonans, lenfadenopati

### Abstract

Cat Scratch Disease; is a slow-onset infectious disease characterized by regional lymphadenopathy, mostly seen in children and young adults. The disease affects Bartonella henselae. The agent is often transmitted to humans by the cat. The disease is presented with regional lymphadenopathy, fever, fatigue and weakness. 25-year-old female patient with a right inguinal region swelling and abdominal pain acomputerized tomography (CT) scan ;In the right inguinal region was observed 5x4 cm sized centralized necrotic LAP. Abdominal Magnetic Resonance Imaging (MRI); liver and spleen multiplied by 3cm in diameter showed hyperintense in T2 Weighted Imaging (WI), peripheral enhancement in contrast images and lesions compatible with abscess showing diffuse restriction in diffuse MR Histopathological examination of inguinal lymph node excisional biopsy; "Granulomatous lymphadenitis compatible with Cat Scratch". In patients with unexplained fever, LAP and visceral organs should be kept in mind when abscess is present.

**Keywords:** Cat scratch diseases, magnetic resonance, lymphadenopathy

## Giriş

Bartonelloz olarak da bilinen Kedi Tırmığı Hastalığı (KTH), insan ve çok sayıda hayvan türünde bulunan tüm dünyada görülebilen zoonoz bir hastalıktır. Etkeni *Bartonella henselae* olup dünyanın her yerinde özellikle ılıman bölgelerde kediler arasında oldukça yaygındır [1].

Özellikle bağışıklık sistemi normal çocuklarda sık görülen, giriş yerine drene olan lenf düğümlerinde kronik inflamasyonla seyreden bir enfeksiyondur [1]. Kedi ısırığı veya tırmalaması sonrası genellikle el veya ön kol üzerindeki etkenin giriş yerinde küçük bir deri lezyonu ortaya çıkar ve papülden vezikül şekline ve iyileşmiş ülserlere dönüşür. Birkaç gün veya hafta içerisinde iyileşirler. İlerleyen olgularda tek taraflı lenfadenit gelişir. Klasik hastalık lenfadenopatiler (LAP) ile seyrederken nadir olarak ensefalit, nedeni bilinmeyen ateş ve hepatosplenik tutulum ile ortaya çıkabilir [2,3]. Birçok olguda tanı klinik, epidemiyolojik, serolojik, histolojik verilerin kombinasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile konulmaktadır [4].

Multipl karaciğer-dalاک apsesi ve sağ inguinal bölgede LAP'ı olan ve tedavi sonrası bulgularında gerileme kaydeden olgumuzun bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularını tartışmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

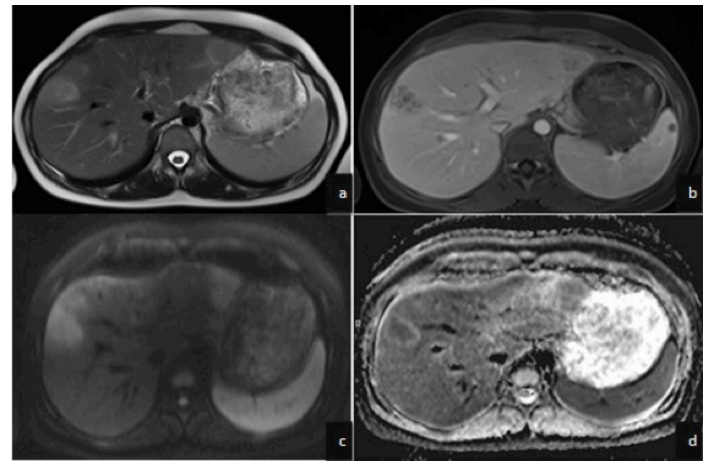
Yirmi beş yaşında kadın hasta düşmeyen ateş ve gece terlemesi nedeni ile acil servise başvurdu. Hastaya semptomatik tedavi verilip taburcu edildi. Hasta 1 hafta sonrasında sağ inguinal bölgesinde şişlik ve karın ağrısı şikayetiyle genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Hastanın sağ inguinal bölgedeki şişliğine yönelik yüzeysel ultrasonografi (US) ve karın ağrısı şikayeti olması nedeniyle abdominal US planlandı. Yüzeysel US'de sağ inguinal bölgede 5x4 cm boyutunda heterojen hipoekoik LAP ve abdomen US'de ise karaciğerde çok sayıda fokal hipoekoik lezyonlar izlendi. Daha sonra hastaya kontrastlı abdominal BT ve 1 gün sonrasında kontrastlı ve difüzyon abdomen MR çekimi yapıldı. BT'de sağ inguinal bölgede 5x4 cm boyutunda santrali nekrotik LAP, karaciğer ve dalakta multipl büyüğü 2 cm çapında hipodens lezyonlar izlendi (Resim 1).

MR incelemesinde karaciğerde en büyüğü segment 8 lokalizasyonunda yaklaşık 3 cm ölçülen T2 ağırlıklı görüntü (AG)'de hi-

perintens, intravenöz kontrast madde (İVKM) sonrası periferik kontrast tutulumu gösteren difüzyon ağırlıklı görüntülerde, kısıtlanma gösteren apse ile uyumlu lezyonlar izlendi (Resim 2).

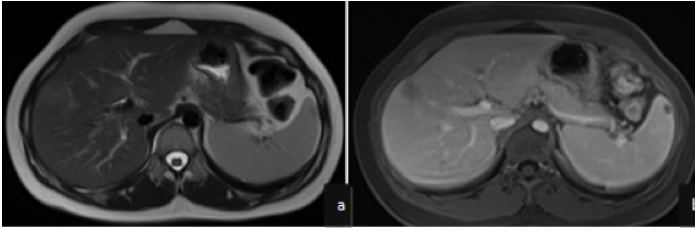


Resim 1. Aksiyel BT imajlarda (a) sağ inguinal bölgede nekrotik LAP, (b) karaciğer ve dalakta hipodens lezyonlar



Resim 2. Karaciğer ve dalakta, aksiyel T2 AG'de (a) hiperintens, postkontrastlı aksiyel kesitlerde (b) periferik kontrastlanan, difüzyon ağırlıklı kesitler ve ADC haritasında (c, d) kısıtlanma gösteren multipl apse odakları

Sağ inguinal bölgedeki LAP'ın eksizyonel biyopsisi yapıldı ve Warthin Starray boyasında boyanan mikroorganizmaların görülmesi üzerine KTH tanısı konuldu. Hasta enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirildi. Hastaya 4 hafta boyunca azitromisin-doksisisiklin kombine tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası 3 ay sonra yapılan kontrol MR incelemesinde karaciğerdeki apselerinin bir kısmının kaybolduğu ve bir kısmının boyutlarında küçülme izlendi (Resim 3).



**Resim 3.** Tedavi sonrası 3. ayında aksiyel T2 AG'de (a) hiperintens, ivkm sonrası (b) periferik kontrastlanan regresyon gösteren apse odakları

### Tartışma

KTH daha çok çocuklarda görülebilen subakut bir bölgesel lenfadenit sendromudur. Genel olarak hastalığın görülme sıklığı yılda 9,3/100000 iken, hastaların ailesinde bu insidans %4,8'e kadar çıkmaktadır. Ülkemizdeki sıklığına ilişkin bir veri yoktur [5].

Primer lezyon olguların %50-75'inde, hayvanla temastan 7-14 gün sonra ısırık bölgesinde 2-3 mm çapında kırmızı papül şeklinde ortaya çıkar. Bu lezyon dermiste, aksilla-da, servikal bölgede veya konjonktivada görülebilir. Deri lezyonunda 1-7 hafta sonra bölgesel kronik LAP gelişir. LAP'lar çoğunlukla aksiller ve servikal bölgede ortaya çıkar [6]. Bizim olgumuzda LAP ise inguinal bölgedeydi. LAP'lar haftalar ve aylarca devam edebilir. Genellikle 6-12 haftada kaybolmakla birlikte iki yıla kadar devam edebilir [7,8]. KTH'nın tipik semptomları; bölgesel LAP, ateş, halsizlik ve yorgunluk gibi yakınmalardır. Bu semptomlar olguların %50-70'inde görülür. Daha şiddetli olgularda (%10-15 olguda) splenomegali, hepatik ve splenik apse, granülomatöz hepatit, ensefalopati, pnömoni, osteomyelit ve Parinaud'un oküloglanduler sendromu (granülomatöz konjonktivit + ipsilateral preaurikular adenopati) gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilir [9].

Hastalık tanısında kullanılan klasik kriterler kediyle yakın temas, kedi tarafından ısırılma veya tırmalanma öyküsü, lenf düğümünden alınan örnekte hastalık için tipik kabul edilen patolojik bulgular ve B. henselae'ye karşı gelişen antikorların immünofluoresans yöntemiyle tespit edilmesidir. PCR yöntemi lenf düğümünden alınan doku örneklerinde B. henselae'nin spesifik DNA fragmanlarının tespitine dayanır. Histopatolojik bulgular hastalık için tipik olmakla

beraber spesifik değildir. Bu nedenle tanıda, histolojik tanı, serolojik tanı ve anamnezle desteklenmelidir [10].

Radyolojik görüntüleme bulgularında büyümüş santrali nekrotik büyümüş lenf nodları ve inokülasyon bölgesinde lenfatik drenajın bozulmasıyla LAP çevresinde yumuşak dokuda ödem paterni eşlik eder. BT'de santrali nekrotik halkasal kontrastlanan LAP şeklinde görülür. MR'de LAP'ler T1 AG'de hipointens, T2 AG'de hiperintens, kontrastlı kesitlerde halkasal kontrastlanma şeklindedir. MR'de çevre yumuşak dokuda ödeme sekonder T2 AG'de hiperintens görünüm eşlik etmektedir [11].

KTH ile ilişkili lenfadenopatinin ayırıcı tanısında enfeksiyöz olmayan lezyonlar (yumuşak doku sarkomu, yumuşak doku metastazı ve yumuşak doku lenfoması) ve enfeksiyöz lezyonlar sayılabilir. Hepatosplenik tutulumu olan KTH olgularında lezyonlar 2 cm'den küçük mikroapse şeklindedir. Ultrasonografi hastalığın evresine göre değişir; Bu nedenle, piyojenik hepatik mikro apseler başlangıçta hiperekojen nodüller olarak görünebilir, ancak hastalık ilerledikçe görünimleri bozulmaya başlar ve hipoekojen kötü tanımlanmış alanlara dönüşürler. BT görüntülerinde, başlangıçta multipl, küçük, iyi sınırlı hipodens lezyonlar şeklinde olup ilerleyen aşamalarda boyutlarında artış ve çevresel kontrastlanan santrali hipodens lezyonlar şeklinde görülmektedir. MR'de ise mikroapseler T1 AG'de hipointens, T2 AG'de hiperintens görünümde izlenmekte olup intravenöz gadolinyum enjeksiyonu ile periferik kontrastlanma izlenmektedir. Difüzyon ağırlıklı imajlarda lezyonlarda difüzyon kısıtlanması olması apse tanısı koyması açısından oldukça önemlidir [12].

KTH genellikle kendini sınırlar ve tedavi gerekmez. Ancak visseral organ tutulumu ile birlikte seyrettiğinde ve uzun süreli tedavi gerektirmektedir.

Sonuç olarak; nedeni bilinmeyen ateşle gelen hastalarda LAP ve visseral organlarda apse birlikteliğinde KTH akıldan bulundurulmalıdır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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



## Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cat-scratch disease in children-Texas, September 2000-August 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 212-4.
- Chung JY, Han TH, Kim BN, Yoo YS, Lim SJ. Detection of bartonella henselae DNA by polymerase chain reaction in a patient with cat scratch disease: a case report. J Korean Med Sci 2005; 20: 888-91. [Crossref]
- Eroğlu C, Çandır N, Dervişoğlu A, Kefeli M. Kedi tırmığı hastalığı olgusu. Mikrobiyol Bül 2007; 41: 603-6.
- Hansmann Y, DeMartino S, Piémont Y, et al. Diagnosis of cat scratch disease with detection of Bartonella henselae by PCR: a study of patients with lymph node enlargement. J Clin Microbiol 2005; 43: 3800-6. [Crossref]
- Margilth AM. Cat scratch disease. In: Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15<sup>th</sup> ed. V.V.B. Saunders Comp. Philadelphia 1996: 863-8.
- Markaki S, Sotiropoulou M, Papaspirou P, Lazaris D. Catscratch disease presenting as a solitary tumour in the breast: report of three cases. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2003; 106: 175-8.
- Kara B, Uçan S, Basım B, Erçin C, Arısoy ES. Hepatosplenik kedi tırmığı hastalığı. J Child 2004; 4: 58-60.
- Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Sander A. Catscratch disease: Otolaryngologic manifestations and management. Otolaryngology-Head Neck Surg 2005; 132: 353-8.
- Pasternack MS, Swartz MN. Lymphadenitis and Lymphangitis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (editors) Mandel, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. Baskı, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1204-14.
- Doğanay M, Yıldız O. Deri ve derialtı dokusunun bakteriyel enfeksiyonları. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editors). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 1269-82.
- Marsilia GM, La Mura A, Galdiero R, Galdiero E, Aloj G, Ragozzino A. Isolated hepatic involvement of cat scratch disease in immunocompetent adults: enhanced magnetic resonance imaging, pathological findings, and molecular analysis--two cases. Int J Surg Pathol 2006; 14: 349-54.
- Sharma D. Long-term follow-up of pyogenic liver abscess by ultrasound. Eur J Radiol 2010; 74: 195-8.

Sorumlu Yazar: İsmet Miraç Çakır, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Trabzon, Türkiye  
E-posta: ismetcakir\_55@hotmail.com

## A rare cause of acute cholecystitis: ascariasis

### *Nadir görülen bir akut kolesistit nedeni: askariyazis*

Arzu Boztaş<sup>1</sup>, Hakan Buluş<sup>2</sup>, Alper Yavuz<sup>3</sup>, Ahmet Murat Koyuncu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Çermik Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Afyon, Türkiye

Received: 16.11.2017

Accepted: 27.12.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.354521

### Abstract

Ascariasis is common helminthic infestation in adult man. It is rare in gallbladder (GB) despite it is common in intestinal and biliary tract. Ascariasis in the GB is an entity that generally presented with acalculous cholecystitis symptoms (low grade fever, right upper abdominal colic and tenderness). Ultrasonographic evaluation shows that thick GB wall and intraluminal tartarus. We present a case, which is 37 year old man underwent a laparoscopic cholecystectomy for a polyp in the GB. Histopathological examination showed us an ascariasis in the GB.

**Keywords:** Ascariasis, cholecystitis, cholecystectomy

### Öz

Askariyazis erkek erişkinlerde yaygın görülen helmitik bir enfestasyondur. İntestinal ve safra kanalı askariyazisi yaygın olarak görülmesine rağmen, safra kesesi içerisinde çok nadir görülmektedir. Safra kesesi askariyazisi genellikle akalkülöz kolesistit (subfebril ateş, sağ üst kadranda kolik tarzında ağrı, hassasiyet) bulguları ile kendini belli eden bir antitedir. Ultrasonografik değerlendirmede safra kesesi duvarında hafif kalınlaşma ve lümen içerisinde tortiyöz kalıntı şeklinde görüntülenmektedir. Biz safra kesesinde polip ya da çamur nedeniyle akut kolesistit kliniği ile laparoskopik kolesistektomi uygulanan, daha sonra histopatolojik değerlendirmede safra kesesi askariyazisine rastlanan 37 yaşında erkek bir olguyu sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Askariyazis, kolesistit, kolesistektomi

### Introduction

*Ascaris lumbricoides* infestation is the most common helminthic infection to infest adult man. Ascariasis is a common intestinal parasitic disease in many developing countries and is a common cause of biliary and pancreatic diseases in endemic areas [1]. The presentation is usually due to massive infestations resulting in intestinal obstruction, volvulus, and intussusceptions [2]. Parasites can migrate into the biliary tract and create problems such as recurrent pyogenic cholangitis, gall stones, and pancreatitis. Gall bladder ascariasis is seen at 2.1% biliary ascariasis cases[3,4]. Acalculous cholecystitis caused by *A. lumbricoides* is seen in endemic areas [5].

### Case Report

37-year-old man, of low socio-economic stratus, presented with history of right upper abdomen pain of 3 weeks duration. There was low-grade fever aggravation with pain. There was no history of jaundice and vomiting. Physical examination showed that tenderness in right hypochondriac region, no palpable mass, no hepatomegaly. His laboratory findings revealed hemoglobin: 13 g/dl, total count of leucocyte was 10900/dl, neutrophils: 70%, lymphocytes: 19%, eosinophils: 11%, ESR : 11 mm/h. Liver function tests were normal, Alkaline phosphatase was 78U/L. Abdomen ultrasonography showed sludge and polyp in the

GB. GB wall thickness was 4 mm, common bile duct was 6 mm. There was no stone in the GB and no dilatation of intrahepatic biliary radicals. He underwent a laparoscopic cholecystectomy. There was a dead *A. lumbricoides* measuring 8 cm in length in GB (Figure 1). Histopathologic findings revealed features of eosinophilic cholecystitis. He had not have a complication at the postoperative period and discharged on the 3. post operative day with antihelminthic medications that was recommendations by infectious disease clinic.



**Figure 1.** A dead *ascaris lumbricoides* removed from the GB.

## Discussion

Biliary ascariasis is a known cause of biliary and pancreatic system diseases in endemic areas [1]. Although intestinal and bile duct ascariasis is common, *A. lumbricoides* in the GB is uncommon, even in endemic areas [5]. It is endemic in third world countries where poor health standards, low socioeconomic status and geoclimatic conditions influence the parasite prevalence in these parts of the world [6].

Warm climate and humid soil conditions in the tropical and subtropical countries provide ideal conditions for this infection to flourish [5]. In uncomplicated biliary ascariasis, the clinical picture merges with that of acute acalculus cholecystitis with low grade fever, upper abdominal colic, tenderness, muscle guarding in right upper quadrant with a gall bladder mass. It maybe complicated by acute cholan-

gitis with fever, right hypochondriac pain, jaundice, tender hepatomegaly, raised bilirubin, alkaline phosphatase, and transaminases. Cholangitis may be suppurative and patient may present with shock [7].

Biliary ascariasis can be diagnosed by hepatobiliary ultrasonography. Ultrasonography is a highly sensitive and specific method of detection of worms in the biliary tree. It maybe repeated frequently to monitor the movement of worms in the duct [8].

ERCP is a good modality but it is invasive and has certain well known hazards [1]. MRCP has established a well accepted place for itself in the evaluation of pancreaticobiliary system in general [9].

Majority of patients with hepatobiliary and pancreatic ascariasis respond to medical treatment [10]. Worms in the biliary tract are not killed by standard antihelminthic drugs as these are excreted in less than 1% in bile and have, thus, no effect [11]. The established treatments for biliary ascariasis are antihelminthic drug therapy, endoscopic extraction, and surgical extraction [12].

## Conclusion

Ascariasis in the GB is a rare despite it is common in intestinal tract. It can diagnose preoperatively by the ultrasonography The treatment is antihelminthic drugs and cholecystectomy.

## Declaration of conflicting interests

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

## References

1. Khuroo MS, Zargar SA. Biliary ascariasis: a common cause of biliary and pancreatic disease in an endemic area. *Gastroenterology* 1985;88:418-23.
2. Rode H, Cullis S, Millar A, Cremin B, Cywes S. Abdominal complications of *ascaris lumbricoides* in children. *Pediatr Surg Int* 1990;5:397-401.
3. Javid G, Wani N, Gulzar GM, Javid O, Khan B, Shah A. Gallbladder ascariasis: presentation and management. *Br J Surg* 1999;86:1526-7.
4. Almiş H, Çatal F, Karadağ A. Nadir bir kronik karın ağrısı nedeni: Safra kesesi askariyazisi. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1:226-8.
5. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet* 1990;335:1503-6.

6. Gabaldon A, Mofidi C, Morishita K, et al. Control of Ascariasis. Report of WHO expert Committee. World Health Organ. Tech Report Ser 1967;379:6-7.
7. Thomas PG, Ravindra KV. Amoebiasis and biliary infection. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. Surgery of the liver and biliary tract. 3 rd ed. New York: W.B. Saunders Imprint-Elsevier Science; 2001.p.1161-5.
8. Shah OJ, Dar MA, Wan NA, Robbani I, Zargar SA. Biliary ascariasis as a cause of post-cholecystectomy syndrome in an endemic area. Dig Surg 2004;21:108-13.
9. Ng KK, Wong HF, Kong MS, Chiu LC, Tan CF, Wan YL. Biliary ascariasis: CT, MR cholangiopancreatography, and navigator endoscopic appearance-report of a case of acute biliary obstruction. Abdom Imaging 1999;24:470-2.
10. Khuroo MS, Zargar SA. Biliary ascariasis: a common cause of biliary and pancreatic disease in an endemic area. Gastroenterology 88:418-423.
11. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th edn. McGraw-Hill, New York, 2002:1122-37.
12. Yoshihara S, Toyoki Y, Takahashi O, Sasaki M. Laparoscopic treatment for biliary ascariasis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2000;10: 103-5.

Sorumlu Yazar: Arzu Boztaş, Çermik Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, Diyarbakır, Türkiye  
E-mail: arzuboztas85@hotmail.com



## Active participation of university students in defending rights of children

### *Çocukların haklarını savunmada üniversite öğrencilerinin aktif katılımı*

Selda Bülbül, Ayşegül Alpcan

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Kırıkkale, Turkey

Received: 14.03.2018 Accepted: 15.05.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.405780

### Abstract

Convention on the Rights of the Child (CRC) is the most powerful tool available to improve the well-being of children. Civil, economic, social, cultural, and political rights of children all of which covered survival, development, protection, and participation were included in the convention. Though, participation has been the most radical element of the CRC, still children are not regarded as autonomous individuals fully entitled to enjoy their rights. Therefore, professionals started to give more interest on participation rights of children. In this article we represented an example of a structural component of participation approaches in a Turkish University which aimed including the youth into social work in the field of children's right. The main goal of the given project was to create awareness on Children's rights among university students and to create adults globally advocating for human rights and the rights of children.

**Keywords:** Child, Convention on the Rights of Child, well-being of children

### Öz

Çocuk Haklarına Dair Sözleşme, çocukların refah durumunu iyileştirmek için mevcut en güçlü araçtır. Sözleşmeye çocukların hayatta kalma, gelişme, koruma ve katılımı kapsayan sivil, ekonomik, sosyal, kültürel ve politik hakları dahil edildi. Her ne kadar katılım çocuk hakları sözleşmesinin en radikal unsuru olsa da, hala çocukların haklarından yararlanma hakları olan özerk bireyler olarak görülmemektedir. Bu nedenle profesyoneller, çocukların katılım hakları konusunda daha fazla ilgi duymaya başladı. Bu yazıda, bir Türk Üniversitesinde gençlerin sosyal çalışmalara katılmalarını sağlamayı amaçlayan yaklaşımların yapısal bir bileşenini örnek olarak sunduk. Verilen projenin temel amacı, üniversite öğrencilerinin Çocuk hakları konusunda farkındalığını oluşturmak ve tüm dünyada insan haklarını ve çocukların haklarını savunan yetişkinler oluşturmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, Çocuk Hakları Sözleşmesi, çocuk esenliği

## Introduction

At present, the social, economic, and political environments that children live in and develop are being recognized as the most important actual determinants of child health. To improve the well-being of children, ensuring children's rights and use of the UN Convention on the Rights of the Child (CRC) are the most efficient tools available [1,2]. The convention included civil, economic, social, cultural, and political rights of children all of which covered survival, development, protection, and participation. It builds the eventual responsibility of all governments, institutions, and the family to maintain that these rights are respected and all their actions dealing with children are performed in children's best interests [3].

Nowadays participation is a popular item and it has been postulated by some authors that, health promotion programmes should aim to improve working relationships with young people [4]. It was stated by Woll in 2001 that, children's participation in organizations has been the most radical element of the CRC [5]. The evidence suggests that good practice includes a listening culture among staff, clarity, flexibility, adequate resources, skills development and training for staff and participating children and young people in receiving feedback and evaluation. More evidence about children's views and their experience of participation in public decision-making is required. This can be micro level policy (ruling and household regulations in residential settings e.g) or at the level of the organisation (through a board of youngsters) or by extension in society. In a participative care, a communicative process which is the relation between professional worker and the child/youngster requires specific skills. For care takers this is a very difficult job, it challenges them to find a way of using their expertise and still define the relationship as equal. Furthermore professional care takers are schooled and trained towards a protective attitude and in 'knowing what's best' for the youngsters. For those who work with children in the health service and/or in justice system, there is no escaping the fact that the responsibility of ensuring the rights of children as established in the convention rests with us [2,4,6].

## Current Situation in Turkey

Concerted right efforts for the children will help developing safer communities and nations across the globe. Therefore, Turkey has been one of the 191 States parties to the Convention on the Rights and was accepted to regulate the con-

vention in 1990 [7,8]. However, still a generous progress is needed in the four main issues of Children's Rights. This is where parents, communities and government should work for and support human rights for children to achieve better society of the future. On a parental or teacher's and even on children's scale the general knowledge on children's right is limited [9]. There are several ongoing projects in Turkey on participation rights of children. One of the very successful applications was done by Ministry of Education, which was to establish children's parliaments in the schools [10].

Turkey has been a country cognizant of child care and protection. The affection and mercy engrained in Turkish culture has made children's rights the focal point of family behaviour. 23rd April, the day of the inauguration of the Turkish Grand National Assembly in 1920, as Children's Day was an outcome of that understanding [11]. However, parental authority is very strong in Turkish society. Still children are not regarded as autonomous individuals fully entitled to enjoy their rights. Therefore, professionals started to give more interest on participation rights of children in Turkey. In this article we represented an example of a structural component of participation approaches in a Turkish University which aimed including the youth into social work in the field of children's right.

Active Participation of University Students; the Project of Kırıkkale University.

So far importance on activating children in participation has been mainly given on primary or secondary school levels in Turkey, and there are not many ongoing projects targeting university students. The main goal of the given project was to create awareness on Children's rights and to ensure the active participation of the university students in defending the rights of children. Target population of our project was university students aged 17-24 years. Therefore, the major aim was to create adults globally advocating for human rights and the rights of children.

## Objectives of the Project were;

- To be the protectors of survival and development rights of children
- Make a contribution in maintaining a University youth who are aware of their own rights and who constitute a youth behaviour, culture and live in accordance with these rights
- To raise advocates of "children's rights" in all areas
- To share our knowledge and to render conscious on this

topic among university students, primary and secondary school students, parents, teachers and among all who deals with children in Kırıkkale province

- To raise public awareness on the “Convention on the rights of the children”
- To start activities against every kind of child discrimination

### **Strategies of the Project**

- Create a training and education network in our university by maintaining the participation of university students
- To share our knowledge with public via conferences and activities (parties, interactive meetings, visits etc.) in our province
- To publish articles in local newspapers and to disperse brochures to widen this issue and to reach more people
- To mobilise all sectors (Governorship, municipality, Provincial safety(policeman) directory, Provincial Education Directory, Provincial Health Directory) and resources for the better implementation of children’s rights

This project was established by the Kırıkkale Branch Office of UNICEF Turkish National Committee, Turkish National Pediatrics Society (ICC-TNPS) and International Children’s center in 2003.

First activity of the Project team was the establishment of “Kırıkkale University, Children Friendly Club” (KUCFC) as a social group in the University. This would both allowed us to work as a team with the students and would make a contribution to help students and children to experience themselves in a social group. This club is consisted of medical and Law school students to advocate child rights either in our university and our province or in other schools and in Turkey. At first it had 22 members (6 doctors from the department of pediatrics Medical School, Kırıkkale University, 7 students from the Medical school, Kırıkkale University and 9 students from the Faculty of Law, Kırıkkale University). As the years past, the number of the club members reached over 200 students.

The first seminar was held in the Kırıkkale University campus in 13th November 2003. The main topics of this seminar were: a) Children’s rights from yesterday to today, b) History of Convention on the Children’s Rights in Turkey, c) Present situation in Turkey and judicial procedures that are related to children rights in Civil Law, Criminal Law, and in Social Services and Children Protection Law, and gaps in implementation of these laws. In the first five years club members presented seminars on children’s

rights in various secondary and high schools in Kırıkkale and Ankara. Moreover, to widen the project to other university students, the club attended to the student spring fests of Kırıkkale, Hacettepe and Bilkent Universities and sell the postcards and T-shirts of UNICEF on the desk of our club, while they were introducing the club and giving information about its activities. Delegates of the club attended to the national meetings of “Turkish Youth Council Enterprice” and National Pediatric Meetings to represent the club and to share experiences with other youth groups and authorities between 2003 and 2010.

The Childrens’ Rights Day “20th November “ was celebrated in Kırıkkale every year with presentations to different governmental organizations, movie shows established by the Kırıkkale Police Directory, participating to people walks in the city center and attending to media programmes (TV and/or radio) to emphasize the importance of the day and the children’s rights. In the past ten years, the club continued its activities, by clothing distribution to poor children, establishing libraries in village schools and preparing magazine/newspaper articles.

As a result the club was well known in the province and the members were invited to take part in conferences and/or different activities carried out by different institutions in Kırıkkale province. We believe that the club had some contribution in creating a right based life for children of Kırıkkale. As the consultant of the students, I still have contact with old members of the club. At present, they are working in different parts of Turkey as doctors or lawyers who became the pionners of children’s right based applications in their province.

The clup continued with new university students untill then and changed its name to Kirikkale University Faculty of Medicine Small Steps Club (KUTKA) in 2013. With the changing needs of the province they prepared different projects for different need groups such as abused teenaged girls. In this context, the last project of the club was prepared with Kırıkkale Nursing And Social Rehabilitation Center (NSRC) in December 2013.

In Turkey, residential social service organizations, Nursing And Social Rehabilitation Centers (NSRC), have been established to provide the protection and safety of the girls who are victims of sexual abuse. While fulfilling their mission of providing accomodation and protection, NSRCs are also striving for the children they accommodate to be

able to complete their physical, mental and emotional developments in a healthy manner.

The objectives of the project were stated as;

- a. To support the employees of the institution,
- b. To alleviate the traumas and/or the behavioral disorders resulting from the children's negative life experiences by acting as elder sisters/friends towards the girls in NSRC,
- c. To assist with promoting the children's relations with family, and society in this process,
- d. To help create career goals for the future and to reintegrate the children into society.

The KUTKA students were informed by the authorities of the institution about the interviewing techniques, communication skills with trauma-exposed children and how they should approach the children.

Within the framework of the project, a group of female students consisting of KUTKA members visited Kirikkale NSRC regularly and they communed with the girls.

There were 22 registered girls between 12-18 years of age in Kirikkale NSRC. The mean age of the children was 15.68 years, and 3 girls were attending to formal high schools and 16 children continued to study in the open education high school. Each student was paired with a child and paid attention to visit the same child every time.

During the project, medical students and female students met each other once a week. However, in some weeks due to short holidays and examinations of our students, all pairs of students and children could not come together and this caused a decline of confidence in girls.

The members of KUTKA stated that they received positive feedback after their interviews with the young, some girls were able to express themselves better, and school success of some girls were increased.

Lastly we have discussed the young students' perspectives on the project and their gains as given below:

- 1.) They have seen the lack of information on children and human rights at all stages of the education system in Turkey
- 2.) They expressed their experiences with professionals during the execution of the project. And mostly emphasised the actions of professionals that they defined as positive:
  - explanations that include positive and negative information;

- searching for all opportunities for the youth;

- respect and trust, shown to the youth by the professional;

- endeavour at work and standing up for the youth;

3) They learned to feel comfortable in environments which mostly professionals take part in.

4) They all strongly emphasised that, they gained their strength for the future as when they will be independent and in the ideas of what they will achieve.

In the context of our project, it has been shown that, even though they were university students in Medical School and Faculty of Law, they were still poorly informed as regards their rights. Therefore, at every state even in universities youth and children need more information and a better explanation on their own rights.

The expanded social consciousness through individual expression, will help elevating the social standard of living and enrich the general quality of life. In conclusion, we believe that youth are very important sources to widen up this conscious. We believe that when students start to work on this topic during the university years, they will become more sensitive and responsible on children's rights as professionals than the counterparts in future.

### Declaration of Conflicting Interests

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

### References

1. Goldhagen J. Children's Rights and the United Nations Convention on the Rights of the Child. *Pediatrics* 2003 Sep; 112: 742-5.
2. Andersen CS, Dolva AS. Children's perspective on their right to participate in decision-making according to the United Nations Convention on the Rights of the Child article 12. *Phys Occup Ther Pediatr* 2015; 35; 218-30
3. Convention on the Rights of the Child. UN GA Res 44/25. Available at: <http://www.unhchr.ch/html/menu3/b/k2crc.htm>. (Accessed July 25,2006)
4. Moore L, Kirk S. A literature review of children's and young people's participation in decisions relating to health care. *J Clin Nurs*. 2010;19(15-16):2215-25. doi: 10.1111/j.1365-2702.2009.03161.x.
5. Woll L. Organizational responses to the Convention on the Rights of the Child: international lessons for child welfare organizations. *Child Welfare* 2001 Sep-Oct; 80: 668-79



6. O'Hare BA, Devakumar D, Allen S. Using international human rights law to improve child health in low-income countries: a framework for healthcare professionals. *BMC Int Health Hum Rights*. 2016;16:11. (Erişim tarihi: 8.01.2018, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815083/pdf/12914\\_2016\\_Article\\_83.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815083/pdf/12914_2016_Article_83.pdf))
7. Making a difference for children Unicef Turkey Funding Guide <http://www.unicef.org/turkey/pdf/dn.pdf> (Accessed 12.02.2016).
8. Genckaya O, ToLgan S, Schulz L, KaradagR. Sustainable Governance Indicators [http://www.sgi-network.org/docs/2015/country/SGI2015\\_Turkey.pdf](http://www.sgi-network.org/docs/2015/country/SGI2015_Turkey.pdf) (Accessed Date: 10.01.2016)
9. Analysis of the Situation of Children and Young People in Turkey 2012 <http://www.unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/sitan-final-eng-2012.pdf>
10. [http://mevzuat.meb.gov.tr/html/2564\\_0.html](http://mevzuat.meb.gov.tr/html/2564_0.html) (Accessed Date: 08.03.2016)
11. Kirimlioglu N, Elcioglu O. Children's Health Rights in Turkey. *Eubios J Asian Int Bioethics* 2002; 12: 221-3.

Corresponding Author: Selda Bülbül, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Yahşihan, 71450, Kırıkkale, Turkey

E-mail: [seldabulbul@gmail.com](mailto:seldabulbul@gmail.com)

Mobile: +90 542 312 51 88

# YAZI DİZİNİ - ARTICEL INDEX

**SAYI: 2018/1 NUMBER: 2018/1**

The effect of Ramadan fasting on fetal/obstetric B-mode and Doppler ultrasound findings.	10(1):1-7
Üriner inkontinans alt tiplerinin yaşam kalitesi üzerine etkileri: doktora başvurmada üriner inkontinans alt tipinin önemi var mı?	10(1):8-12
Primer hiperparatiroidide adenom hacmi ile laboratuvar parametreleri ve kardiyometabolik risk faktörlerinin ilişkisi	10(1):13-19
Obezite ile D vitamini, C-reaktif protein, hemogram parametreleri ve kan grupları arasındaki ilişki	10(1):20-25
Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme	10(1):26-33
Çocuklarda anogenital travmalar	10(1): 34-37
Kronik venöz yetmezlikte yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete belirtilerinin ölçümü	10(1):38-44
Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda oksidatif stress düzeyi	10(1):45-50
İntrauterin gelişme geriliği ile trombosit dağılım genişliği (PDW), platelet crit (PCT), ortalama trombosit hacmi (MPV) arasında bir ilişki var mı? Prospektif bir çalışma	10(1):51-56
Bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkütan transtorasik akciğer biyopsisi: tek merkez deneyimi	10(1):57-63
Kolon kanserinde lokalizasyon ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki	10(1):64-67
Güncel kılavuzlar ışığında hiponatremi yönetimi	10(1):68-72
Herpes simplex virus-1 ile ilişkili limbik ensefalit: olgu sunumu	10(1):73-76
Bruselloza bağlı dalak infarktı gelişen olgu	10(1): 77-80
Graves hastalığından Hashimoto tiroiditine spontan dönüşüm: olgu sunumu	10(1):81-84
Rahim içi araç (RİA) migrasyonuna bağlı kolon perforasyonu: akut abdomenin cerrahi yönetimi	10(1):85-88

**SAYI: 2018/2 NUMBER: 2018/2**

Akut tonsillit hastalarında hızlı antijen tarama testi sonuçları ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	10(2):89-92
İleri evre kanser hastalarındaki ağrının tedavisinde opioid kullanımı	10(2):93-97
Laparoskopik apendektomide apendisiyel güdüğün kapatılmasında linear endostapler kullanımı	10(2):98-102
Kırıkkale ilinde küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi	10(2):103-109
Koroner yoğun bakım ünitesindeki hastalarda akut miyokard infarktüsü ve anstabil angina pectoris ayırımında kardiyak belirteçlerin rolü	10(2):110-114
Elektif cerrahide rutin preoperatif koagülasyon testlerinin yeri	10(2):115-118
Akut apandisit tanısında kontrastsız bilgisayarlı tomografinin etkinliği	10(2):119-124
Katarakt cerrahisi uygulanan psödoeksfolyasyonlu hastaların demografik özellikleri ve intraoperatif-postoperatif sorunları	10(2):125-129
Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları	10(2):130-134
Muğla'da 18 yaş ve altı cinsel istismar olgularının retrospektif değerlendirilmesi	10(2):135-141
Abdominal kist hidatiklerde perkütan tedavinin etkinliği ve komplikasyonları	10(2):142-148
Spinal anestezi uygulanan sezaryen operasyonlarında bilateral TAP bloğun analjezik tüketimine etkisi	10(2):149-153
Epifora yakınması olan yaşlı hastalarda Schirmer testinin önemi	10(2):154-156
İshalsiz karın ağrısı ile başvuran hastalarda Entamoeba histolytica'nın önemi ve seroprevalansı	10(2):157-161
Bruselloz tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının tahmini değerleri	10(2):162-166
Prehipertansif hastalarda DASH diyeti ve egzersizin metabolik parametreler üzerine etkisi	10(2):167-173
Hemodiyaliz hastalarında okült hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu sıklığı	10(2):174-178
Osteoid osteoma: bir ayak ağrısı nedeni	10(2):179-182
Yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon ve analjezi	10(2):183-189
Ağız mukozasının sık görülen premalign lezyonları	10(2):190-200
İleostomili total kolonik aganglionozisli hastada beslenme yönetimi: vaka sunumu	10(2):201-204
Tek koroner arter çıkış anomalisi: olgu sunumu	10(2):205-208
Septik emboliler ve akut koroner sendromla seyreden Abiotrophia defectiva'ya bağlı bir enfektif endokardit olgusu	10(2):209-212
Kronik böbrek hastasında allopurinol kullanımına bağlı TEN olgusu	10(2):213-215
Sağlıkta büyük verinin önemi	10(2):216-219

**SAYI: 2018/3 NUMBER: 2018/3**

Adrenal insidentalomaya eşlik eden karaciğer ve renal kitlelerinin sıklığı	10(3):220-227
Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda siklofilin A ve VAP-1'in tanısal değeri	10(3):228-233
Böbrek transplantasyonu sonrası BK virüs ilişkili nefropati: Tek merkez deneyimi	10(3):234-239
Erişkin lenfoma hastalarının epidemiyolojik ve sağkalım verileri: tek merkez deneyimi	10(3):240-246
Akut koroner sendrom tanısında kardiyak belirteçlerin kesme değerlerinin incelenmesi	10(3):247-251
Yenidoğan sepsis olgularında hematolojik parametrelerin tanısal değeri	10(3):252-262
Parçalı proksimal humerus kırıklarının tedavisinde çimentolu ile çimentosuz hemiarthroplasti sonuçlarının karşılaştırılması	10(3):263-267

# YAZI DİZİNİ - ARTICEL INDEX

Prematür adrenarşli olgularda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi	10(3):268-273
Mekonyumla boyalı amnionun peripartum etkileri ve perinatal sonuçlarla ilişkisi	10(3):274-278
H1 ve H2 reseptör antagonistlerinin kan gazı üzerine etkisi	10(3):279-283
Guillain-Barré sendromunda mevsimsel özellikler ve klinik alt tiplerin 63 vakalık seride değerlendirilmesi	10(3):284-288
Yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi	10(3):289-296
Ankilozan spondilitli hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyon prevalansı	10(3):297-301
Böbrek nakli hastalarında vitamin D düzeyi ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ilişkisi	10(3):302-306
Endometrium kanserinde nötrofil/lenfosit oranının ve platelet endekslerinin değerlendirilmesi	10(3):307-311
Düşük doğum ağırlıklı prematür infantlarda yatak başı patent duktus arteriozus ligasyonu	10(3):312-316
İnguinal herni onarımında preoperatif quadratus lumborum blok uygulamasının postoperatif ağrı üzerine etkileri: retrospektif deneyimlerimiz	10(3):317-321
Kırsal kesimdeki bir aile sağlığı merkezine başvuran erişkinlerin fiziksel aktivite düzeylerinin incelenmesi	10(3):322-330
Diffüz karaciğer hastalıkları nedeniyle ayaktan veya yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinin analizi	10(3): 331-342
Kronik pankreatit'te endoskopik tedavi: tek merkez sonuçları	10(3):343-347
Acil serviste konversiyon bozukluğu tanısı alan hastaların değerlendirilmesi: Retrospektif, gözlemsel bir çalışma	10(3):348-355
Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalığının değerlendirilmesi	10(3):356-360
EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)	10(3):361-367
tanılı hastaların klinik özelliklerinin ve yönetiminin incelenmesi: retrospektif gözlemsel çok merkezli vaka serisi çalışması	
Emzirme değerlendirme araçlarının yenidoğanlarda aşırı kilo kaybını tahmin etmede kullanımı	10(3):368-373
Dış hekimliğinde kullanılan büyütme sistemleri: derleme	10(3):374-380
Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri	10(3):381-385
Diyabetik ayak sebebiyle sepsis gelişen bir hastada şiddetli kolestatik sarılık	10(3):386-390
Gebelik sırasında persiste rubella IgM antikoru: olgu sunumu	10(3):391-393
Konkominan mediastinal paratiroid karsinom ve boyunda paratiroid adenoma: nadir tutulum	10(3):394-399
Amputasyon güdüğünde Citrobacter freundii'ye bağlı postoperatif osteomyelit gelişen olgu	10(3):400-402

## SAYI: 2018/4 NUMBER: 2018/4

Astım tanılı çocuk hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı: astımda alternatif tedavi	10(4):403-406
Yataklı serviste takip edilirken yoğun bakım ihtiyacı gelişen inme hastalarında kalp hastalıkları ve sigara içiminin rolü	10(4):407-412
Nörofibromatozis tip 1 hastalarının radyolojik ve fenotopik değerlendirilmesi	10(4):413-416
Endosonografi yapılan üst gastro intestinal intramural-submukozal lezyonların cerrahi ve iğne aspirasyon biyopsi verilerinin patolojik sonuçlar ile analizi: 6 yıllık değerlendirme	10(4):417-422
Cerrahi yöntemin kolorektal kanser cerrahisinde diseke edilen lenf nodu özellikleri üzerine etkisi	10(4):423-426
Tonsillektomi ve adenoidektominin pediatrik hastalarda enürezis nokturna üzerine etkisi	10(4):427-430
Yeni tanı demir eksikliği anemisi olan hastalarda bazal immatür retikulosit fraksiyonu (IRF) düzeyi ve demir tedavisine IRF yanıtının değerlendirilmesi	10(4):431-435
Huzursuz bacak sendromlu hastalarda hastalık şiddeti ve tiyol-disülfid homeostazı arasındaki güçlü ilişki	10(4):436-443
Korneal astigmatik işaretleme için çok amaçlı bir sistem	10(4):444-448
Malignite ilişkili vena kava superior sendromunun tedavisinde stent uygulanmasının etkinliği: tek merkez deneyimi	10(4):449-453
Akut lösemili hastalarda perianal hastalıkların prevalansı ve güncel yönetimi	10(4):454-459
Kısa süre uykusuz bırakılan çocuk hastalarda oksidatif stres düzeyi artıyor mu?	10(4): 460-470
Migren hastalığı ile kafa tabanı açıları arasında bir ilişki var mı?	10(4):465-470
İntravitreal ranibizumab enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesi	10(4):471-475
Larinksin az görülen skuamöz hücreli karsinom varyantları: tek merkeze ait 7 yıllık deneyim	10(4):476-482
Hematüri hastaların değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografik ürografinin yeri	10(4):483-491
Ortopedik cerrahi sonrası yara enfeksiyonları: mikroorganizmaların dağılımları ve direnç durumları	10(4):492-497
Hipotiroid hastalarda plazma visfatin konsantrasyonlarının tiroid otoimmünitesi ve ateroskleroz ile ilişkisi	10(4):498-505
Non-fonksiyone adrenal insidentalomalı hastalarda uzun dönem kitle boyut takibi: tek merkez sonuçları	10(4):506-510
Karbamazepin monoterapisine yanıt alınamayan parsiyel epilepsi hastalarında evetiracetam veya zonisamid ek tedavilerinin karşılaştırılması	10(4):511-515
Nefropatisi olan ve olmayan diyabetli hastalarda prokalsitonin düzeylerinin değerlendirilmesi	10(4):516-522
Oral kavitede görülen invaziv kanserler: derleme	10(4):523-529
Karaciğer ve dalakta multipl apse odakları ile prezente olan kedi tırmığı hastalığının görüntüleme bulguları	10(4):530-533
Nadir görülen bir akut kolesistit nedeni askariyazis	10(4):534-536
Çocukların haklarını savunmada üniversite öğrencilerinin aktif katılımı	10(4):537-541

# KONU DİZİNİ - SUBJECT INDEX

- A**
- Abiotrophia Defectiva, 10 (2): 209-212  
Acil Servis, 10 (3): 348-355  
Adenoidektomi, 10 (4): 427-430  
Adenoma Hacmi, 10 (1): 13-19  
Adrenal İnsidentaloma, 10 (3): 220-227, 10 (4): 506-510  
Ağız Kanseri, 10 (4): 523-529  
AF, 10 (4): 407-412  
Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Kişiler, 10 (3): 322-330  
Akciğer, 10 (1): 57-63  
Akciğer Kanseri, 10 (2): 103-109  
Akciğer Kanseri, 10 (4): 449-453  
Akut Koroner Sendrom, 10 (3): 247-251  
Akut Lösemiler, 10 (4): 454-459  
Akut Miyokard Enfarktüsü, 10 (2): 110-114  
Allopurinol, 10 (2): 213-215  
Alternatif Tedavi, 10 (4): 403-406  
Anket, 10 (3): 289-296  
Ankilozan Spondilit, 10 (3): 297-301  
Anksiyete, 10 (1): 38-44  
Anogenital Travma, 10 (1): 34-37  
Anstabil Angina Pectoris, 10 (2): 110-114  
Antibiyotik, 10 (2): 89-92  
Antifungal Duyarlılık, 10 (2): 130-134  
Antibiyotik Direnci, 10 (1): 26-33, 10 (4): 492-497  
Apandisit, 10 (2): 119-124  
Apgar Skoru, 10 (3): 274-278  
Appendiks Güdüğü, 10 (2): 98-102  
Askariyazis, 10 (4): 534-536  
Astm, 10 (4): 403-406  
Astigmatizma, 10 (4): 444-448  
Aşırı Kilo Kaybı, 10 (3): 368-373  
Ateroskleroz, 10 (4): 498-505  
Ayak Ağrısı, 10 (2): 179-182  
Ayaktan Ve Yatarak Karaciğer Biyopsisi, 10 (3): 331-342
- B**
- Beslenme Desteği, 10 (2): 201-204  
Bilgisayarlı Tomografi, 10 (1): 57-63, 10 (2): 119-124, 10 (4): 483-491  
Biyopsi Komplikasyonları, 10 (3): 331-342  
BK Virüsü, 10 (3): 234-239  
Boyut, 10 (4): 506-510  
Böbrek Kitlesi, 10 (3): 220-227  
Böbrek Nakli, 10 (3): 302-306  
Bruselloz, 10 (1): 77-80, 10 (2): 162-166  
BSES-SF, 10 (3): 368-373  
Büyük Veri, 10 (2): 216-219  
Büyütme Sistemleri, 10 (3): 374-380
- C**
- C-Reaktif Protein, 10 (1): 20-25  
Candida Türleri, 10 (2): 130-134  
Cerrahi, 10 (2): 115-118, 10 (3): 312-316  
Cerrahi Yara Enfeksiyonları, 10 (4): 492-497  
Cinsel İstismar, 10 (2): 135-141  
Citrobacter freundii, 10 (3): 400-402
- Ç**
- Çimento, 10 (3): 263-267  
Çocuk, 10 (1): 34-37, 10 (4): 403-406, 10 (4): 413-416, 10 (4): 460-464, 10 (4): 537-541  
Çocuk Esenliği, 10 (4): 537-541  
Çocuk Hakları Sözleşmesi, 10 (4): 537-541,  
Çocuk Kardiyoloji Polikliniği, 10 (3): 356-360  
Çocuklar, 10 (1): 26-33, 10 (2): 135-141
- D**
- D Vitamin, 10 (1): 20-25  
Dalak Enfarktüsü, 10 (1): 77-80  
DASH Diyeti, 10 (2): 167-173  
Dehidroepiandrosteron Sülfat, 10 (3): 268-273  
Dental Büyüteç, 10 (3): 374-380  
Dental Mikroskop, 10 (3): 374-380  
Depresyon, 10 (1): 38-44  
Disülfid, 10 (4): 436-443, 10 (4): 460-464  
Diyabet, 10 (4): 516-522  
Diyabetik Ayak, 10 (3): 386-390  
Doğal Kapak, 10 (2): 209-212  
Doğum Sonuçları, 10 (3): 274-278  
Doğumsal Kalp Hastalığı, 10 (3): 356-360  
Duyarlılık, 10 (3): 247-251  
Düşük Doz Opioid, 10 (2): 93-97  
Düz Stapler, 10 (2): 98-102
- E**
- ECOG, 10 (2): 103-109  
Eğitim, 10 (3): 289-296  
EKO, 10 (4): 407-412  
Ekokardiyografi, 10 (3): 356-360  
Emzirme Değerlendirilmesi, 10 (3): 368-373  
Endometrium Kanseri, 10 (3): 307-311  
Endosonografi, 10 (4): 417-422  
Enfeksiyon, 10 (1): 26-33  
Enfeksiyon Kontrol Önlemleri, 10 (3): 289-296,  
Enfektif Endokardit, 10 (2): 209-212  
Entamoeba Histolytica, 10 (2): 157-161  
Enürezis Nokturna, 10 (4): 427-430  
Epidemiyoloji, 10 (3): 240-246  
Epifora, 10 (2): 154-156  
ERCP, 10 (3): 343-347  
Eritroplaki, 10 (2): 190-200  
Eritrosit, 10 (3): 268-273  
Etki, 10 (3): 279-283
- F**
- Fetal Sıkıntı, 10 (3): 274-278  
Fiziksel Aktivite Düzeyi, 10 (3): 322-330
- G**
- Gebelik, 10 (1): 1-7, 10 (1): 51-56, 10 (3): 391-393  
Girişimsel Radyoloji, 10 (2): 142-148  
Göğüs Ağrısı, 10 (2): 205-208  
Görüntüleme Eşliğinde Biyopsi, 10 (1): 57-63  
Göziçi Basıncı, 10 (4): 471-475  
Graves Hastalığı, 10 (1): 81-84  
Graft Fonksiyonu, 10 (3): 302-306  
Guillain-Barré Sendromu, 10 (3): 284-288  
Güncel Kılavuzlar, 10 (1): 68-72  
Güncel Yaklaşım, 10 (4): 454-459
- H**
- Hashimoto Hastalığı, 10 (1): 81-84  
Hastane Enfeksiyonları, 10 (3): 289-296  
H1 Ve H2 Reseptör Antagonisti, 10 (3): 279-283  
Hematolojik Parametreler, 10 (3): 252-262  
Hematüri, 10 (4): 483-491  
Hemiartroplasti, 10 (3): 263-267  
Hemodiyaliz Hastaları, 10 (2): 174-178  
Hemoglobin, 10 (3): 268-273  
Hemogram, 10 (1): 20-25  
Hepatit, 10 (3): 297-301  
Hepatit B, 10 (2): 174-178  
Hepatit C, 10 (2): 174-178  
Herpes Simpleks Tip I Ensefalit, 10 (1): 73-76  
Hızlı Antijen, 10 (2): 89-92  
Hipertansiyon, 10 (3): 302-306  
Hiponatremi Yönetimi, 10 (1): 68-72  
Histolojik Tip, 10 (2): 103-109  
Huzursuz Bacak Sendromu, 10 (4): 436-443
- I**
- IBFAT, 10 (3): 368-373
- İ**
- İdrar Yolu, 10 (1): 26-33  
İleostomi, 10 (2): 201-204  
İmmatür Retikulosit Fraksiyonu, 10 (4): 431-435  
İnce İğne Aspirasyon, 10 (1): 57-63  
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, 10 (4): 417-422  
İnguinal Herni, 10 (3): 317-321  
İnme, 10 (4): 407-412  
İntrauterin Gelişme Geriliği, 10 (1): 51-56  
İnvaziv Kanseller, 10 (4): 523-529  
İshal, 10 (2): 157-161  
İşaretleme, 10 (4): 444-448
- K**
- Kafa Tabanı, 10 (4): 465-470  
Kan Gazı, 10 (3): 279-283  
Kan Grubu, 10 (1): 20-25  
Kanama, 10 (2): 115-118  
Kanser Ağrısı, 10 (2): 93-97  
Karaciğer Kitlesi, 10 (3): 220-227  
Kardiyak Troponin T, 10 (2): 110-114  
Karın Ağrısı, 10 (2): 157-161  
Katarakt, 10 (4): 444-448  
Katarakt Cerrahisi, 10 (2): 125-129  
Kaza, 10 (1): 34-37  
Kardiyak Troponin, 10 (3): 247-251  
Kardiyo-Metabolik Risk Faktörleri, 10 (1): 13-19  
Kedi Tırmığı Hastalığı, 10 (4): 530-533  
Khdak, 10 (3): 361-367  
Kırsal Alan, 10 (3): 322-330  
Kist Hidatik, 10 (2): 142-148  
Koagülasyon Testleri, 10 (2): 115-118  
Kolesistektomi, 10 (4): 534-536  
Kolesistit, 10 (4): 534-536  
Kolon Perforasyonu, 10 (1): 85-88  
Kolorektal Cerrahi, 10 (4): 423-426



Kolorektal Kanser,	10 (1): 64-67	Organ Tutulumu,	10 (1): 77-80	Sezaryen,	10 (2): 149-153
Komplikasyon	10 (1): 85-88	Ortalama Platelet Volume,	10 (3): 307-311	SGLT-2 Inhibitörleri,	10 (3): 381-385
Konjenital Anomali,	10 (2): 205-208	Osteoid Osteoma,	10 (2): 179-182	Sıkışma Tipi Üriner İnkontinans,	10 (1): 8-12
Konversiyon Bozukluğu,	10 (3): 348-355	Osteomyelit,	10 (3): 400-402	Sigara,	10 (4): 407-412
Kornea,	10 (4): 444-448	Otoantikolarlar,	10 (1): 81-84	Siklofilin A,	10 (3): 228-233
Koroner Arterler,	10 (2): 205-208	Otoimmüne Hipotiroidi,	10 (4): 498-505	Skuamöz Hücreli Karsinom,	10 (4): 476-482,10 (4): 523-529
Koyu Mekonyum,	10 (3): 274-278	<b>Ö</b>		Somatoform Bozukluklar,	10 (3): 348-355
Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme,	10 (1): 73-76	Özgüllük,	10 (3): 247-251	Stent,	10 (4): 449-453
Kreatin Kinaz MB,	10 (2): 110-114,10 (3): 247-251	<b>P</b>		Stres Üriner İnkontinans,	10 (1): 8-12
Kronik Böbrek Hastalığı,	10 (2): 213-215	Paratiroid Adenoma,	10 (3): 394-399	Submukoza,	10 (4): 417-422
Kronik Pankreatit,	10 (3): 343-347	Paratiroid Karsinom,	10 (3): 394-399	Sülfidril,	10 (1): 45-50
Kronik Venöz Yetmezlik,	10 (1): 38-44	Parsiyel Epilepsi,	10 (4): 511-515	Sürücü Mutasyon,	10 (3): 361-367
Kuru Göz,	10 (2): 154-156	Patent Duktus Arteriozus,	10 (3): 312-316	<b>T</b>	
Küçük Hücre Dışı,	10 (2): 103-109	Perianal Hastalık,	10 (4): 454-459	Tahmin,	10 (2): 162-166
<b>L</b>		Persiste,	10 (3): 391-393	Takip,	10 (4): 506-510
Laparoskopik Appendektomi,	10 (2): 98-102	Platelet,	10 (1): 51-56	Tanı,	10 (1): 68-72
Laparoskopik Cerrahi,	10 (4): 423-426	Platelet Dağılım Genişliği,	10 (3): 307-311	Tedavi,	10 (1): 68-72,10 (3): 343-347
Larinks,	10 (4): 476-482	Pnömotoraks,	10 (1): 57-63	TEN,	10 (2): 213-215
LATCH,	10 (3): 368-373	Postoperative,	10 (3): 400-402	Teşhis,	10 (2): 162-166
Lenfadenopati,	10 (4): 530-533	Postoperatif Ağrı,	10 (2): 149-153	Tip 2 Diyabet,	10 (3): 381-385
Lenf Nodu,	10 (4): 423-426	Postoperatif Analjezi,	10 (3): 317-321	Tiyol,	10 (4): 436-443,10 (4): 460-464
Lenfoma,	10 (3): 240-246	Prehipertansiyon,	10 (2): 167-173	Tiyol Oksidasyonu,	10 (1): 45-50
Levetirasetam,	10 (4): 511-515	Premalign,	10 (2): 190-200	TKI,	10 (3): 361-367
Liken Planus,	10 (2): 190-200	Premature,	10 (3): 312-316	Tonsillektomi,	10 (4): 427-430
Limbik Ensefalit,	10 (1): 73-76	Prematür Adrenarş,	10 (3): 268-273	Tonsillit,	10 (2): 89-92
Lökoplaki,	10 (2): 190-200	Prevalans,	10 (4): 454-459	Torik Lens,	10 (4): 444-448
<b>M</b>		Primer Hiperparatiroidi,	10 (1): 13-19,10 (3): 394-399	Total Kolonik Aganglionozis,	10 (2): 201-204
Malignansi,	10 (4): 523-529	Prizmatik Büyüteçler,	10 (3): 374-380	Transvers Abdominis Plain Blok,	10 (2): 149-153
Maliyet,	10 (2): 98-102	Prognoz,	10 (3): 284-288	<b>U</b>	
Manyetik Rezonans,	10 (4): 530-533	Prokalsitonin,	10 (4): 516-522	Ultrasonografi,	10 (1): 1-7
Manyetik Rezonans Görüntüleme,	10 (4): 413-416,10 (4): 465-470	Proksimal Humerus Kırığı,	10 (3): 263-267	Uykusuzluk,	10 (4): 460-464
Mediasten,	10 (3): 394-399	Psödoeksfolyasyon,	10 (2): 125-129	<b>Ü</b>	
Mekanik Ventilasyon,	10 (2): 183-189	Pulmoner Emboli,	10 (3): 228-233	Üremi,	10 (1): 45-50
Mekonyumla Boyalı Amnion Sıvısı,	10 (3): 274-278	<b>Q</b>		Üriner İnkontinans,	10 (1): 8-12
Merkaptanlar,	10 (1): 45-50	Quadratus Lumborum Blok,	10 (3): 317-321	Ürografi,	10 (4): 483-491
Metabolik Bozukluk,	10 (2): 167-173	<b>R</b>		<b>V</b>	
Mevsim,	10 (3): 284-288	Rahim İçi Araç,	10 (1): 85-88,	VAP-1,	10 (3): 228-233
Migren,	10 (4): 465-470	Ramazan,	10 (1): 1-7	Varis,	10 (1): 38-44
Mikrocerrahi,	10 (3): 374-380	Ranibizumab,	10 (4): 471-475	Vena Kava Superior Sendromu,	10 (4): 449-453
Mikrositik Anemi,	10 (4): 431-435	Real Time PCR,	10 (2): 174-178	Verrüköz Karsinom,	10 (4): 523-529
Muğla,	10 (2): 135-141	Renal Transplantasyon,	10 (3): 234-239	Visfatin,	10 (4): 498-505
<b>N</b>		Retikulosit,	10 (4): 431-435	Vitamin D,	10 (3): 302-306
Nadir Varyantlar,	10 (4): 476-482	Ria,	10 (1): 85-88	<b>Y</b>	
Nefropati,	10 (3): 234-239,10 (4): 516-522	Risk Faktörleri,	10 (3): 331-342	Yara Enfeksiyonları,	10 (4): 492-497
NLO,	10 (1): 64-67	Rubella IGM Antikor,	10 (3): 391-393	Yaşam Kalitesi ,	10 (1): 8-12,10 (1): 38-44
Nörofibromatozis Tip 1,	10 (4): 413-416	Rubella Virüsü,	10 (3): 391-393	Yenidoğan,	10 (3): 252-262,10 (3): 356-360
Nötrofil-Lenfosit Oranı,	10 (2): 89-92	<b>S</b>		24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı,	10 (3): 302-306
Nötrofil/Lenfosit Oranı,	10 (3): 307-311	Sağ Kalım,	10 (2): 103-109	Yoğun Bakım,	10 (2): 183-189,10 (3): 312-316
<b>O</b>		Sağkalım,	10 (3): 240-246	Yoğun Bakım Ünitesi,	10 (2): 130-134
Obezite,	10 (1): 20-25	Sağ-Sol Kolon,	10 (1): 64-67	Yüksek Doz Opioid,	10 (2): 93-97
Oksidatif Stres,	10 (1): 45-50,10 (4): 436-443,10 (4): 460-464	Sağlık,	10 (2): 216-219	<b>Z</b>	
Okült Hepatit,	10 (2): 174-178	Sarılık,	10 (3): 386-390	Zonisamid,	10 (4): 511-515
Omuz,	10 (3): 263-267	Sedasyon,	10 (2): 183-189	Zonül Zayıflığı,	10 (2): 125-129
Opioid Tedavisi,	10 (2): 93-97	Sepsis,	10 (3): 252-262,10 (3): 386-390		
Optik Sinir,	10 (4): 471-475	Seroprevalans,	10 (2): 157-161		

# YAZAR DİZİNİ - AUTOR INDEX

## A

ACAR B. 10 (3): 263-267  
ACAR T. 10 (4): 511-515  
ACIPAYAM C.10 (4): 413-416  
AÇIKALIN MF.10 (4): 476-482  
AKINCI S.10 (4): 454-459  
AKKAYA H. 10 (3): 274-278  
AKKAYA S.10 (4): 444-448  
AKMANGİT İ. 10 (2): 142-148  
AKSOY MK. 10 (3): 297-301  
AKSOY Y.10 (2): 149-153  
AKTÜRK Y.10 (2): 119-124  
ALBAYRAK M. 10 (3): 240-246  
ALBUZ Ö.10 (2): 98-102  
ALEV M. 10 (2): 209-212  
ALIÇ T.10 (4): 492-497  
ALP Ç.10 (1): 68-72 ,10 (2): 205-208 ,10 (3): 381-385  
ALPCAN A.10 (4): 537-541  
ALPCAN H.10 (2): 157-161  
ALTAY M. 10 (4): 516-522  
ALTIN N.10 (2): 130-134  
ALTINBAŞ A.10 (2): 216-219  
ALTINBAŞ M.10 (1): 64-67  
ALTUNKESER A. 10 (1): 1-7  
ALTUNTAŞ N.10 (3): 368-373  
ARAS YG.10(3): 284-288 ,10(4): 407-412  
ARICI M.10 (3): 302-306  
ARIK D.10 (4): 476-482  
ARSLAN K.10(1): 77-80 ,10(2): 209-212  
ARSLAN T.10(2): 213-215 ,10(3): 386-390  
ASAL N.10 (4): 465-470  
AŞIK O.10 (3): 228-233  
ATABAY D.10 (4): 530-533  
ATALAY Y.10 (3): 368-373  
ATEŞ İ.10 (1): 45-50  
AY S.10 (4): 423-426  
AYÇİÇEK B.10 (3): 220-227  
AYDIN Ü.10 (1): 81-84  
AYLI MD.10 (3): 234-239

## B

BAHADIR E.10 (4): 506-510  
BAKANAY ŞM.10 (4): 454-459  
BALCI M.10 (2): 174-178  
BALCI Y.10 (2): 135-141  
BAŞARIR K.10 (2): 179-182

BAYKAN EK. 10 (1): 81-84  
BAYRAK M. 10 (1): 81-84  
BAYRAKÇI N.10 (1): 45-50  
BAYSAL Ş.10 (3): 400-402  
BEKTAŞ A.10 (3): 331-342  
BERKER D. 10 (3): 220-227  
BESENA.10(4): 449-453 ,10(3): 361-367  
BEYAN E.10 (4): 516-522  
BEYSEL S.10 (3): 394-399  
BOLAT A. 10 (1): 38-44  
BOZKURT O. 10 (1): 8-12  
BOZTAŞ A.10(2): 98-102 ,10(4): 534-536  
BULUŞ H.10 (1): 85-88 ,10 (2): 98-102 ,10 (4): 534-536  
BULUT E. 10 (4): 530-533  
BÜLBÜL S.10 (4): 537-541  
BÜYÜKDEMİRCİ A.10 (1): 73-76  
BÜYÜKTORTOP N. 10 (2): 125-129 ,10 (4): 471-475

## C

CAN E.10 (4): 444-448  
CAN ES.10 (3): 240-246  
CANAZ F.10 (4): 476-482  
CANBAKAN B. 10 (3): 234-239  
CANSEVER AT.10 (4): 483-491  
CANSU GB.10 (4): 506-510  
CERİT A.10 (2): 213-215  
CESUR S.10 (1): 77-80 ,10 (2): 130-134 ,10 (2): 174-178 ,10 (2): 209-212 ,10 (3): 289-296 ,10 (3): 400-402  
CİNDORUK M.10 (4): 417-422

## Ç

ÇADIRCI K.10 (1): 81-84  
ÇAĞIR Y.10 (4): 516-522  
ÇAKALE. 10(1): 13-19 ,10(3): 394-399  
ÇAKIR İM.10 (4): 530-533  
ÇAKIR NG. 10 (4): 530-533  
ÇALIKUŞU Z.10 (3): 361-367  
ÇALIŞKAN M.10(1): 13-19 ,10(3): 394-399  
ÇALIŞKAN O.10 (2): 213-215  
ÇAMTOSUN E.10 (3): 268-273  
ÇARLIOĞLU A. 10 (1): 81-84  
ÇELİK HK.10 (3): 391-393  
ÇELİK N.10 (3): 268-273  
ÇELİK EY.10(3): 274-278 ,10(3): 391-393  
ÇETİN N.10 (1): 57-63

ÇIKMAN A.10 (2): 157-161  
ÇILBİR E.10 (1): 64-67  
ÇİFÇİ A.10 (1): 68-72 ,10 (2): 174-178 ,10 (2): 213-215 ,10 (3): 386-390  
ÇOPUROĞLU E.10 (4): 516-522

## D

DAĞDEVİREN M.10 (4): 516-522  
DAĞDEVİREN TS.10 (4): 516-522  
DAĞLI Ö.10(2): 162-166 ,10(3): 297-301  
DEDE D.10 (2): 142-148  
DEDE F.10 (1): 45-50  
DEĞİRMENCİ NA.10 (4): 498-505  
DEMİR Ö. 10 (1): 8-12 ,10 (3): 228-233  
DEMİRTAŞ L.10 (2): 157-161  
DEMİRYÜREK S.10 (4): 471-475  
DENİZ O.10 (4): 436-443  
DİLEK İ.10 (4): 454-459  
DİRİK EB.10 (4): 436-443  
DOĞAN M.10(2): 98-102 ,10(2): 103-109  
DOĞAN Ö.10 (4): 516-522  
DOĞAN S.10 (4): 454-459  
DURMAZ HA.10 (1): 57-63  
DURMAZ ŞA.10 (3): 386-390  
DURMUŞ G.10 (2): 162-166  
DÜĞEROĞLU H. 10 (2): 167-173  
DÜNDAR İ.10 (3): 268-273

## E

ELDEM S.10 (3): 391-393  
ERBAŞ M. 10 (2): 135-141  
ERDİNÇ Ş.10 (1): 73-76  
ERDOĞAN S.10 (4): 436-443  
EREL O.10 (4): 436-443  
EREL Ö.10 (1): 45-50  
EREN T.10 (1): 64-67  
EREN Y.10 (4): 436-443  
ERGÜN O.10 (1): 57-63  
ERKAYA S.10 (3): 274-278  
ERTEM G.10 (1): 73-76  
ERTUĞRUL DT. 10 (4): 516-522  
ESEN A. 10 (1): 8-12  
ESEN R. 10 (1): 64-67  
ESER B.10 (3): 234-239  
EVRİN T.10 (3): 348-355

## F

FINDIK RB.10 (3): 274-278

## G

GÖKÇAY S.10 (3): 361-367  
GÖKÇEK E.10 (2): 149-153  
GÜLER S.10 (3): 220-227  
GÜLTEKİN Y.10 (1): 38-44  
GÜN T.10 (2): 115-118  
GÜNAKAN E.10 (1): 85-88  
GÜNDOĞDU M. 10 (3): 374-380  
GÜNDÜZ M.10 (1): 34-37 ,10 (2): 201-204 ,10 (4): 454-459  
GÜNEŞ G.10 (3): 240-246  
GÜNEŞ SÖ.10 (2): 119-124  
GÜNEY D.10 (2): 201-204  
GÜNGEN AC.10 (4): 407-412  
GÜNGEN BD.10 (3): 284-288  
GÜNGÖR G.10 (4): 413-416  
GÜNGÖR O.10 (4): 413-416  
GÜNGÜNEŞ A.10 (3): 386-390 ,10 (3): 381-385  
GÜRBÜZ MK.10 (4): 476-482  
GÜRESER AS.10 (4): 492-497

## H

HALİL H.10 (4): 460-464  
HATİPOĞLU ÇA.10 (1): 77-80 ,10 (2): 209-212 ,10 (3): 400-402  
HEKİMOĞLU B.10 (1): 57-63  
HIZLI Ö.10 (2): 89-92

## I

IRMAK H. 10 (2): 174-178  
IŞIK S.10 (3): 220-227

## İ

İBİŞ M.10 (2): 174-178  
İMAMOĞLU Gİ.10 (1): 64-67  
İMGAN N.10 (3): 220-227  
İRER B. 10 (1): 8-12  
İSAK ÖA.10 (1): 64-67  
İŞİN V.10 (3): 322-330

## K

KABALCI M.10 (1): 38-44 ,10 (2): 110-114 ,10 (3): 247-251 ,10 (3): 386-390  
KADER Ç.10 (2): 174-178  
KALEMM.10(2): 179-182 ,10(3): 263-267  
KANDEMİR H. 10 (2): 205-208  
KAPLAN M.10 (4): 431-435

KARA M.10 (4): 498-505  
KARAAHMET F.10 (3): 302-306  
,10 (3): 343-347  
KARAAHMETOĞLU S.10 (3): 279-283  
KARACA İR.10 (2): 190-200 ,10  
(3): 374-380,10 (4): 523-529  
KARACA Y.10 (3): 228-233  
KARACAN CD.10 (4): 460-464  
KARAÇİN C.10 (1): 64-67  
KARADENİZ M.10 (2): 205-208  
KARAKAYA BK.10 (3): 391-393  
KARAKEÇİLİ F.10 (2): 157-161  
KARAHAN İ.10(1):68-72,10(3):381-385  
KARAHAN SC.10 (3): 228-233  
KARATAŞ A.10 (2): 167-173  
KARATAŞ F.10 (2): 93-97  
KAYA SK.10 (4): 454-459  
KAYA Y.10 (2): 167-173  
KAYDU A.10 (2): 149-153  
KAYKISIZ EK.10 (3): 348-355  
KEBAPÇI N.10 (4): 498-505  
KEKİLLİ M.10 (3): 343-347  
KILIÇ E.10 (3): 317-321  
KILIÇ EK.10 (1): 77-80 ,10 (2):  
209-212 ,10 (3): 400-402  
KINIKLI S.10 (1): 77-80 ,10 (2):  
209-212 ,10 (3): 400-402  
KIRIK S.10 (4): 403-406  
KIZILGÜLM.10(1):13-19,10(3):394-399  
KOCALOĞLU H.10 (2): 179-182 , 10  
(3): 263-267  
KOÇ E.10 (3): 368-373  
KOÇ M.10 (3): 312-316  
KOÇ N. 10 (2): 201-204  
KOLDAŞ K.10 (2): 130-134  
KOMUT E.10 (2): 142-148  
KONUK S.10 (1): 20-25  
KOŞAR P.10 (1): 73-76  
KOYUNCU AM. 10 (4): 534-536  
KÖSE F.10 (3): 361-367  
KUŞCU ÖÖ.10 (2): 183-189  
KÜLTÜR T.10(1):38-44,10(3):386-390

**M**  
MARAL S.10 (3): 240-246  
MENTEŞE A. 10 (3): 228-233  
MERTSOYLU H. 10 (3): 361-367

**N**  
NALBANT A. 10 (1): 20-25  
NEŞELİOĞLU S.10 (1): 45-50 ,10  
(4): 436-443

**O**  
OĞUREL R.10 (2): 125-129  
OĞUREL T. 10 (2): 125-129 ,10 (4):  
471-475  
OKUTAN H.10 (3): 240-246  
ONARANZ.10(2):125-129,10(4):471-475

**Ö**  
ÖNALA. 10(2):213-215 ,10(3):386-390  
ÖNER S.10 (4): 498-505  
ÖRNEK N.10 (4): 471-475  
ÖZBEK M.10 (1): 13-19  
ÖZBİLEN M. 10 (2): 167-173  
ÖZCAN F.10 (3): 322-330  
ÖZCAN KM.10 (2): 89-92  
ÖZCAN SS.10 (2): 174-178  
ÖZDEMİR FAE.10 (4): 483-491  
ÖZDEMİR M.10 (4): 483-491  
ÖZEN M. 10 (4): 454-459  
ÖZET G.10 (4): 431-435  
ÖZKAN AT.10 (4): 492-497  
ÖZKARS MY.10 (4): 403-406  
ÖZKAYAR N.10 (1): 45-50  
ÖZTEKİN MF.10 (4): 511-515  
ÖZTEKİN N.10 (4): 511-515  
ÖZTÜRK ÇP. 10 (3): 240-246  
ÖZTÜRK HBA.10 (3): 240-246  
ÖZTÜRK R.10(2):174-178,10(3):289-296

**P**  
PEKER M.10 (4): 530-533  
PINARBAŞLI Ö.10 (4): 476-482  
POLAT F.10 (1): 85-88

**R**  
RECEP ÖF.10 (2): 154-156

**S**  
SAĞLIK Y.10 (2): 179-182  
SAKIZ D.10 (1): 13-19  
SANALL. 10(2):174-178,10(3):289-296  
SARAK T.10 (2): 205-208  
SARISOY AB. 10 (2): 89-92

SARISOY ZA.10 (2): 89-92  
SAVCI Ü.10 (2): 110-114 , 10 (3): 234-  
239 ,10 (3): 247-251 ,10 (4): 492-497  
SAYAN CD. 10(1):51-56,10(3):307-311  
SAYIN B.10 (2): 142-148  
SAYLAM G.10 (3): 394-399  
SEDEF AM.10 (3): 361-367  
SENCAR E.10 (1): 13-19  
SERT S.10 (3): 252-262  
SEVİM Ş.10 (1): 73-76  
SİVRİKAYA C.10 (2): 89-92  
SOLGUN G. 10 (2): 130-134  
SONGÜR M.10 (3): 263-267  
SÖNMEZER MÇ 10 (1): 73-76

**Ş**  
ŞAHAN MH.10 (4): 465-470  
ŞAHİN A.10 (3): 228-233  
ŞAHİN DA.10 (3): 356-360  
ŞAHİNE. 10(2):179-182,10(3):263-267  
ŞAHİN M.10 (2): 110-114 , 10 (3): 234-  
239 , 10 (3): 247-251 ,10 (4): 417-422  
ŞAHİN O.10 (3): 240-246  
ŞAHİN ÖF.10 (2): 149-153  
ŞEN S.10 (3): 289-296  
ŞEN SS.10 (2): 174-178  
ŞEN V. 10 (1): 8-12  
ŞENAYLI A.10 (2): 201-204  
ŞENCAN İ.10 (2): 130-134  
ŞENEL E. 10 (2): 201-204  
ŞİMŞEK E.10 (4): 427-430  
ŞİMŞEK EM.10 (3): 289-296

**T**  
TAŞÇI Y.10 (3): 274-278 ,10 (3):  
391-393  
TAŞKIRAN B. 10 (4): 506-510  
TATLI O.10 (3): 228-233  
TEMİ YB.10 (3): 361-367  
TİMURÖĞLU A.10 (2): 157-161  
TOLA M. 10 (4): 483-491  
TOPAL Y. 10 (1): 26-33 ,10 (2): 135-141  
TOROS GY.10 (2): 130-134  
TULMAÇ M. 10 (2): 205-208  
TUNA MM. 10 (3): 220-227  
TUNCEL P. 10 (1): 57-63  
TURMUŞ EG.10 (3): 274-278

TUTAR O. 10 (4): 483-491  
TÜLEK N. 10 (1): 73-76  
TÜREDİ S.10 (3): 228-233  
TÜRKER S.10 (1): 64-67 ,10 (1): 64-67  
TÜRKMENOĞLU T T. 10 (1): 57-63  
TÜRKYILMAZ C.10 (3): 368-373  
TÜTÜNCÜ Y.10 (3): 220-227

**U**  
UÇAN B.10 (1): 13-19 ,10 (4): 498-505  
ULUSOY H. 10 (2): 89-92  
USLU S.10 (4): 498-505  
USTA A. 10 (4): 454-459  
UTKU ÖG.10 (3): 331-342

**Ü**  
ÜNAL M.10 (3): 220-227  
ÜNAL Ö.10 (2): 201-204  
ÜNEŞİ Ş.10 (2): 103-109  
ÜNLÜ S.10 (3): 391-393  
ÜSTÜN YE.10 (3): 391-393

**Y**  
YALÇIN S.10 (2): 103-109  
YAMAN S.10 (4): 454-459  
YAVUZ A.10 (4): 534-536  
YAYAR O.10 (3): 234-239  
YAZAR H.10(2):190-200,10(4):523-529  
YAZILITAŞ D. 10 (1): 64-67  
YENİGÜN EC.10 (1): 45-50  
YERAL İ. 10 (3): 307-311  
YERAL Mİ.10 (1): 51-56  
YIKILMAZ AŞ.10 (4): 454-459  
YILDIRIM G.10 (2): 89-92  
YILDIRIM ZN.10 (2): 142-148  
YILDIZ A.10 (3): 240-246  
YILDIZ Y.10 (2): 179-182  
YILMAZ E.10 (4): 476-482  
YILMAZ FM.10 (1): 45-50  
YILMAZ KB.10 (2): 119-124  
YILMAZN.10(2):174-178,10(4):431-435  
YORULMAZ A.10 (3): 252-262  
YUMUŞAK E.10 (2): 125-129  
YURT EF.10 (4): 436-443  
YÜCEL M. 10 (3): 252-262  
YÜKSEKKAYA E.10 (1): 77-80 ,10  
(3): 400-402

# ORTADOĞU TIP DERĐİSİ / 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 aldığı anda 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 çalışmalarında, “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:

- **Öz:** Yapılandırılmış Öz (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Yöntem ve Gereçler (Hastalar) [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 Güler<sup>1</sup>, Saniye Yurt<sup>2</sup>, Mehmet Coşkun<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**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 gerekli değildir.

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.  
İvedik Cad. 338/B-4 Yenimahalle / 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](http://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](http://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 keywords:** 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 keywords 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 keywords following this section. Keywords 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 separate 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

# EMFAMED

biomedikal medikal temizlik gıda turizm  
mobilya inşaat iç ve dış tic. ltd. şti.

**EMFAMED BİOMEDİKAL firması olarak  
her türlü tıbbi cihazlarınıza teknik bakım, onarım, tamirat  
ve kalibrasyon hizmeti sunmaktayız.  
Teknik servisimiz 12 yıllık tecrübesiyle  
24 saat hizmetinizde olup, sektöründe kendini ispatlamış  
nitelikli ve kalifiye personellerden oluşmaktadır.**



**Sağlık 1 Sokak 19/14 Sıhhiye/ANKARA**  
**Tel: 0 312 432 03 62 & Faks: 0 312 432 13 64**  
**GSM: 0 532 615 32 50**  
**www.emfamed.com**



# 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](http://www.ortadoguhastaneleri.com.tr)