

ISSN 0250-5150

# Cukurova Medical Journal

## ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

CİLT/VOLUME 41 | SAYI/NUMBER 1 | 2016



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin Bilimsel Yayın Organıdır ,  
Official Publication of Cukurova University Faculty of Medicine



# Cukurova Medical Journal

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

CİLT/VOLUME 41 | SAYI/NUMBER 1 | 2016

ISSN:0250-5150

## Sahibi/Owner

Dekan (Dean)

Dilek ÖZCENGİZ, MD

## Fakülte Yayın

**Dokümantasyon Kurulu  
(2015-2017)**

**(Board of Publication and  
Documentation)**

Lut Tamam, MD

Ali Deniz, MD

Altan Özcan, MD

Bertan Yılmaz, MD

Serhan Küpeli, MD

Bariş Güzel, MD

**Önceki Editörler  
(Past Editors)**

Filiz Koç, MD (2012-2015)

Semra Paydaş, MD (2000-2012)

Emin Erkoçak, MD

## Editor/Editör

Lut Tamam, MD

## Editör Yardımcıları/Associate Editors

Bertan Yılmaz, MD

Serhan Küpeli, MD

## Yayın Kurulu/Editorial Board (2016)

M. Bertan Yılmaz, MD

Serhan Küpeli, MD

Gonca Karakuş, MD

Özge Metin, MD

Begül Küpeli, MD

Emre Benlidayı, DDS

## Yayın Sekreteri/Editorial Secretary

Tülay Hanoğlu

Mahmut Şimşekçi

**ÜÇ AYDA BİR ÇIKAR / PUBLISHED QUARTERLY**

## YAZIŞMA ADRESİ / CORRESPONDENCE

Ç.Ü.Tıp Fakültesi Yayın ve Dokümantasyon Kurulu Başkanlığı  
"Tıp Fakültesi Dergisi" 01330 Balcalı-ADANA, TURKEY

E-mail: editor.cutf@gmail.com

## WEB ADRESİ / WEB SITE

<http://www.scopemed.org/journal.php?jid=80&plng=Turkish>

Bu dergi Thomson Reuters Master Journal List, Emerging Sources Citation Index, Web of Science, Tübitak Türk Tıp Dizini, Türk Medline, Türkiye Atıf Dizini, Scopemed, Chemical Abstracts, Index Scholar, Google Scholar, Akademik Dizin, Directory of Research Journal Indexing (DRJI)'da yer almaktadır.

*This journal is currently indexed in Thomson Reuters Master Journal List, Emerging Sources Citation Index, Web of Science, Tübitak Türk Tıp Dizini, Türk Medline, Türkiye Atıf Dizini, Scopemed, Chemical Abstracts, Index Scholar, Google Scholar, Akademik Dizin, Directory of Research Journal Indexing (DRJI).*

## BASILDIĞI YER / PRINTED IN

Çukurova Üniversitesi Basımevi – ADANA



# Cukurova Medical Journal

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

## EDİTÖR / EDITOR

Dr. Lut TAMAM

## EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Dr. M. Bertan YILMAZ

Dr. Serhan KÜPELİ

## YAYIN KURULU BAŞKANI / CHAIRMAN of the EDITORIAL BOARD

Dr. Lut TAMAM

## DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdullah Tüli	Gökhan Gürbüz	Neslihan Önelli Mungan
Ahmet Barış Güzel	Gökhan Temiz	Neşe Perdahlı Fiş
Ahmet Rencüzoğulları	Gülşeyhan Sevgin	Neşe Yaralı
Ahmet Turan Eyalice	Gülseren Akyüz	Nihal Demircan
Ali Kemal Topaloğlu	Güven Sadi Sunam	Nooran Al Hamidi Hamidi
Ali Rıza Ertürk	Gülşeyhan Sevgin	Nurten Dikmen
Alper Akinoglu	Gülbin Karakoç	Orhan Kemal Salih
Alper Dilli	Gülseren Ağrıdağ	Ömer Aydın
Alper Nabi Erkan	Hacer Yıldızdaş	Özgür Tap
Alptekin Tosun	Hafize Yalınz	Özgür Sümelioglu
Anil Tombak	Hakan Ceyran	Özgür Tarkan
Aşkın Esen Hastürk	Hakan Demirhindi	Özlem Alkan
Atakan Atalay	Hakan Poyrazoğlu	Özlem Hergüner
Ateş Kara	Halil Kaya	Rengin Güzel
Ayfer Pazarbaşı	Handan Birbiçer	Saime Paydaş
Aysun Beyazıt	Handan Canan	Sait Polat
Ayşe Ayan Balkarlı	Hatice Kurdak	Seden Demirci
Ayşe Öner	Hülya Aslan	Selçuk Sızmaz
Ayşenur Oktay	Hülya Özgür	Selim Büyükkurt
Bambang Setiawan	Hüseyin Karasu	Semra Paydaş
Barbaraos Başeskioglu	Hüseyin Özgür Aytaç	Sevgi Özcan
Bayram Altuntaş	İdil Yenicesu	Sibel Başaran
Bayram Kelle	İlker Murat Arer	Sibel Kibar
Begül Yağcı-Küpelı	İsmail Cem Eray	Soner Koltaş
Behice Kurtaran	Kadir Özdel	Suat Gezer
Bilge Burçak Annagür	Kübilay Dalcı	Süheyla Kömür
Cemal Özçelik-	Leman Sencar	Şafak Uygur
Cengiz Eser	Levent Kayrın	Şebnem Örgüç
Çiğdem Devir	Liu Liu	Tahsin Erman
Dar Latief	M. Şah Topçu	Togay Muderris
Dinçer Rıza Yıldızdaş	Mahmut Demirtaş	Turgay Demir
Ebru Esen	Mahmut Kuntay Kokanalı	Ufuk Özgü Mete
Ebru Yenilmez	Mehmet Ali Deveci	Uğur Çakır
Elçin Yoldaşcan	Mehmet Karakaş	Uğur Gökçen
Elif Betül Türkoğlu	Mehmet Keskin	Umut Özyer
Emek Doğer	Mehmet Oğuzhan Ay	Ülker Koçak
Emin Karaman	Mehmet Özülcü	Ümit Çelik
Emrah Ereren	Mehtap Evran	Ümit Kocaman
Emre Cemal Gökçe	Mesut Mete	Vağish Kumar Laxman
Ercan Sivaslı	Mete Gülmen	Shanbhag
Erdal San	Muhsin Akbaba	Volkan Izol
Eren Eken	Murat Doğan	Yasemin Güneş
Erol Akgul	Murat Öncel	Yavuz Köksal
Ersin Akpınar	Murat Ulukus	Yerik Junusbekov
Ersin Nazlıcan	Mustafa Emre	Yıldırım Bayazıt
Ertan Kara	Mustafa Tekin	Yusuf Alper Kılıç
Fatma Nur Öz	Mustafa Yılmaz	Yusuf Kurtuluş Duransoy
Fatmanur Aybala Koçak	Nafiz Bozdemir	Zafer Asım Kaplancıklı
Ferda Özlü	Nazan Özbarlas	Zafer Pekkolay
Ferdi Tanır	Nebil Yeşiloğlu	Zairin Noor
Fügen Yarkın	Necdet Aytaç	Zeynep Kekeç
	Necmi Çekin	



## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### ARAŞTIRMA/RESEARCH

- 1 Polikistik over sendromlu kadınlarda serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin değerlendirilmesi: prospektif vaka kontrol çalışması** 1  
The evaluation of serum omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective case-control study  
*Murat Levent Dereli, Ulaş Solmaz, Atalay Ekin, Emre Mat, Cenk Gezer, Gökhan Tosun, Ümit Çabuş, Gökben Yüksel, İbrahim Veysel Fenkçi*
- 2 Atriyal fibrilasyonun cerrahi tedavisinde azot bazlı kriyoablasyon güvenli mi? ne kadar etkili?** 8  
Surgical treatment of atrial fibrillation using nitrous oxide-based cryoablation is safe? how much effective?  
*Hasan Uncu, Funda Tor Ocak, Mubittin Zafer Samsa, Tolga Onur Badak, İbrahim Özşöyler*
- 3 Relationship between increased mean platelet volume and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetes mellitus** 13  
Tip 2 Diyabet Mellitusda glikozile hemoglobin (HbA1c) ve artış ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki  
*Fatih Şahpaz, Faruk Kılınç*
- 4 Role of computed tomography severity index as a predictor of outcome in acute pancreatitis** 17  
Akut pankreatit sonucunun tahmininde bilgisayarlı tomografi şiddet indeksinin rolü  
*Asim Rafiq Labarwal, Arshad Rashid, Ajaaz Ahmad Wani, Mohammad Abbass, Showkat Majeed Kakroo, Manzoor Ahmad Chalkoo*
- 5 Neurological assesment of 38 late-diagnosed children with classic phenylketonuria** 21  
Geç tanı konulan 38 klasik fenilketonurili hastanın nörolojik açıdan değerlendirilmesi  
*Zeliha Haytoğlu, Özlem Herguner, Süreyya Soyupak, Ali Kemal Topaloğlu, Bilgin Yüksel, Güler Özer, H. Neslihan Önlenli Mungan*
- 6 Polikistik over sendromunda over volümü ölçümü ve metabolik değerlendirme: kesitsel gözlemsel çalışma** 28  
Metabolic evaluation and measurement of ovarian volume in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional observational study  
*Mehtap Evran, Hüseyin Tuğsan Ballı, Murat Sert, Bekir Tamer Tetiker*
- 7 The comparison of incidence and risk factors of delirium between general and regional anesthesia in elderly patients after lower extremity surgery** 34  
Alt ekstremitte cerrahisi geçiren yaşlı hastalarda genel ve rejyonel anestezi sonrası görülen deliryum sıklığı ve risk faktörlerinin karşılaştırılması  
*İlke Küpeli, Ersel Güleç, Ebru Biricik, Ömer Sunkar Biçer, Yasemin Güneş*
- 8 Maternal serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfatın preeklampsideki rolü** 41  
The role of maternal free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in preeclampsia  
*Çağdaş Çöllüoğlu, Cenk Gezer, Atalay Ekin, Sefa Kurt, Ulaş Solmaz, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Özeren*
- 9 Diagnostic and management difficulties in congenitally long QT syndrome: a single centre experience** 47  
Konjenital uzun QT sendromunda tanısal ve yönetimsel zorluklar: tek merkez deneyim  
*Alev Arslan, Sevcan Erdem, Osman Küçükosmanoğlu, Nazan Özbarlas*
- 10 The role of neopterin in the diagnosis of patients with acute pancreatitis on admission to the emergency department** 51  
Acil servise başvuran akut pankreatit hastalarının tanısında neopterin rolü  
*Keziban Ucar Karabulut, Mehmet Gül, Yıldız Uçar, Sami Erdem*

- 11 **Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in emergency department patients diagnosed with acute pancreatitis** 55  
Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastalarda nötrofil lenfosit oranının tanısal değeri  
*Hasan Kara, Ali Dogru, Selim Değirmenci, Aysegül Bayır, Ahmet Ak, Mehmet Ertuğrul Kafalı, Emet Ebru Nazıık, Osman Doğru*
- 12 **Comparison of life quality scores of ranibizumab-treated patients with age-related macular degeneration** 61  
Ranibizumab uygulanan yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastalarda yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması  
*Saadet Arslan, Merih Soylu, İter Varinli*
- 13 **Evaluation of awake burr hole drainage for chronic subdural hematoma in geriatric patients: a retrospective analysis of 3 years** 69  
Kronik subdural hematomu olan ileri yaş hastalarda uyanık burr hole drenajın değerlendirilmesi: 3 yıllık bir retrospektif analiz  
*Serdal Albayrak, İbrahim Burak Atcı, Necati Üçler, Hakan Yılmaz, Metin Kaplan*
- 14 **Comparison of cellular responses of parental and epirubicin-resistant non-small cell lung cancer cells against stabilized-ag ion solution induced injury** 74  
Stabilize-ag iyon çözeltisinin uyardığı hasara karşı parental ve epirubicin dirençli küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinin hücre sel yanıtının karşılaştırılması  
*Ayşe Erdoğan, Ödül Özkan, Nadir Kiraz, Aysun Özkan*
- 15 **Skin incision lengths in caesarean section** 82  
Sezaryende cilt insizyon uzunlukları  
*Mustafa Ulubay, Mustafa Öztürk, Ulaş Fidan, Uğur Keskin, Fabri Burçin Fratlıgil, Mehmet Ferdi Kancı, Müfit Cemal Yenen*
- 16 **Memenin selim ve habis hastalıklarında serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ile kanser antijeni 15-3 düzeylerinin tanısal ve prognostik değeri** 87  
The diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase associated lipocalin and cancer antigen 15-3 serum levels in benign and malignant breast disease  
*Tunç Eren, Zeynep Anadolulu, Ferman Tefik Özyalvaç, İbrahim Ali Özemer, Banu İşbilen, Hakan Baysal, Orhan Alimoğlu*
- 17 **Kawasaki hastalığı: 21 olgunun değerlendirilmesi** 97  
Kawasaki disease: 21 case review  
*Cem Arat, Yeşim Acar, Yelda Türkmenoğlu, Talip Sayar, Saniye Berna Hamilçukan, Soner Saçak, Ozan Yüksel, Emine Türkkan, Mehmet Bedir Akyol, Vefik Arıca*
- 18 **Molecular genetics of renal cell carcinoma: polybromo 1 and set domain containing 2 genes** 105  
Renal hücreli karsinomun moleküler genetiği: polybromo 1 ve SET domain içeren 2 gen  
*Nadhum J. Ismaiel, Roşhgar A. Khailany, Hazba J. Hidayat*
- 19 **Periton diyalizi hastalarında izoflavonların ateroskleroz üzerine etkileri** 112  
Effect of isoflavones on atherosclerosis in peritoneal dialysis patients  
*Fatih Şahpaç, Ayhan Doğukan, Mustafa Neçati Dağlı*
- 20 **Knowledge, attitudes and behaviors of patients with chronic diseases about smoking and use of Maras powder** 121  
Kronik hastalığı olan hastaların sigara ve Maraş otu kullanımı konusunda bilgi tutum ve davranışları  
*Hamit Sırrı Keten, Mustafa Çelik, Özgür Ersoy, Hüseyin Ücer, Oğuz Işık*
- 21 **Prediction of factors associated with normal coronary angiography among angina like chest pain patients who underwent coronary angiography** 129  
Koroner anjiyografi yapılan anjina benzeri göğüs ağrısı olan hastalarda normal koroner anjiyografi ile ilişkili faktörlerin öngörülmesi  
*Ebru Altıntaş, Fatma Yiğit*

## DERLEME/REVIEW

- 22 **Spondilodiskitlerde radyolojik değerlendirme** 136  
Imaging findings of spondylodiscitis  
*Özlem Alkan, Naime Altınkaya*
- 23 **Gebelikte Zika virus enfeksiyonları: salgınlar ve olgu yönetimi** 143  
Zika virus infections in pregnancy: epidemics and case management  
*Fatih Şabiner, Ali Korhan Sığ, Ümit Savaşçı, Kemal Tekin*

## OLGU/CASE REPORT

- 24 **Neuroborreliosis and autoimmunity, Guillain Barré Syndrome: two case reports** 152  
Nöroborelyoz ve otoimmünite, Guillain Barre Sendromu: iki olgu sunumu  
*Şule Aydın Türkoğlu, Elif Sultan Bolaç, Serpil Yıldız, Abdulkadir Küçükbayrak, Fatma Sırmatel, Nebil Yıldız*
- 25 **Serebral kortikal atrofisi vitamin B12 ile yerine koyma tedavisi sonrası düzelen bir süt çocuğu olgusu** 156  
Disappearance of cerebral cortical atrophy following replacement therapy with vitamin B12 in an infant  
*Ebru Yılmaz Keskin*
- 26 **A rare hematological complication of visceral leishmaniasis: hemophagocytic syndrome** 161  
Visseral leishmaniazis'in nadir bir hematolojik komplikasyonu: hemofagositik sendrom  
*Soner Solmaz, Can Boğa, İlknur Kozanoğlu, Sübeyl Asma, Tuba Turunç, Yusuf Ziya Demiroğlu*
- 27 **Epizyotomi skar endometriozu** 164  
Endometriosis in an episiotomy scar  
*Mine İslimye Taşkın, Emine Öztürk, Ertan Adalı, Engin Uzgören*
- 28 **Unusual cause of acute abdominal pain in a postmenopausal woman: adnexal torsion** 167  
Postmenapozal bir kadında akut abdominal ağrının nadir bir sebebi: adneksiyal torsiyon  
*Alper Biler, İbrahim Yalçın, Ulaş Solmaz, Atalay Ekin, Cenk Gezer*
- 29 **Anesthetic management of a child undergoing bilateral laparoscopic adrenalectomy** 171  
Bilateral laparoskopik adrenalektomi yapılan çocukta anestezi yaklaşımı  
*Mediha Türkkan, Murat Alkan, Dilek Özçengiz*
- 30 **Co-occurrence of gemination and dens invaginatus: a case report** 175  
Dens invaginatus ve geminasyonun bir arada bulunması: bir olgu sunumu  
*Sonika Achalli, Medhini Katpady, Shishir Ram Shetty, Subhas Babu*
- 31 **Yoğun bakımda geniş ilaç direnci bulunan Pseudomonas aeruginosa pnömonisi için kolistin tedavisi: olgu sunumu** 178  
Colistin administration for extensive drug-resistant Pseudomonas aeruginosa pneumonia in intensive care unit: case report  
*Çetin Kılınç, Kemal Türker Ulutaş, Beril Akçimen, Levent Çelik, Nizami Duran*
- 32 **Nasolabial cyst: imaging findings** 183  
Nazolabial kist: görüntüleme bulguları  
*Kenan Varol, Arif Hikmet Catakoglu, Fatma Zeynep Özgen, Çetin Kılınç, Rıdvan Güçkan*
- 33 **Granulocytic sarcoma of the finger: a case report** 187  
Parmakta granülositik sarkom: olgu sunumu  
*Aysin Purbager, Merve Özgen, Hülya Aslan, Sermin Tok, Emrah Kocer*

## EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

- 34 **Bladder herniation into inguinal canal: An important differential diagnosis of inguinal hernia** 191  
İnguinal kanala mesane herniasyonu: inguinal herninin önemli bir ayırıcı tanısı  
*Süleyman Solak, Yahya Ayhan Acar, Emin Uysal*
- 35 **Uncomplicated struma ovarii in an old-aged woman with total uterine prolapse** 193  
Total uterus prolapsusu olan yaşlı kadın hastada komplikasyonsuz struma ovarii  
*Mustafa Ulubay, Fabri Burçin Fıratlıgil, Uğur Keskin, Ulaş Fidan, Mustafa Öztürk, Ali Fuat Çiçek, Müjvit Cemal Yenen*
- 36 **Management of multiple sclerosis attack in a pregnant woman: a case report** 196  
Gebe bir kadında multiple sclerosis atağı yönetimi: olgu sunumu  
*Işıl Güzel, Mehmet Çınar, Rıfat Taner Aksoy, Ali İrfan Güzel*
- 37 **A simplified working classification for the soft tissue swellings of oral cavity** 198  
Oral kavitedeki yumuşak doku şişmelerinin çalışma amaçlı sadeleştirilmiş sınıflandırması  
*Manas Bajpai, Nilesh Pardbe*

<b>Yazarlar Bilgi</b>	<b>A1</b>
<b>Instructions to Authors</b>	<b>A10</b>
<b>Yayın Hakkı Devir Formu</b>	<b>A14</b>
<b>Authors' Copyright Form</b>	<b>A15</b>



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Polikistik over sendromlu kadınlarda serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin değerlendirilmesi: prospektif vaka kontrol çalışması

The evaluation of serum omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective case-control study

Murat Levent Dereli<sup>1</sup>, Ulaş Solmaz<sup>2</sup>, Atalay Ekin<sup>2</sup>, Emre Mat<sup>2</sup>, Cenk Gezer<sup>2</sup>, Gökhan Tosun<sup>2</sup>, Ümit Çabuş<sup>3</sup>, Gökben Yüksel<sup>3</sup>, İbrahim Veysel Fenkçi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tavas Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli

<sup>2</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):1-7.*

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the serum levels of omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Material and Methods:** This prospective case-control study included 31 patients with the diagnosis of PCOS and 33 healthy cases as a control group. Both groups were compared according to demographic characteristics, antropometric measurements, levels of biochemical parameters and serum levels of omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde.

**Results:** When compared with control group, patients in PCOS group were found to have statistically significantly lower age but have higher hirsutism score, fasting glucose level, total testosterone level, free androgen index, LH level and LH/FSH ratio. There was no statistically significant difference among PCOS and control groups in terms of serum omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels.

**Conclusion:** No significant change was shown in the levels of serum omentin, osteoprotegerin and malondialdehyde levels in women with PCOS.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome (PCOS), malondialdehyde, omentin, osteoprotegerin,

### Öz

**Amaç:** Serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin polikistik over sendromu (PKOS) hastalarındaki serum seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif vaka kontrol çalışmasına PKOS tanısı almış 31 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 33 olgu dahil edildi. Her iki grup demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametrelerin seviyeleri ve serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PKOS grubundaki hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük; hirsutizm skoru, açlık glukoz seviyesi) total testosteron seviyesi, serbest androjen indeksi, LH seviyesi ve LH/FSH oranı ise anlamlı derecede daha yüksek bulundu. PKOS ve kontrol grubu arasında serum omentin, osteoprotegerin, ve malondialdehit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit seviyeleri obez olmayan PKOS'lu kadınlarda anlamlı bir değişim göstermemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu (PKOS), omentin, osteoprotegerin, malondialdehit



## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %6-10'unda görülen kronik oligo/anovülasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, dislipidemi, obezite, azalmış fertilité ve morfolojik olarak genişlemiş kistik overler ile karakterize olan heterojenik bir hastalıktır<sup>1</sup>.

PKOS'ta abdominal yağ dokusu, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde yaygın etkileri olan ve adipokin olarak adlandırılan çeşitli hormon ve sitokinler üretir. Bunların insülin direncinin patogenezinde etkin rol aldıkları bilinmektedir<sup>2</sup>. Omentin, subkutanöz ve özellikle visceral yağ dokusunda üretilen bir adipokin olup söz konusu dokularda insülin ile uyarılmış glikoz alımını artırmaktadır<sup>3,4</sup>. Obezitedeki artış ile birlikte dolaşımdaki omentin düzeylerinde bir azalma gözlenmektedir<sup>5</sup>. İlginç bir şekilde PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak düşük serum omentin düzeyleri izlenmiş ve bu durumun hastalığın patogenezinde bir rolü olabileceği düşünülmüştür<sup>5</sup>.

Tümör nekroze edici faktör ailesinin bir üyesi olan glikoprotein yapıdaki osteoprotegerinin anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkileri mevcut olup obezite ve insülin direncinin varlığında dolaşımdaki seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir<sup>6</sup>. PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak gözlenen düşük serum osteoprotegerin seviyelerinin ovarian dokudaki tahribatta etkin rol alabileceği ileri sürülmüştür<sup>7</sup>.

PKOS'lu hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi de antioksidan kapasitesinin azalmış olmasıdır<sup>8</sup>. PKOS'ta gözlenen artmış oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin uzun dönem komplikasyonların gelişimine zemin hazırladığı ileri sürülmektedir<sup>9</sup>. Bununla birlikte, PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış malondialdehit düzeyleri saptanmıştır<sup>10</sup>.

Kadın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen ve sistemik bir hastalık olan PKOS'un patogenezinde rol oynayan etkenlerin belirlenmesi olası tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir. Bundan dolayı, bu çalışmada insülin direnci, obezite ve inflamatuvar süreç ile yakın ilişkisi olduğu bilinen serum omentin,

osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin PKOS'lu hastalarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif vaka kontrol çalışması Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Üreme çağındaki (17-38 yaş), Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan gönüllü kadınlar arasından 31 hasta PKOS grubunu oluşturdu. Diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi ve kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, tetkiklerin yapıldığı dönemde ve son 6 ay içinde oral kontraseptif, anti-androjenler ve infertilite tedavisi gibi seks hormon profilini, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olanlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışmaya alınmadı.

Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, düzenli menstrüel siklusları bulunan (25-34 günlük dönemlerle 2-7 gün süren mens), klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizmi bulunmayan üreme çağındaki (17-38 yaş) sağlıklı 33 gönüllü kadın kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı. Çalışma öncesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındı. (Etik Kurul Karar No: B.30.2.PAÜ.0.20.05.09/137). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu<sup>11</sup>. Tanı, diğer etiolojik nedenler ekarte edildikten sonra, aşağıdaki üç kriterden en az herhangi ikisinin varlığında konuldu.

1. Oligo/anovülasyon
2. Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Oligo-anovülasyon, klinik olarak oligo-amenore (yıldá 6'dan az sayıda menstruasyon veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle menstruasyon olmaması) varlığı ile belirlendi. Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsütizm ve/veya akne varlığı esas alındı. Hastaların hirsütizm skorları, Modifiye Ferriman Gallwey

skorlama sistemi kullanılarak belirlendi<sup>12</sup>. Skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsütizm var olarak kabul edildi. Polikistik over tanısı, bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over hacminin 10cm<sup>3</sup> ün üzerinde olması ile konuldu.

Adrenal veya over kaynaklı androjen salgılayan tümörleri ekarte etmek için dehidroepiandrosteron sülfat ve testosteron düzeyleri incelendi. Testosteron düzeyi > 300 ng/dl, dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi > 800µg/dl olan olgularda ek tetkik yapılması planlandı. Ancak bu düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı. Çalışmaya alınan tüm olguların prolaktin, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve tiroid stimulan hormon düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Çalışmaya dahil olan her kişide sigara kullanımı, birinci ve ikinci derece akrabalarında diyabet ve kardiyovasküler hastalık (tanı konmuş koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü ya da inme) varlığı sorgulandı. Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve vücut ağırlıkları (kg) ölçülerek, kg/m<sup>2</sup> cinsinden VKİ (vücut kitle indeksi) hesaplandı. Bel çevresi, umbilikus hizası esas alınarak; kalça çevresi, büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel / kalça çevresi oranları hesaplandı.

Çalışmada yer alan her bir bireyden erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış mensin 2-5. günlerinde) 12 saat açlık sonrası antekubital venöz kan örnekleri alındı. Örnekler antikoagulan madde içermeyen tüplere aktarıldı. Dört bin rpm devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Epandorf tüpler içinde çalışma zamanına kadar - 20oC'de saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarılıp sonra oda ısısına getirildikten sonra değerlendirildi.

Serum açlık glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve malondialdehit ölçümleri kolorimetrik yöntemle (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japan); insülin, LH, FSH ve total testosteron ölçümleri elektrokemilüminesans yöntemiyle (Roche Cobas E411, Roche-Hitachi Diagnostics, Japan); seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesi kemilüminesans yöntemiyle (Immulite 2000, DPC, Los Angeles, USA) ve omentin ve osteoprotegerin seviyeleri ELISA yöntemiyle (Rayto RT-2100C, China) hesaplanmıştır.

İnsülin direncinin belirlenmesinde, HOMA-IR (Homeostasis model assesment of insülin resistance), açlık plazma glukoz/açlık plazma insülin

oranı kullanıldı. HOMA-IR, [açlık plazma insülin (mIU/L) x açlık plazma glukoz (mmol/L)/22.5] formülü ile hesaplandı. 2.7 üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi. Olguların biyokimyasal hiperandrojenizm açısından değerlendirilmesinde kullanılan serbest androjen indeksi, [Total testosteron (nmol/L) / SHBG (nmol/L) ] x 100 formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama± standart sapma ile belirtildi. Değerlendirilen parametrelerde normal Gaussian dağılım gözlemlendiği için verilerin hesaplanmasında parametrik bir yöntem olan t-test yöntemi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi Pearson's Korelasyon Katsayısı ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı p < 0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen PKOS (n = 31) ve kontrol (n = 33) gruplarının demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir. PKOS grubundaki hastaların yaşı kontrol grubundakiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. (p < 0.001). Modifiye Ferriman Gallwey hirsütizm skorlarına baktığımızda ise PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek skorlar saptandı (p < 0.001). Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça çevresi oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Her iki grubun biyokimyasal parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların açlık glukoz seviyesi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırası ile 86.77± 11.51 mg/dl, 80.83± 9.83 mg/dl; p=0,031). PKOS grubunda açlık insülin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile 11.33± 7.31 µIU/ml, 8.65± 4.66 µIU/ml; p=0.089). PKOS'lu hastalarda ortalama HOMA-IR seviyesi 2.48± 1.7 bulunurken, kontrol grubundaki değeri 1.74± 1.00 idi ve hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.040). İki grup arasında, açlık glukoz/insülin oranı arasında anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05). PKOS ve kontrol grubu arasında total, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid

seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1. PKOS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri**

	PKOS grubu (n=31)	Kontrol grubu (n=33)	P
Yaş (yıl)	20.96 ± 3.34	26.06 ± 5.52	< 0.001
Vücut ağırlığı (kg)	61.19 ± 9.07	64.93 ± 16.12	0.254
Boy (cm)	163.58 ± 5.29	162.33 ± 6.31	0.394
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22.91 ± 3.16	24.63 ± 5.93	0.152
Bel Çevresi (cm)	80.37 ± 14.07	78.03 ± 13.26	0.497
Kalça Çevresi (cm)	99.35 ± 10.11	100.59 ± 12.93	0.644
Bel/Kalça çevresi	0.78 ± 0.07	0.77 ± 0.06	0.455
Hirşütizm Skoru	10.74 ± 5.17	3.90 ± 1.77	< 0.001

Total testosteron seviyesi PKOS grubunda  $0.418 \pm 0.186$  ng/ml, kontrol grubunda  $0.299 \pm 0.15$  ng/ml olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.007$ ). PKOS grubu ile kontrol grubu arasında SHBG düzeyleri açısından anlamlı oranda fark tespit edilmedi (sırasıyla  $43.07 \pm 26.01$  nmol/L ve  $51.95 \pm 22.54$  nmol/L,  $p=0.151$ ). İki grup arasındaki androjen düzeylerinin karşılaştırılması açısından önemli bir parametre olduğu bilinen serbest androjen indeksi, PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek olarak saptandı (sırasıyla  $4.51 \pm 3.69$  ve  $2.25 \pm 1.41$ ,  $p=0.005$ ). PKOS'lu hastalarda LH düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $11.33 \pm 4.82$  mIU/ml ve  $5.12 \pm 1.75$  mIU/ml,  $p < 0.001$ ). LH/FSH oranı ortalamasına bakıldığında PKOS grubunda bu oran  $1.94 \pm 0.71$  iken, kontrol grubunda ise  $0.762 \pm 0.246$  olduğu gözlemlendi ve PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ).

PKOS ve kontrol grubunun serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeyleri Tablo 3'de sunulmuştur. PKOS ve kontrol grubu arasında serum omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

Parametreler arasındaki korelasyon analizine göre, malondialdehit düzeyleri ile yaş ( $r=0.356$ ,  $p=0.004$ ) ve VKİ ( $r=0.327$ ,  $p=0.008$ ) arasında; serbest androjen indeksi ile HOMA-IR ( $r=0.304$ ,  $p=0.015$ ) ve LH/FSH oranı ( $r=0.304$ ,  $p=0.015$ ) arasında;

trigliserid düzeyleri ile yaş ( $r=0.310$   $p=0.013$ ), HOMA-IR ( $r=0.331$   $p=0.08$ ) ve VKİ ( $r=0.597$   $p < 0.001$ ) arasında pozitif ilişki; trigliserid düzeyleri ile HDL düzeyleri ( $r=0.337$   $p=0.007$ ) arasında negatif ilişki saptandı. LH/FSH oranı ile yaş ( $r=0.310$   $p=0.013$ ) arasında negatif, serbest androjen indeksi arasında ise pozitif ( $r=0.325$   $p=0.09$ ) ilişki saptandı

## TARTIŞMA

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulguları ile karşımıza çıkan, insülin direnci ve obezitenin sıklıkla eşlik ettiği, Tip 2 diabetes, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıyan, sık görülen bir endokrin bozukluktur.

PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları olan serbest androjen indeksi, LH/FSH oranı, serum LH düzeyi ve total testosteron düzeyleri genellikle yüksek olarak izlenir. Yine PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin klinik yansıması olan hirşütizm sık olarak görülmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunan modifiye Ferriman Gallwey hirşütizm skoru, LH/FSH oranı, serbest androjen indeksi değerleri ve serum total testosteron düzeyleri ile mevcut literatür bilgileri desteklenmektedir. Ayrıca bu veriler bize araştırmamızdaki PKOS ile sağlıklı kontrol grubu ayrımının doğru yapıldığını göstermektedir.

**Tablo 2. PKOS ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametre ölçümlerinin karşılaştırılması**

Parametreler	PKOS grubu (n=31)	Kontrol grubu (n=33)	P
Glukoz (mg/dL)	86.77 ± 11.51	80.83 ± 9.83	0.031
İnsülin (mIU/ml)	11.33 ± 7.31	8.65 ± 4.66	0.089
HOMA-IR	2.48 ± 1.7	1.74 ± 1.00	0.040
Glukoz/İnsülin	9.92 ± 5.39	1.55 ± 8.09	0.130
Total kolesterol (mg/dL)	164.87 ± 30.92	157.57 ± 35.55	0.383
HDL kolesterol (mg/dL)	57.13 ± 15.07	57.95 ± 14.15	0.824
LDL kolesterol (mg/dL)	92.83 ± 28.41	86.33 ± 18.26	0.285
Trigliserid (mg/dL)	80.51 ± 38.16	82.47 ± 46.73	0.855
Total testosteron (ng/ml)	0.418 ± 0.186	0.299 ± 0.15	0.007
SHBG (nmol/L)	43.07 ± 26.01	51.95 ± 22.54	0.151
Serbest androjen indeksi	4.51 ± 3.69	2.25 ± 1.41	0.005
FSH (mIU/mL)	5.86 ± 1.47	6.89 ± 2.08	0.027
LH (mIU/mL)	11.33 ± 4.82	5.12 ± 1.75	< 0.001
LH/FSH	1.94 ± 0.71	0.762 ± 0.246	< 0.001

Veriler ortalama± standart sapma olarak sunulmuştur; FSH, folikül stimulan hormon; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; LH, luteinizan hormon; PKOS, polikistik over sendromu; SHBG, seks hormon bağlayıcı globulin

**Tablo 3. PKOS ve kontrol gruplarının omentin, osteoprotegerin ve malondialdehit düzeylerinin karşılaştırılması**

Parametreler	PKOS grubu (n=31)	Kontrol grubu (n=33)	P
Omentin (ng/mL)	219.79 ± 121.38	278.94 ± 215.79	0.179
Osteoprotegerin (pg/mL)	439.61 ± 242.74	557.71 ± 431.27	0.180
Malondialdehit (nmol/mL)	1.75 ± 1.17	2.43 ± 2.14	0.119

veriler ortalama± standart sapma olarak sunulmuştur; pkos, polikistik over sendromu

PKOS'lu kadınlarda insülin direnç ve seviyelerinin kendi yaş ve ağırlığındaki normal kadınlara göre daha fazla oldukları gösterilmiştir. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda PKOS'lu grupta açlık kan şekeri, HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Ayrıca, PKOS ile kontrol grubu arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmuş olsa da her iki grubun üreme çağı sınırlarındaki bir döneme ait yaş ortalaması göstermesi nedeniyle yaş farkının sonuçlarımıza önemli bir etkisinin olmadığı görüşündeyiz.

Hücreler metabolik sürecin bir parçası olarak devamlı serbest radikal ve reaktif oksijen ürünleri oluştururlar. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri kompleks bir antioksidan sistem tarafından nötralize edilirler. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri veya serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizliktir ve bu dengesizlik önemli hücre kompartmanlarında geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Bazı çalışmalarda, PKOS'lu

hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi olarak oksidatif strese artış ve antioksidan kapasitesinde azalma gözlenmiştir<sup>8</sup>. Buna ek olarak, PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak artmış malondialdehit düzeyleri saptanmıştır<sup>10</sup>. Çalışmamızda malondialdehit düzeylerinin VKİ ve yaş ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu saptadık. Fakat önceki literatür bilgilerinin aksine PKOS'lu hastaların malondialdehit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrollere göre daha düşük saptandı. Bu sonucun çalışmamızda yer alan kontrol grubundaki olguların VKİ'lerinin PKOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına yani hasta ve kontrol grubunun VKİ açısından eşleştirilmemiş olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Adipokinlerin insülin direncinin patogeneğinde etkin rol oynadıkları bilinmektedir. Bu grupta yer alan omentin, PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak düşük düzeylerde saptanmıştır<sup>5</sup>. Bizim

çalışmamızda da PKOS'lu hastaların omentin düzeyleri kontrollere göre daha düşük düzeyde saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Obezite ve insülin direncinin incelendiği çalışmalarda tümör nekroze edici faktör ailesinin bir üyesi olan glikoprotein yapıdaki osteoprotegerinin, dolaşımdaki seviyelerinde bir azalma olduğu belirtilmiştir<sup>6</sup>. PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizme bağlı olarak serum osteoprotegerin konsantrasyonlarının azaldığı bilinmektedir<sup>13</sup>. Benzer şekilde, insan damar düz kas ve endotel hücrelerinde ve aterosklerotik lezyonlarda osteoprotegerin ekspresyonu gösterilmiştir<sup>14</sup>. Buna karşın, osteoprotegerinin damarsal yapılardaki işlevsel rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Yakın tarihli çalışmalar osteoprotegerinin endotelial inflamasyonu indüklediğini, endotelial ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyardığını ve aterogenezi tetiklediğini göstermektedir<sup>15,16</sup>.

PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak gözlenen düşük serum osteoprotegerin seviyelerinin PKOS'ta özel olarak izlenen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin gelişiminde ve ovarian dokudaki tahribata etkin rol alabileceği ileri sürülmüştür<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastaların osteoprotegerin düzeyleri kontrollere göre düşük düzeyde saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

PKOS'lu grupta osteoprotegerin ve omentin seviyelerinin daha az izlenmesinin muhtemel nedeni bu hastalardaki yüksek insülin direnci olabilir. Ancak, omentin ve osteoprotegerin ile diğer parametreler arasında korelasyon izlenmemiştir. Ayrıca çalışma grubunun VKİ değeri her ne kadar anlamlı olmasa da kontrol grubundan daha düşük olarak saptanmıştır. Bu veriler bize yine olgu sayısının az olmasının ve VKİ indeksi açısından bir eşleştirme yapılmamasının bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda genel literatür bilgisinden farklı olarak serum malondialdehit, omentin ve osteoprotegerin seviyeleri obez olmayan PKOS'lu kadınlarda anlamlı bir değişim göstermemiştir. Ayrıca omentin ve osteoprotegerin düzeylerinin artmış insülin direnci ve hiperandrojenizm bulguları ile bir ilişkisi de saptanamamıştır. Hasta sayısının az olmasının ve olguların VKİ açısından eşleştirilememesinin bu sonuçlar üzerinde bir etkisinin olabileceği

düşünülmektedir. Bu nedenle daha uzun süreli ve fazla sayıda popülasyonu içeren başka klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2434-8.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-6.
3. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1732:96-102.
4. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;56:1655-61.
5. Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung K. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:789-96.
6. Ugur-Altun B, Altun A, Gerenli M, Tugrul A. The relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and serum osteoprotegerin levels in obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68:217-22.
7. Pepene CE, Ilie IR, Marian I, Duncea I. Circulating osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kB ligand in polycystic ovary syndrome: relationships to insulin resistance and endothelial dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:61-8.
8. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril.* 2003;80:123-7.
9. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335:30-41.
10. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem.* 2001;34:407-13.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
12. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16:51-64.
13. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Martínez-García MA, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, San

- Millán JL. Serum osteoprotegerin concentrations are decreased in women with the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:225-32.
14. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W, Osdoby P. Receptor activator of NF-kappa B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *J Biol Chem.* 2001;276:20659-72.
  15. Zauli G, Corallini F, Bossi F, Fischetti F, Durigutto P, Celeghini C et al. Osteoprotegerin increases leukocyte adhesion to endothelial cells both in vitro and in vivo. *Blood* 2007; 110: 536–43.
  16. Candido R, Toffoli B, Corallini F, Bernardi S, Zella D, Voltan R et al. Human full-length osteoprotegerin induces the proliferation of rodent vascular smooth muscle cells both in vitro and in vivo. *J Vasc Res.* 2010;47:252–61



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Atriyal fibrilasyonun cerrahi tedavisinde azot bazlı kriyoablasyonun güvenirliliği ve etkililiği

Safety and effectiveness of surgical treatment of atrial fibrillation using nitrous oxide-based cryoablation

Hasan Uncu<sup>1</sup>, Funda Tor Ocak<sup>1</sup>, Muhittin Zafer Samsa<sup>1</sup>, Tolga Onur Badak<sup>1</sup>, İbrahim Özsöyler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):8-12.*

### Abstract

**Purpose:** Chronic Atrial Fibrillation (AF) is the most prevalent arrhythmia in patients undergoing cardiac surgery. In this study we aim to share our cryoablation experiences.

**Material and Methods:** We performed 25 cryoablations during cardiac surgery in Adana Numune Education and Research Hospital between September 2013 and July 2014. Patients evaluated retrospectively. The operations were performed with the use of cardiopulmonary bypass (CPB) and cold blood cardioplegia.

**Results:** Fourteen mitral valve replacement, 7 aortic valve replacement and mitral valve replacement, 1 aortic valve replacement and tricuspid repair, 2 coronary artery bypass grafting, 1 coronary artery bypass grafting and aortic valve repair were applied. A -50(-90) degrees of cryoprobe temperature was applied about 120 seconds. No complications developed in any of the patients. Postoperative first day, first week, third month and after one year electrocardiography (ECG) of the patients has been evaluated. The correlation between preoperative left atrial diameter (M mode echocardiography) and postoperative first year atrial fibrillation has been investigated with correlation analysis. After one year controls showed that 17 of 25 patients restored sinus rhythm and 8 of 25 patients has still atrial fibrillation rhythm.

**Conclusion:** Cryoablation using nitrous oxide based device for the treatment of atrial fibrillation has been applied recently and we consider that it is safe and effective.

**Key words:** cryoablation, arrhythmia, sinus

## GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın görülen aritmidir<sup>1</sup>. İnsidansı yaşla birlikte artmaktadır<sup>2</sup>. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yıllık

### Öz

**Amaç:** Kronik atriyal fibrilasyon popülasyonda olduğu kadar açık kalp cerrahisinde de sık görülen bir aritmidir. Bu çalışmamızda atriyal fibrilasyonun cerrahi tedavisinde uygulanan azot bazlı kriyoablasyonun güvenirliliğini ve etkinliğini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Eylül 2013-Temmuz 2014 yılları arasında 25 hastaya kriyoablasyon uygulandı. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara operasyonlar kardiyopulmoner bypass altında ve kan kardiyopleji kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Ondört hastaya mitral kapak replasmanı, 7 hastaya aort ve mitral kapak replasmanı, 1 hastaya aort kapak replasmanı ve triküspid kapak tamiri, 2 hastaya koroner arter bypass greftleme, 1 hastaya koroner arter bypass greftleme ve aort kapak replasmanı yapıldı. Kriyoablasyon probu -50(-90) dereceye kadar soğutulup yaklaşık 120 saniye uygulanarak kriyoablasyon işlemi tamamlandı. Hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi. Operasyona alınan hastaların postoperatif 1.gün, 1. hafta, 3.ay ve 1 yıl sonraki elektrokardiyogramları incelendi.1 yıl sonra 17 hastada sinüs ritmi, 8 hastada atriyal fibrilasyonun devam ettiği görüldü. Preoperatif sol atriyal çap (m mod ekokardiyografi) ile postoperatif 1.yılda sinüs ritmine dönüş arasında korelasyon analizi yapıldı. Sol atriyal çap azaldıkça, atriyal fibrilasyonda da azalma görüldü.

**Tartışma:** Azot bazlı kriyoablasyon tedavisi yeni bir uygulama olmakla beraber, güvenilir ve etkin olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** kriyoablasyon, aritmi, sinus

sistemik ve tromboemboli riski %5-8 artmıştır<sup>3</sup>. Kalp cerrahisinde de atriyal fibrilasyon en sık görülen aritmi olup, mitral kapak replasmanı adaylarında %40'a varan oranlar bildirilmektedir. Cerrahi sırasında yapılan atriyal fibrilasyon (AF)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Funda Tor Ocak, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Adana, Turkey. E-mail: funda\_tor@yahoo.com  
Geliş tarihi/Received: 01.06.2015 Kabul tarihi/Accepted: 16.07.2015

tedavilerinin sonuçlara olumlu katkısı uzun yıllardır iyi bilinmektedir. Bu konuda yapılan güncel çalışmalarda orta ve uzun dönemdeki sinüs ritminin sürdürülmesinin yaşam kalitesine katkısı ve olumlu prognostik etkilerini de ortaya koymuştur<sup>4,5</sup>.

Klasik Maze Prosedürü uzun yıllar boyunca başka nedenlerle kardiyak cerrahi yapılacak olan hastalarda AF tedavisinde temel yaklaşım olarak benimsenmiştir. 1987'de uzun dönem takiplerde %75-80 sinüs restorasyon oranları ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>6</sup>. Maze Prosedürünün uzun dönem başarılı sonuçlarına rağmen insizyon ve sütür tekniklerindeki zorluklar nedeniyle rutin kullanımında kısıtlılıklar olmaktadır. 90'lı yılların sonu değişik enerji kaynaklarının kullanıma girmesiyle Prosedür Cox-Maze IV'e modifiye edilmiştir. Azot kullanarak yapılan kriyoablasyon uygulaması güvenli ve diğer uygulamalarla yarışacak oranda başarılıdır<sup>7</sup>.

Biyomedikal mühendisliğinde gelişmeler ışığında kullanımı basit ve sonuçları da yüz güldürücü olan cihazlar kullanıma girmiştir<sup>8</sup>. Bu yolla daha fazla merkezde tüm komorbid faktörlere rağmen güvenli ve hızlı bir metod olması dolayısıyla daha yaşlı hastalarda da uygulanabilir olmuştur. Güncel kılavuzlarda açık kalp cerrahisi uygulanacak tüm semptomatik hastalarda ve kabul edilebilir cerrahi riski olan tüm asemptomatik hastalarda cerrahi ablasyonun yapılması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>9</sup>. Çalışmamızda atriyal fibrilasyonun cerrahi tedavisinde uygulanan azot bazlı kriyoablasyonun güvenilirliğini ve etkinliğini araştırdık.

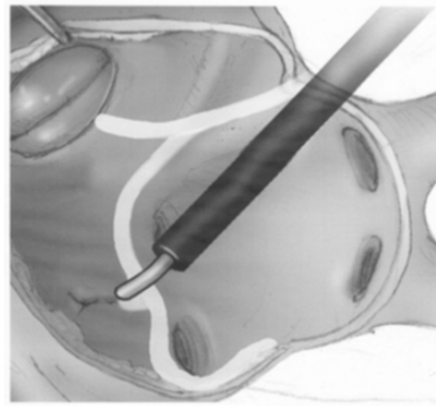
## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Eylül 2013 ve Eylül 2014 yılları arasında açık kalp cerrahisi ile birlikte kriyoablasyon uygulaması yapılan 25 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların 13' ü kadın, 12' si erkek olup yaş ortalamaları 51,3 idi. 14 hastaya mitral kapak replasmanı, 7 hastaya aort ve mitral kapak replasmanı, 1 hastaya aort kapak replasmanı ve triküspid kapak tamiri, 2 hastaya koroner arter baypas greftleme, 1 hastaya koroner arter baypas greftleme ve aort kapak replasmanı yapıldı.

Tüm hastalarda median sternotomiye takiben bikaval kanülasyon yapıldı ve kardiyopulmoner baypas (KPB)'a girildi. Tüm hastalarda sol atrium longitudinal insizyonla açıldı ve lineer kriyoablasyon probu (cryoICE@BOX Cryo-ablation) kriyoablasyon yapıldı. Sol atrium ablasyonunda,

pulmoner ven izolasyonu için kutu izolasyonu (pulmoner venleri ayıracak şekilde bir ya da iki kez prob uygulandı), pulmoner izolasyon çizgisinden sol atrial apendikse (lineer bir çizgi oluşturacak şekilde bir kez prob uygulandı), pulmoner izolasyon çizgisinden mitral kapak anulusuna (lineer bir çizgi oluşturacak şekilde bir kez prob uygulandı) olmak suretiyle Maze IV lezyonları oluşturuldu (Resim 1).

Azotla (N<sub>2</sub>O) soğutulan 10 cm uzunluğunda, düzgün yüzeyli, flexible cryoICE@BOX ATRICURE kriyoablasyon probu kullanıldı. Kriyoablasyon probu -50(-90) °C dereceye kadar soğutuldu ve yaklaşık 120 saniye uygulanarak kriyoablasyon yapıldı. KPB çıkışında amiodoron yükleme infüzyon (5 mg/kg/saat), yoğun bakımda ise amiodoron idame infüzyon (5 mikrogram/kg/dakika) tedavisi uygulandı. Taburcu olurken ortalama 1. haftada hastalara 60 gün 400 mg/gün amiodoron tablet tedavisi verildi. Hastaların postoperatif 1. saat, 1.gün, 1.hafta, 3.ay ve 1 yıl sonraki elektrokardiyografileri değerlendirildi. Kapak değişimi yapılan hastalara oral antikoagülan, koroner arter baypas greftleme operasyonu olanlara da uygun medikal tedavi başlandı.



Resim 1. Kriyoablasyon uygulaması

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre atrial fibrilasyon gelişme oranı için t testi ve ki-kare testleri yapıldı. Kardiyak patolojileri ve AF arasındaki bağlantı için de ki-kare testleri yapıldı. Preoperatif sol atriyal çap ile



postoperatif 1.yıldaki atriyal fibrilasyon arasında pozitif korelasyon testi yapıldı.

## BULGULAR

Yaş, cinsiyet ve kardiyak patoloji ile atriyal fibrilasyon gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı

değil idi. Hastaların hiçbirinde işlem sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişmedi ve pacemaker ihtiyacı olmadı. Hastaların postoperatif 1.saattaki EKG'leri kadın hastaların 12 'sinde (%92.3), erkek hastaların ise 10'unda (%83) sinüs ritminde idi (Tablo 1).

**Tablo 1. Postoperatif 1. saattaki bulgular**

Ritm	Cins		Toplam
	Kadın	Erkek	
Sinüs	12(%92.3)	10(%83)	22
Aritmi	1(%7.7)	2(%17)	3
Toplam	13(%100)	12(%100)	25

Postoperatif 1. haftada taburcu olmadan önce bakılan EKG'lerinde kadın hastaların 10'unda (%76.9), erkek hastaların ise 9'unda (%75) sinüs ritminde olduğu görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2. Postoperatif 1. haftadaki bulgular**

Ritm	Cins		Toplam
	Kadın	Erkek	
Sinüs	10(%76.9)	9(%75)	19
Aritmi	3(%23.1)	3(%25)	6
Toplam	13(%100)	12(%100)	25

Postoperatif 3.ay ve 1 yıl sonraki kontrollerde EKG'leri incelendiğinde kadın hastaların 9'unda (%69.2), erkek hastaların ise 8'inde (% 66.6) sinüs ritminde olduğu ve her hangi bir komplikasyonun olmadığı görüldü (Tablo 3).

**Tablo 3. Postoperatif 3.ay ve 1.yılda elde edilen bulgular**

Ritm	Cins		Toplam
	Kadın	Erkek	
Sinüs	9(%69.2)	8(%66.6)	17
Aritmi	4(%30.8)	4(%33.4)	8
Toplam	13(%100)	12(%100)	25

Tüm hastaların sinüs ritmine dönüş oranlarına bakıldığında 1.saatte %87, 1.haftada %76.3.ay ve 1 yıl sonra %68 oranında sinüs ritminde olduğu görülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 4: Tüm hastaların sinüs ritmine dönüş oranları**

Ritm	1.saat	1.hafta	3.ay-1 yıl
Sinüs	% 87	% 76	% 68

Preoperatif sol atriyal çap ile postoperatif 1.yılda sinüs ritmine dönüş arasında pozitif korelasyon testi yapıldığında sol atriyal çapı ortalama 4.8 cm ve altında olan hastalarda atriyal fibrilasyonun azaldığı saptandı (r:0.52) (Tablo 5).

**Tablo 5: Preoperatif sol atriyal çap ile postoperatif 1.yıl atriyal fibrilasyon oranları**

Ritm	N(hasta sayısı)	SAC(ort)	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Sinüs	17	4.876	.7267	4.700	4.0	6.6
AF	8	5.463	.5069	5.550	4.8	6.3
Total	25	5.064	.7106	4.900	4.0	6.6

SAC: Sol atrial çap, AF:Atrial fibrilasyon, Std:Standart, r: 0.52

## TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyonun patogenezinin daha iyi anlaşılmasından ve yeni ablatif tekniklerin ortaya çıkmasından dolayı açık kalp cerrahisine alınan ve AF'si olan hastalarda cerrahi tedavi stratejileri yenilenmiştir. Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner baypastan (KPB) ayrılmayan hastalarda AF'nin sinüs ritmine döndürülmesi prognosta önemli rol oynamaktadır. Çeşitli kardiyak patolojiler nedeniyle operasyona aldığımız ve AF'si olan hastalara azot bazlı kriyoablasyon uygulamasını takiben postoperatif 1. saatte %90'lara yakın oranda sinüs ritmi elde edilmiştir. Bunun, hastaların KPB'dan ayrılmasında ve mortalitenin azalmasında önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Uzun dönemde elde edilen başarının ise hastanın morbidite ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi olmaktadır. Bu çalışmada 1 yıl sonra yapılan elektrokardiyografik incelemede ortalama %68'lere ulaşan oranda sinüs ritmi elde edilmiştir. Birçok çalışmada çeşitli enerji kaynaklarıyla yapılan çalışmalarda %60-%90 oranlarında başarı elde edilmiştir<sup>10</sup>. Atriyal fibrilasyon ve sol atriyal çap ile ilgili yapılan çalışmalarda; nonvalvuler AF'si olan hastalarda sol atriyal çap 47 mm ölçülmüştür<sup>11</sup>. Radyofrekans ablasyonla ilgili yapılan bazı araştırmalarda, sol atriyal büyüklüğün başarıyı etkilediği bildirilmesine rağmen, diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır<sup>12</sup>. Çapı 5 cm'nin altında olan hastalarda sinüs ritmine dönüş, 5 cm'nin üzerinde olan hastalara göre yüksek bulunmuş ancak; hasta sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da kriyoablasyon uygulanan, preoperatif sol atriyal çap 48 mm ve altındaki hastalarda postoperatif 1.yılda yapılan kontrollerde sinüs ritmi anlamlı olarak pozitif bulunmuştur.

Literatürde radyofrekans ve mikrodalga gibi hipertermik enerji kaynaklarıyla yapılan ablasyonun yanı sıra, argon bazlı kriyoablasyon uygulamasını içeren çalışmalar da bulunmaktadır<sup>10</sup>. Azot, argondan daha fazla ısı absorpsiyonu özelliğine sahiptir. Argon bazlı kriyoablasyon -160° C'ye soğutulurken, azot bazlı kriyoablasyon -120 ° C'ye soğutulmaktadır. Ablasyonun süresi 16,8 dakika olarak ölçülmüş olup, azot bazlı kriyoablasyonda süremiz ortalama olarak 12 dakika ölçülmüştür<sup>13</sup>.

Çalışmalar göstermiştir ki; son zamanlarda atriyal fibrilasyonun tedavisinde kriyoablasyon tercih edilen bir tedavi yöntemi olmuştur. Kriyoablasyon

hipertermik ablasyona göre birçok avantajları bulunmaktadır. Kriyoablasyonda sirküler bir alanda lezyon oluşturulur ve bunun daha az rekürrense yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca hipertermik ablasyon bazen pulmoner ven stenozuna sebep olabilirken, kriyoablasyonda böyle bir komplikasyon görülmemiştir<sup>14</sup>. Bizim serimizde de 22 hastadan 5'inde postoperatif 1.yılda rekürrens saptanmış olup, pulmoner ven stenozuna rastlanmamıştır.

Radyofrekans ile ablasyon sonrası çizgisel lezyonların oluşturduğu boşluklar nedeniyle sol atriyum taşikardisi gelişmesinin görece yaygın olduğu bildirilmiştir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda işlem sonrası izlemde atriyum taşikardisi postoperatif 1.saatte % 12 oranlarında saptandı. Bunun büyük olasılıkla kriyoablasyonun pulmoner vene daha yakın ve dairesel lezyon oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda hasta sayısı bakımından az olmakla birlikte; AF'nin cerrahi tedavisinde azot bazlı kriyoablasyonun güvenilir bir tedavi olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;84:131-8.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2-9.
3. Doty DB. Surgical treatment of atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2004;13:280-7.
4. Forlani S, De Paulis R, Guerrieri Wolf L, Greco R, Polisca P, Moscarelli M et al. Conversion to sinus rhythm by ablation improves quality of life in patients submitted to mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:863-7.
5. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: Is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg.* 2007;84:434-42.
6. Isobe F, Kumano H, Ishikawa T, Sasaki Y, Kinugasa S, Nagamachi K et al. A new procedure for chronic atrial fibrillation: bilateral appendage-preserving maze procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1473-8.
7. Kim JS, Lee JH, Chang HW, Kim KH. Surgical outcomes of Cox-maze IV using bipolar irrigated radio-frequency ablation and cryotherapy in valvular heart disease Korean J Thorac Cardiovasc. *Surgery.* 2011;144:18-24.
8. Sie HT, Beukema WP, Elvan A, Ramdat Misier AR. New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2003;58:501-9.

9. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. European Heart Rhythm Association (EHRA); European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); Society of Thoracic Surgeons (STS), Heart Rhythm. 2007;4:816–61.
10. Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, Freeman S, Anderson JT, Argenziano M, Smith CR, Oz MC. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. Ann Thorac Surg. 2001;71:1939-44.
11. Dittrich HC1, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgoitia M et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am Heart J. 1999;137:494-9.
12. Chen MC, Chang JP, Guo GB, Chang HW. Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:867-74.
13. Doll N, Kiaii BB, Fabricius AM, Bucerius J, Kornherr P, Krakor R et al. Intraoperative left atrial ablation using a new argon cryocatheter: early clinical experience. Ann Thorac Surg. 2002;76:1711-5.
14. Aliyev F, Türkoğlu C. Radyofrekans ablasyon işlem sonrası tekrarlayan atriyoventriküler nodal re-entran taşikardinin başarılı peruktan kriyoablasyonu. Türk Kardiyol Dern Arş. 2008;36:407-11.
15. Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haïssaguerre M et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18:560-80.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Relationship between increased mean platelet volume and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetes mellitus

Tip 2 Diyabet Mellitusda glikozile hemoglobin (HbA1c) ve artış ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki

Fatih Şahbaz<sup>1</sup>, Faruk Kılınç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dumlupınar University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kütahya, Turkey

<sup>2</sup>Dicle University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Diyarbakır, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):13-16*

### Abstract

**Purpose:** The purpose of the study was to research relationship between mean platelet volume elevation and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) in Type 2 diabetes mellitus (DM).

**Material and Methods:** The study carried out in 70 patients with type 2 DM and 50 non-diabetic subjects. Diabetic patients were divided into two groups according to their HbA1c levels: DM group1 consisted of patients with HbA1c levels <7% and DM group 2 consisted of patients with HbA1c levels ≥7%.

**Results:** The mean HbA1c levels were as 5.5±0.8, 6.7±0.2 and 9.7±1.9 in the non-diabetic, DM Group 1 and DM Group 2, respectively. MPV was significantly higher in DM Group2 as compared to both non-diabetics and DM Group 1. MPV had a high positive Correlation with HbA1c. MPV was significantly higher in DM Group 2 as compared to both non-diabetics and DM Group 1. MPV had a high positive correlation with HbA1c. It is found that MPV was increased in type 2 DM.

**Conclusion:** This study showed that in diabetes mellitus, MPV is increased and it is indicative of worsening glycemic control. The increased platelet size may be one of the factors in the increased risk of atherosclerosis associated with DM and associated micro and macro vascular complications.

**Key words:** Mean platelet volume, Hemoglobin A1c, diabetes mellitus

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı tip 2 diabetes mellitus'da (DM) ortalama trombosit hacmi (MPV) yüksekliği ve glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya tip 2 DM'li 70 hasta ve 50 non-diyabetik birey alındı. Diyabetik hastalar HbA1c seviyelerine göre iki gruba ayrıldı. DM grup1'e HbA1c < %7 olan hastalar alındı. DM grup 2'ye HbA1c ≥ %7 düzeyleri olan hastalar alınmıştır.

**Bulgular:** Ortalama HbA1c düzeyleri; non-diyabetik grupta 5.5 ± 0.8, DM grup 1'de 6.7 ± 0.2 ve DM grup 2'de 9.7 ± 1.9 olarak saptandı. MPV, hem DM grup ve hem de non-diyabetik bireylerle karşılaştırıldığında DM grup 2'de anlamlı derecede idi. MPV ile HbA1c arasında yüksek pozitif korelasyon vardı MPV, DM grup 2'de non-diyabetik grup ve DM grup 1 ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu. MPV' nin tip 2 DM artmış olduğu görülmüştür. Bu çalışma, DM'da artan MPV'nin kötü glikemik kontrole ilişkili olduğunu göstermektedir.

**Tartışma:** Artmış trombosit boyutu DM ile ilişkili aterosklerozun risk faktörlerinden biri olabilir. Bu mikro ve makro vasküler komplikasyonlarla ilişkili bulunabilir. MPV'nin birinci basamak sağlık hizmetlerinde DM'nin progresinin izlenmesinde ve vasküler hasarın önlenmesinde basit ve düşük maliyetli bir test olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Ortalama trombosit hacmi, Hemoglobin A1c, Diabetes mellitus.

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a great health problem in the world<sup>1,2</sup>. There were 382 million people suffering from diabetes worldwide in 2014. The growing platelet activity is emphasized to play a role in the development of vascular complications of this metabolic disease<sup>3</sup>.

Increase in MPV has been documented in patients with metabolic syndrome, stroke and DM. Diabetic patients have an increased risk of developing micro and macro vascular complications, and platelets may be involved as a causative agent with respect to altered platelet morphology and function. The large platelets contain more dense granules, are more potent than the smaller platelets, and are hence more thrombogenic. Both the size and number of granules in platelets in circulation are under independent hormonal control and don't change during the life span of the platelet. MPV, a determinant of platelet function, is a newly emerging risk factor for atherothrombosis<sup>2</sup>. Many studies have shown that increased MPV is one of the risk factors for myocardial infarction, cerebral ischemia and transient ischemic attacks. Platelet volume, a marker of the platelet function and activation, is measured as MPV by hematology analyzers. Cardiovascular complications are associated with HbA1c and MPV in patients with type 2 DM. The purpose of the study was to research relationship between MPV elevation and HbA1c in Type 2 DM.

## MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study conducted over a period of one year (from January 2014 to January 2015). The study carried out in 70 patients with type 2 DM and 50 non-diabetic subjects. Diagnosis of DM was established using the ADA 2003 criteria of fasting blood glucose (FBG) of  $\geq 126$  mg/dL on two occasions. There was no significant difference among the subgroups for demographic characteristics of study participants, including age, body mass index (BMI) and diabetes duration. Male patients with hemoglobin below 13 gm% and female patients below 12 gm% were excluded from the study because nutritional anemias can be a cause for reactive thrombocytosis and so, increased MPV. Nondiabetic subjects with coronary artery disease and diabetics on antiplatelet drugs such as aspirin and clopidogrel were also excluded. Subjects with any diagnosed malignancy were also excluded.

Diabetic patients were divided into two groups according to their HbA1c levels: DM group 1 consisted of patients with HbA1c levels  $<7\%$  and DM group 2 consisted of patients with HbA1c levels  $\geq 7\%$ .

Statistical evaluation was performed by statistical package for the social sciences (SPSS) version 14 (Chicago, IL) for Windows statistics program using Student's independent sample two-tailed t-test and Pearson correlation test ( $r$  value as the coefficient). Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. A P value  $<0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

There were 36 male diabetics and 34 female diabetics in the study (70 in total). There were 26 nondiabetic males and 24 nondiabetic females in the study (50 in total). The mean age of the diabetic population was  $54 \pm 12.14$  years, whereas that of nondiabetic population was  $52.6 \pm 11.2$  years. The mean duration of diabetes was  $6.3 \pm 5.98$  years. The mean BMI in the diabetic group was  $26 \pm 4.08$  kg/m<sup>2</sup>. Nondiabetic group was  $23.95 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup>. The mean HbA1c levels were as  $5.5 \pm 0.8$ ,  $6.7 \pm 0.2$  and  $9.7 \pm 1.9$  in the non-diabetic, DM Group 1 and DM Group 2, respectively.

MPV was significantly higher ( $8.2 \pm 1.4$  fl) in DM Group 2 as compared to both non-diabetics ( $6.9 \pm 1.6$  fl;  $p < 0.001$ ) and DM Group 1 ( $7.7 \pm 0.9$  fl;  $p = 0.039$ ). MPV had a high positive Pearson Correlation with HbA1c ( $r = 0.393$ ;  $p < 0.001$ ). MPV was significantly higher in DM Group 2 as compared to both non-diabetics and DM Group 1. MPV had a high positive correlation with HbA1c. It is found that MPV was increased in type 2 DM.

## DISCUSSION

DM is a complex syndrome characterized by chronic hyperglycemia responsible for complications affecting the kidneys, peripheral nerves, eyes, macro and micro vascular systems. Diabetes affects more than 300 million patients in the world with significant morbidity and mortality worldwide<sup>4</sup>. It was detected that prevalence of diabetes in Turkish population was reached to 13.7% according to TURDEP II study<sup>5</sup>.

The prevalence of diabetic micro and macro vascular complications is higher in people with poor

glycemic control, longer duration of DM, associated hypertension<sup>6</sup>. A large proportion of patients with Type 2 DM suffer from preventable vascular complications. There is a need to develop risk factor modification interventions to reduce the impact of long-term complications<sup>5</sup>. This leads to increased morbidities in DM. The increased platelet size may be one factor in the increased risk of atherosclerosis associated with diabetes mellitus and associated vascular complications. Hence, MPV could be a helpful prognostic biomarker of cardio-vascular complications in diabetes<sup>5</sup>. MPV could be used as a simple and cost-effective laboratory test in the monitoring of DM and thus helping to curb

morbidities. Study by Kodiatté TA et al., showed that in diabetes mellitus, platelets become more reactive and their mean volume is increased. MPV is an indicator of the average size and activity of platelets. Larger platelets are younger, more aggregable and reactive. So, they contain denser granules, secrete more  $\beta$ -thromboglobulin and serotonin, and produce more thromboxane A<sub>2</sub> than smaller platelets<sup>7,10,11</sup>. All these can produce a pro-coagulant effect and cause thrombotic vascular complications. This suggests a relationship between the platelet function especially MPV and diabetic vascular complications thus indicating changes in MPV reflect the state of thrombogenesis<sup>7,9</sup>.

**Table 1. Clinical and laboratory parameters in study groups**

Parameters	Diabetic group 1	Diabetic group 2	Control group 3
Gender (f/m)	18:17	18:17	26:24
Age (years)	54±12.14	54±12.14	52.6±11.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26±4.08	26±4.08	23.95±4.8
Fasting glucose (mg/dl)	130.16±6.6	162.21±5.7	91.12±3.9
HbA1c (%)	6.7±0.2	9.7±1.9	5.5±0.8
Platelet counts	279.6±71.6	282.9±61.9	277.9±59.8
MPV (fl)	7.7±0.9 p=0.039	8.2±1.4 p<0.001	6.9±1.6 p<0.001

There might be small bleeds due to the rupture of atherothrombotic plaques leading to increased platelet recruitment, hyper reactivity, and bone marrow stimulation. High MPV is emerging as a new risk factor for the vascular complications of DM of which atherothrombosis plays a major role<sup>8</sup>. Thus, DM has been considered as a “prothrombotic state” with increased platelet reactivity<sup>12</sup>. Diabetic patients are known to have higher incidence of stroke and myocardial infarction<sup>14</sup>. Another important finding in our study was presence of significantly higher MPV in patients with HbA1c levels >7% as compared to non-diabetic subjects. Therefore, it may be concluded that glycemic control improves platelet activity and function and may prevent or delay possible diabetic vascular complications.

In previous studies, it was shown that MPV increased in diabetic populations<sup>13,14</sup>. In our study, the diabetic group had significantly higher MPV than the nondiabetic subjects. In our study, MPV was significantly higher in diabetics with HbA1c levels  $\geq$  7% than in diabetics with HbA1c levels < 7%. There was also a significant association between HbA1c and MPV. This study showed that in diabetes mellitus, MPV is increased and it is

indicative of worsening glycemic control. The increased platelet size may be one of the factors in the increased risk of atherosclerosis associated with diabetes mellitus and associated micro and macro vascular complications. We found that it increased the MPV increased HbA1c value. We propose that MPV could be used as a simple and cost-effective test to monitor the progression of DM and thereby in preventing vascular injury in primary health care.

Our study showed that in diabetes mellitus, platelets become more reactive and aggregable and their mean volume is increased. Our findings revealed that there is association between MPV and HbA1c. Therefore, MPV may be a potentially prognostic biomarker of cardio-vascular complications in patients with type 2 DM.

## REFERENCES

1. Mahsud MAJ, Khan A, Hussain J. Hematological changes in tobacco using type 2 diabetic patients. *Gomal J Med Sci.* 2010;8:8-11.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995- 2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 1998;21:1414-31.
3. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic

- control and platelet activity in type 2 diabetes. *J Diabetes and its Complications*. 2009;23:89-95.
4. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18:173-6.
  5. Khuwaja AK, Rafique G, White F, Azam SI. Macrovascular complications and their associated factors among persons with Type 2 diabetes in Karachi. Pakistan a multicenter study. *J Pak Med Assoc*. 2004;54:60-6.
  6. Kodiattē TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, ReddyM, Lingaiah HKM et al. Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians*. 2012;4:5-9.
  7. Hekimsoy Z, Payzinb B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18:173-6.
  8. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J*. 2008;49:114-6.
  9. Bae SH, Lee J, Roh KH, Kim J. Platelet activation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2003;17:140-4.
  10. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes-focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. 2003;26:2181-8.
  11. Chang HA, Hwang HS, Park HK, Chun MY, Sung JY. The role of mean platelet volume as a predicting factor of asymptomatic coronary artery disease. *Korean J Fam Med*. 2010;31:600-6.
  12. Jindal S, Gupta S, Gupta R, Kakkar A, Singh HV, Gupta K et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology*. 2011;16:86-9.
  13. Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, Alvi F. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type-2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 2013;29:152-6.
  14. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:134-47.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Role of computed tomography severity index as a predictor of outcome in acute pancreatitis

Akut pankreatit sonucunun tahmininde bilgisayarlı tomografi şiddet indeksinin rolü

Asim Rafiq Laharwal<sup>1</sup>; Arshad Rashid<sup>2</sup>; Ajaz Ahmad Wani<sup>1</sup>; Mohammad Abbass<sup>1</sup>; Showkat Majeed Kakroo<sup>1</sup>; Manzoor Ahamad Chalkoo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Government Medical College, Srinagar

<sup>2</sup>New City Hospital, Srinagar

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):17-20.*

### Abstract

**Purpose:** The severity of acute pancreatitis can range from a mild clinical condition to a life-threatening scenario. Rapid severity assessment remains a challenge, and an obvious clinical need exists for a simple test that can identify patients at risk of developing a severe attack. The aim of the present study was to evaluate the role of computed tomography severity index in acute pancreatitis, and correlating it with morbidity and mortality.

**Material and Methods:** This is a prospective study done on 50 patients of acute pancreatitis. Computed tomography severity index was used along with contrast enhanced computed tomography.

**Results:** Maximum complications were noted in patients (91.67%) classified as severe while patients classified as mild had the least morbidity. This was also reflected in mortality and mean duration of hospital stay.

**Conclusion:** Our study demonstrates that Contrast enhanced computed tomography can clearly prognosticate patients of acute pancreatitis and can predict morbidity, mortality rate and duration of hospital stay in patients of acute pancreatitis and can predict which patients may require surgical intervention, to prevent the progression of disease

**Key words:** Acute pancreatitis, CT severity index, mortality.

### Öz

**Amaç:** Akut pankreatitin şiddeti hafif seyreden klinik düzeyden hayatı tehdit eden bir senaryoya kadar değişebilir. Ani şiddetin değerlendirilmesinde halen sıkıntılı olmakla beraber belirli bir kriz sırasında uygulanabilecek basit bir test vardır ki bu hastaların gelişen ataklarını teşhis etmekte kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı, bilgisayarlı tomografinin akut pankreatit şiddet indeksindeki rolünü değerlendirmek ve morbidite ve mortalite ile ilişkilendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Burada 50 akut pankreatit hastasında prospektif bir çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmada bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi ile birlikte kontrastlı bilgisayarlı tomografi kullanıldı.

**Bulgular:** Hastalarda maksimum komplikasyonlar belirlendi, (91.67%) şiddetine göre sınıflandırılırken hafif şiddetli olarak sınıflandırılan hastalarda hafif morbidite bulunmaktaydı. Aynı zamanda bu mortalite ve ortalama hastanede kalış süresine yansıtıldı.

**Sonuç:** Kontrastlı bilgisayarlı tomografiyle açık bir şekilde akut pankreatitli hastaları tahmin edebilir, morbiditeyi ve mortalite oranını öngörebilir, akut pankreatitli hastalarda hastanede kalış süresi ve hastalığın ilerlemesini önlemek için hastalara cerrahi müdahale gerekebilir.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatit, CT şiddet indeksi, mortalite

## INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory process of the pancreas with variable involvement of other regional tissues or remote organ systems<sup>1</sup>. The severity of AP may vary from a mild entity to a life

threatening condition<sup>2</sup>. Given the wide spectrum of disease seen, the care of patients with pancreatitis must be highly individualized. Whereas, patients with mild acute pancreatitis generally can be managed with resuscitation and supportive care, those with severe and necrotizing pancreatitis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Arshad Rashid, G-22, Shah Anwar Colony, Hyderpora, Srinagar India. E-mail: arsh002@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 26.06.2015



require intensive therapy, which may include wide operative debridement of the infected pancreas or surgical management of local complications of the disease. The prognostic methods available to identify the severe cases are generally considered unsatisfactory or too cumbersome. Identification of patients with severe pancreatitis is crucial early in the course of the disease so that early goal-directed therapy may be instituted. However, an objective, reproducible, and universally accepted measure of disease severity is still lacking. Rapid severity assessment remains a challenge, and an obvious clinical need exists for a simple test that can identify patients at risk of developing a severe attack.

Computed tomography severity index (CTSI) is one such scoring system that is rapid as well as less cumbersome in diagnosing as well as prognosticating the disease. Contrast Enhanced Computed Tomography (CECT) has an overall accuracy of 87% with a sensitivity of 100% for detection of extended pancreatic necrosis<sup>3</sup>. The aim of the present study was to evaluate the role of CTSI in AP, and correlating it with morbidity and mortality.

## MATERIAL AND METHODS

This was a prospective study conducted from June 2008 to August 2010 on 50 consecutive patients of AP admitted to Government Medical College, Srinagar. A total of 53 patients were found eligible for the study; out of which one patient had a documented history of contrast allergy and two others refused to participate in the study; rest 50 were included in the study. After detailed clinical history, examination and baseline investigations, patients were subjected to CECT abdomen and pelvis as per the appropriateness criteria laid down by the American College of Radiology (2001) that were revised in 2006<sup>4</sup>. CECT was done on a 32 slice helical scanner (Fxi, GE Medical Systems), typically after 72 hours of admission, when it was optimum to rule out pancreatic necrosis and properly delineate areas of necrosis. Patients were given 20 ml of contrast in 1 liter of water orally 2 hours before the scan and 7 mm contiguous cuts were taken from the dome of diaphragm up to the iliac crest after intravenous administration of 100 ml of 60% iodinated contrast agent at 1mL./sec.

CT was reported by an experienced radiologist vis-à-vis CTSI (Balthazaar Grade + Degree of Necrosis)

and patients were divided into 3 categories of severity<sup>5</sup>:

Group A	Mild	0-3 points
Group B	Moderate	4-6 points
Group C	Severe	7-10 points

CTSI was used to predict the morbidity, mortality and duration of hospital stay of the patients. Patients with known contrast allergy, haemodynamic instability and deranged kidney function test were excluded from the study. Patients were managed on the standardized protocols of AP and were observed for the development of any complication, or any operative intervention needed. Standard operative procedure in our study remained Laparotomy with pancreatic necrosectomy and closed lavage.

Statistical Analysis was done by GraphPad InStat version 3.10 for Windows (GraphPad Softwares Inc., San Diego, CA). To calculate the P-value, "Fisher exact test" or "unpaired t test" was used, as and when needed. A written and informed consent was obtained from the patients who were included in this study. An ethical clearance was obtained from the local ethics committee.

## RESULTS

During the study period, 50 cases of acute pancreatitis were admitted. Females outnumbered males by a fraction of 1.38 and majority of the patients were from rural areas of Kashmir (rural: urban::1.39:1). Gall stone pancreatitis (50%) followed by biliary ascariasis (24%) was the most common causes of pancreatitis. All the patients in our study presented with abdominal pain, 38 patients had nausea and vomiting, 10 patients having abdominal distension as concomitant finding. Breathlessness and pedal edema were present in one of the patients suffering from acute necrotizing pancreatitis. Clinically epigastric tenderness was present in all the patients and guarding was present in 70% of the patients. Ultrasonography was diagnostic in 68% of the patients while in the rest of the patients it revealed gaseous abdomen. Biochemically, serum amylase was elevated in 39 patients.

The most common finding on CECT was that of peripancreatic fluid collection, which was noted in 88% of the patients and gas in the lesser sac, was noted in two of our patients suggesting emphysematous pancreatitis. Maximum

complications were noted in Group C patients (91.67%) while Group A patients had the least morbidity (P value 0.0001). Mortality was found to be the highest among Group C patients (16.67%) indicating the severe nature of disease in them and no mortality was noted in Group A patients. In terms of hospital stay, mean duration of hospital stay of patients in Group A was 9.25 days, Group B 12.0 days and in Group C 24.58 days (P value A vs. C < 0.001). Out of the 12 patients who fell in Group C, 4 required surgical intervention in the form of exploratory laparotomy and pancreatic necrosectomy followed by closed lavage. Two patients expired in the postoperative period.

## DISCUSSION

Acute pancreatitis is a common ailment encountered by the surgeons, in any part of the world, and forms a good proportion of emergency admissions in surgical emergency units. Staging of the severity of this disease and early recognition of severe cases is essential so that most suitable treatment can be provided for each patient, with the aim of reducing morbidity and mortality and also duration of hospital stay, so that important hospital resources are not wasted especially in a developing country, like ours. Clinical assessment of acute pancreatitis is not reliable, with as many as 50% of patients being incorrectly classified.

It is of utmost importance to assess the diagnosis and the severity of acute pancreatitis in the beginning to identify those patients with severe or necrotizing disease who benefit from an early initiated intensive care therapy.

Many studies have been conducted worldwide, to establish the role of computed tomography in diagnosing and prognosticating acute pancreatitis. This is the first study to come from this part of the world. In our study, sex distribution was 1.38 females to 1 male, which is conflicting with most of the other studies worldwide, possibly explained by the fact that ours is a conservative society and alcoholism is very rare in this part of the world. The mean age of males was 47.71 years and for females was 51.48 years. Balthazaar EJ reported a mean age of 52 years in his study<sup>5</sup>. Majority of our patients were from the rural areas of Kashmir, probably because of higher number of referrals from the peripheral hospital due to lack of intensive care facilities in those hospitals.

The commonest etiology in our study was that of the biliary tract pathology which included gallstones (50%) and biliary ascariasis (24%). Steinberg et al mentioned that biliary disease is the most common cause of acute pancreatitis in Asia<sup>6</sup>. Presenting symptoms in our study were abdominal pain (100%) followed by nausea and vomiting (76%), distension (20%), fever (12%), constipation (6%) and breathlessness (2%), figures compatible with study conducted by Webster PD and Shah SSH et al<sup>7,8</sup>. Abdominal findings on presentation in our patients was tender epigastrium in all the patients and guarding (70%). Similar presentation was noted by Sheehy<sup>9</sup>. In 32% of the patients, ultrasonography evaluation revealed gaseous abdomen finding similar to study by Gamaste<sup>10</sup>. In 22% of our patients diagnosed to have pancreatitis by computed tomography, had normal amylase on admission. Clavien et al stated in their study that serum amylase alone cannot be used in the diagnosis of acute pancreatitis, because up to 19% of such patients show normal amylase values at admission<sup>11</sup>. With regards to morbidity, patients with CTSI OF 0-1 and 2-3 (MILD), had complications to the tune of 6.25%, whereas CTSI 4-6 (MODERATE) had complications in 36.37% and those with CTSI 7-10 (SEVERE) had complications in 91.67%, indicating that with the increase in severity grade on the basis of CTSI, there was an increasing trend towards occurrence of complications of different nature. Balthazaar EJ noted morbidity of 0% in patients with CTSI 0-1, 8% in patients with CTSI 2-3, 35% in patients with CTSI 4-6 and 92% in patients with severity index of 7-10<sup>5</sup>.

Biliary Ascariasis is a unique cause of acute pancreatitis and was seen in 12 (24%) patients of our study. As this part of the world is endemic to *Ascaris lumbricoides*, it is fairly a common etiology of acute pancreatitis and other biliary disorders<sup>12</sup>. The migration of the worm into common bile duct or more rarely into pancreatic duct, causing partial or complete obstruction to the pancreatic drainage is involved in the pathogenesis of the disease. The mean age of patients with pancreatitis due to biliary ascariasis was 16.23 + 2.3 years, which parallels the prevalence of ascariasis in the general population. Eleven of these patients (91.67%) had a mild course of disease and resolved with supportive care with the migration of worm back into duodenum. Endoscopic retrograde cholangio-pancreaticographic extraction of worm was needed

in one of the patients (8.33%) who developed severe pancreatitis with cholangitis.

Overall the most common complication was pleural effusion. Wongnai Anchalee et al had pleural effusion as the most common extra pancreatic complication in their study<sup>13</sup>. In our study we found a mortality of 0% in patients with CTSI of 0-1 and 2-3 (MILD), 4.5% in patients with CTSI of 4-6 (MODERATE) and 16.67% in patients with CTSI of 7-10 (SEVERE) revealing an increasing trend towards mortality with increase in CTSI. Simchuk et al mentioned that the CTSI <3 had a 3% mortality, whereas patients with a CTSI >7 had a mortality rate to the tune of 17%<sup>14</sup>. The mean duration of hospital stay of patients in Group A (CTSI 0-3) was 9.25 +3 days, Group B (CTSI 4-6) 12.0 + 1.87 days and in Group C (CTSI 7-10) 24.58 +4.44 days. Balthazar EJ (1985) noted an average hospital stay of 14.75 days in group A patients, 24.9 days in group B patients and 41 days in group C patients<sup>15</sup>.

Four of our patients belonging to group C needed surgical intervention in view of infected necrosis as revealed by Computed tomography in the form of emphysematous pancreatitis and clinical deterioration. Shah SSH et al noted that 16% of their patients with severe pancreatitis underwent laparotomy, washout and drainage<sup>8</sup>.

From the study, it can be concluded that Contrast enhanced computed tomography can clearly prognosticate patients of acute pancreatitis and can predict morbidity, mortality rate and duration of hospital stay in patients of acute pancreatitis and can predict which patients may require surgical intervention, to prevent the progression of disease. Since improved outcome in the severe form of AP is based on early identification of disease severity and subsequent focused management of these high-risk patients, we advocate the use of contrast enhanced computed tomography as a routine investigation in patients of acute pancreatitis, to predict a severe attack of acute pancreatitis early in the course of disease and thus decrease overall mortality and burden of disease.

## REFERENCES

1. Brivet FG, Emilie D and Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death: Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. *Crit Care Med.* 1999;27:749-55.
2. Symmers WSC. Acute alcoholic pancreatitis. *Dublin J Med Sci.* 1917;143:244-7.
3. Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223:603-13.
4. Ros PR, Bree RL, Foley WD, Gay SB, Glick SN, Heiken JP et al. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. In *Acute pancreatitis.* Reston (VA): American College of Radiology (ACR). 2006.
5. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331-6.
6. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1994;330:1198-1210.
7. Webster PD. Pathophysiology and management of acute pancreatitis. *Hosp Prac.* 1974;8:56-66.
8. Shah SSH, Ansari MA, Ali S. Early prediction of severity and outcome of acute severe pancreatitis. *Pak J Med Sci.* 2009;25:619-623.
9. Sheehy TW. Acute alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:637-47.
10. Gamaste VV. Diagnostic tests for acute pancreatitis. *Gastroenterologist.* 1994;2:119-30.
11. Clavien PA, Robert J, Meyer P, Borst F, Hauser H. Acute pancreatitis and normo-amylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg.* 1989;210:614-20.
12. Khuroo MS, Zargar SA. Biliary Ascariasis: A common cause of biliary and pancreatic disease in an endemic area. *Gastroenterol.* 1985;88:418-22.
13. Wongnai A, Mai WNC. Computed Tomography findings of acute pancreatitis in MaharajNakorn Chiang Mai Hospital. *Chiang Mai Med J.* 2007;46:45-91.
14. Simchuk EJ, Traveso LW, Nukui Y, Kozarek RA. CTSI is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg.* 2000;189:352-5.
15. Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 1985;156:767-72.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Neurological assessment of 38 late-diagnosed children with classic phenylketonuria

Geç tanı konulan 38 klasik fenilketonurili hastanın nörolojik açıdan değerlendirilmesi

Zeliha Haytoğlu<sup>1</sup>, Özlem Hergüner<sup>2</sup>, Süreyya Soyupak<sup>3</sup>, Ali Kemal Topaloğlu<sup>4</sup>, Bilgin Yüksel<sup>4</sup>, Güler Özer<sup>5</sup>, H. Neslihan Önenli Mungan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, <sup>3</sup>Department of Radiology, <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Division of Pediatric Metabolism and Nutrition, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):21-27.*

### Abstract

**Purpose:** We investigated the neurological outcome of 38 late-diagnosed phenylketonuria patients with magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), visual evoked potentials (VEP), intelligence quotients (IQ) and examined the correlation of these parameters with the age and the plasma phenylalanine levels of patients at diagnosis.

**Material and Methods:** Thirty-eight late-diagnosed classic phenylketonuria patients were enrolled in the study. Plasma phenylalanine levels were measured by spectrofluorometric method. MRI was evaluated by a pediatric neuroradiologist. Ankara developmental screening inventory (ADSI) and Wechsler intelligence scale for Turkish children (WISC-R) test were performed to detect IQ scores. Porteus Mazo test adapted for Turkish children intelligence test were performed to all children. The EEG of all patients were recorded. VEP was used to measure the electrical activity in the brain to visual stimulus.

**Results:** The high plasma phenylalanine levels and late-diagnosis were associated with low IQ scores, pathological EEG, and pathological VEP patterns. High PA levels were also associated with more serious white matter signal abnormalities.

**Conclusion:** Our results demonstrated the impact of early diagnosis and low levels of phenylalanine at diagnosis on the intellectual, neurological development and visual outcomes.

**Key words:** Late-diagnosed phenylketonuria, magnetic resonance imaging, visual evoked potential

### Öz

**Amaç:** Geç tanı alan fenilketonurili hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG), uyarılmış görsel potansiyeller (VEP) ve zeka katsayısı ile nörolojik açıdan etkilenme ve bu parametrelerin tanı yaşı ve kan fenilalanin düzeyi ile korelasyonu araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında başvuran geç tanı almış 38 klasik fenilketonurili hasta çalışmaya alındı. Kan fenilalanin düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Ankara gelişim tarama envanteri (AGTE), Türk çocuklarına göre uyarlanmış Wechsler zeka testi (WISC-R) yaş gruplarına uygun olarak yapıldı. Tüm çocuklara Türk çocuklarına göre uyarlanmış Porteus Maze zeka testi uygulandı. Tüm çocuklara EEG kaydı yapıldı. Merkezi sinir sisteminin görsel uyarılara verdiği yanıt VEP ile değerlendirildi. MRG ile santral sinir sistemi bulguları incelendi.

**Bulgular:** Yüksek plazma fenilalanin düzeyi ve geç tanı, düşük zeka katsayısı, patolojik EEG, patolojik VEP ile ilişkili bulundu. Yüksek fenilalanin düzeyi ciddi beyaz cevher sinyal değişiklikleri ile ilişkiliydi.

**Sonuç:** Çalışmamız erken tanının ve tanı anındaki düşük kan fenilalanin düzeyinin entellektüel, nörolojik gelişim ve görme üzerine olan etkisini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Geç tanı fenilketonurisi, manyetik rezonans görüntüleme, görsel uyarılmış potansiyel;

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zeliha Haytoğlu, Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Adana, Turkey. E-mail: zelihahayt@yahoo.com  
Geliş tarihi/Received: 23.06.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.07.2015

## INTRODUCTION

Phenylketonuria (PKU; OMIM 261600) is a recessively inherited disorder of phenylalanine (PA) metabolism caused by a deficiency of hepatic apoenzyme phenylalanine hydroxylase. The overall incidence of the disease changes 5 to 350 cases per million births among different populations due to the geographical and ethnic variations. PKU is frequent in Turkey with an incidence of 1:4370-6000 due to consanguineous marriages at an average rate of 21.1%. If untreated, PKU leads to marked neuropathological abnormalities resulting in profound mental retardation, microcephaly, epilepsy and behavior problems. The pathogenesis of brain dysfunction in phenylketonuria is still unknown<sup>23</sup> In the literature, emphasis has been on high brain phenylalanine as the pathological substrate that causes mental retardation.

Surtees and Blau<sup>4</sup> addressed the effects of blood phenylalanine on cerebral free amino acid concentrations, and the effect of high blood and brain phenylalanine on neurotransmitters, cerebral protein synthesis, and myelin metabolism. The clinical symptoms and signs of PKU almost exclusively concern brain dysfunction, although some untreated PKU patients with consequently high plasma phenylalanine concentrations escape from severe brain dysfunction.

Studies with magnetic resonance spectroscopy (MRS) by Weglage and et al<sup>5,6</sup> revealed that these patients have almost normal intelligence instead of very high phenylalanine concentration in brain. Chronic neurotoxicity causes changes in white matter of brain, which are visible by magnetic resonance imaging (MRI). There are reported studies with white matter changes in a large proportion of patients with PKU<sup>7,8-10</sup>. Also studies have shown significant reduction of amplitude and prolongation of latency of visual evoked potentials despite the absence of visual symptoms in children with late-diagnosed PKU<sup>11,12</sup>. PKU patients revealed a loss of 4 intelligence quotients (IQ) for each months of delay after birth until onset of treatment<sup>13</sup>. Electroencephalography (EEG) abnormalities or epilepsy was established in one quarter of late-diagnosed PKU patients<sup>14</sup>.

The aim of our study was to investigate the neurological outcome of late-diagnosed PKU patients with MRI, EEG, Visual evoked potential

(VEP), IQ and examine the correlation of these parameters with the age of patients at diagnosis and the plasma PA levels at diagnosis.

## MATERIAL AND METHODS

Thirty-eight late-diagnosed classic PKU patients admitted to Cukurova University Department of Pediatrics Division of Metabolism between 1990-2006 were enrolled in the study. Patients who had any factors other than PKU that could disturb the brain development were excluded from the study. Except four all the other patients were referred to our hospital for evaluation of mental-motor retardation.

Plasma PA levels were measured by spectrofluorometric method. All neuroradiological and neurophysiological studies was performed at diagnosis. The local ethics committee had approved the study and informed parental consent was obtained. Our study was in accordance with the principles of Helsinki Declaration. All 38 patients underwent cranial MRI with GE Vectra Scanner with spin-echo T1 and T2 weighted sequences in coronal, axial and sagittal plan with a section thickness of 0.5mm. MRI were evaluated by a pediatric neuroradiologist. For patients aged 8-59 months Ankara developmental screening inventory (ADSI) intelligence test used and for older children Wechsler intelligence scale for Turkish children (WISC-R) test were performed. Also for all children Porteus Mazo test adapted for Turkish children intelligence test were performed.

The EEG of all patients were recorded using the international 10-20 system and 10-channel instrument. On demand hyperventilation and photic stimulation were done. All EEGs were evaluated according to background activity and paroxysmal patterns by a pediatric neurologist. Flash VEP were used for profoundly retarded and small children and pattern reversal VEP by 2 per second black and white checker were used for the other patients. Reference data for VEP peak latencies were obtained from 20 sex and age matched healthy children.

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed with a software program (SPSS 9.0 Windows-95). The Mann-Whitney U test was used for comparison of EEG,

VEP,MRG, IQ scores, plasma PA levels and age at diagnosis.

## RESULTS

Among thirty-eight late-diagnosed classic PKU patients, 19 were male (50%), 19 were female (50%). Mean age were  $29.8 \pm 29.6$  months, range 7-120 months. The mean PA levels were  $25.3 \pm 6.7$  mg/dL range 17.28-37.62 mg/dL at diagnosis. 11 patients (28.9%) were diagnosed before age of one. In 27 patients diet treatment was started after one-year of age and in 11 patients diet treatment was started between 13-120 months of age. Thirty-four patients were born before PKU screening program available in Turkey and four PKU patients were detected

after the routine screening program started. Second-degree consanguinity were observed in 23 patients (60.5%). Eight patients had siblings with PKU. Five (13.5%) patients were underweight, six patients (15.8%) were short and 21 patients were microcephalic at diagnosis. These growth parameters were never improved to appropriate levels for age and gender. 12 patients (31.5%) were profoundly (IQ<35), 14 patients (36.8%) were profound-moderately (IQ 36-50), 4 patients (10.5%) were moderately (IQ 51-55), 7 patients (18.4%) were mildly (IQ 56-68) retarded. One patient (2.6%) had near-normal IQ (IQ=80)(Table1).

**Table1. The age, plasma levels of PA at diagnosis, abnormal , EEG findings and VEP findings in patients with late-diagnosed PKU patients.**

Patient no	Age(months) at diagnosis	Plasma PA(mg/dl) at diagnosis	MRI-signal abnormalities	EEG	IQ	VEP
1	13	24.16	Bilateral fronto-temporal	Generalize slowing,mild background activity	30	Bilateral prolonged latency
2	15	19.18	normal	Generalize slowing,mild background activity	25	Bilateral prolonged latency
3	41	18.14	Bilateral parietal	normal	55	Bilateral low amplitude
4	37	17.76	normal	normal	41	normal
5	27	37.21	diffused	Subcortical epileptiform activity	20	Bilateral prolonged latency,low amplitude
6	12	17.28	Bilateral fronto-parieto-temporal	Cortical active epileptiform anomaly	43	Bilateral prolonged latency,low amplitude
7	11	21.43	normal	normal	42	normal
8	74	16.49	diffused	Bioelectric status	4	normal
9	18	17.70	diffused	Hypsaritic pattern	25	normal
10	8	26.12	Bilateral occipito-parietal	Moderate background activity	48	normal
11	14	29.38	normal	Subcortical epileptiform activity	36	normal
12	18	36.13	normal	Subcortical epileptiform activity	20	normal
13	29	34.61	Bilateral occipito-parieto-frontal	normal	24	Bilateral prolonged latency,low amplitude
14	18	36.14	normal	Generalize slowing, subcortical epileptiform	38	Bilateral prolonged latency,

				activity		
15	8	22.45	Bilateral occipito-parietal	Bilateral cortical subcortical epileptiform activity	45	Bilateral prolonged latency
16	60	21.68	normal	normal	35	normal
17	4	29.66	normal	Moderate background activity,	55	normal
18	104	17.93	normal	Moderate background activity,	45	normal
19	96	17.34	normal	normal	39	normal
20	53	28.93	Posterior pons, bilateral cerebro-occipito-parietal	Cortical epileptiform activity	43	Bilateral prolonged latency, low amplitude
21	82	17.45	Bilateral fronto-parietal	normal	56	Bilateral prolonged latency, low amplitude
22	36	21.1	normal	normal	57	Bilateral prolonged latency
23	10	23.57	Left temporal lobe	normal	51	Bilateral prolonged latency
24	23	31.93	normal	normal	57	Bilateral low amplitude
25	15	26.73	Bilateral occipito-parieto-frontal	Moderate background activity, cortical subcortical epileptiform activity	43	Bilateral prolonged latency
26	16	20.42	Bilateral occipito-parietal	Mild background activity	56	Bilateral prolonged latency, low amplitude
27	13	30.38	normal	Bioelectric status	44	Bilateral low amplitude
28	4	24.31	Bilateral parietal	normal	65	Bilateral prolonged latency
29	9	23.96	Bilateral occipito-parietal, centrum semiovale	Mild background activity	60	Bilateral prolonged latency
30	15	34.61	Bilateral occipito-parieto-frontal	Moderate background activity, cortical subcortical epileptiform activity	55	Bilateral prolonged latency
31	6.5	17.63	Bilateral occipito-parieto-frontal	normal	33	Bilateral prolonged latency, low amplitude
32	8	22.68	normal	subcortical epileptiform activity	41	Bilateral prolonged latency, low amplitude
33	24	24.72	normal	normal	56	Bilateral prolonged latency, low amplitude
34	25	33.68	normal	subcortical	21	Bilateral prolonged

				epileptiform activity		latency, low amplitud
35	4.5	28.88	normal	Mild background activity	80	normal
36	14	24.33	Bilateral occipito-parieto-frontal	normal	35	normal
37	120	27.35	normal	normal	28	Bilateral prolonged latency
38	46	37.62	Bilateral occipito-parietal,	Moderate background activity	39	Bilateral low amplitude

The PA levels in profoundly, profound-moderately, moderately and mildly retarded children and near-normal children were  $34.61 \pm 6.45$ ,  $28.88 \pm 4.71$  mg/dL,  $25.28 \pm 4.71$  mg/dL  $22.86 \pm 2.65$  mg/dL and  $19.53 \pm 1.33$  mg/dL in respectively. There were statistically significant correlation

between plasma levels of PA at diagnosis and IQ levels. The high plasma PA levels were associated with low IQ scores ( $p < 0.001$ ) (Table 2). There were statistically significant correlation between the age at diagnosis and IQ scores. Late-diagnosed children had low IQ scores ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

**Table 2. The relation between plasma PA values, age at diagnosis and MRI, EEG, VEP abnormalities.**

Neurological studies	Number and percentage of patients	Plasma PA levels at diagnosis (mg/dL)	P value	Age at diagnosis (months)	P value
Pathological MRI	20(52.6%)	$30.2 \pm 4.2$	$P < 0.001$	$45.1 \pm 33.9$	$p > 0.005$
Normal MRI	17(44.7%)	$19.4 \pm 2.4$		$12.7 \pm 6.7$	
Pathological EEG	23(60.5%)	$29.4 \pm 5.1$	$P < 0.001$	$39.1 \pm 33.0$	$P < 0.001$
Normal EEG	15(39.5%)	$19.0 \pm 2.5$		$15.0 \pm 12.0$	
Pathological VEP	25(65.7%)	$28.6 \pm 5.6$	$P < 0.001$	$40.2 \pm 32.6$	$P < 0.001$
Normal VEP	13(34.2%)	$19.0 \pm 2.1$		$12.0 \pm 8.5$	

Seventeen patients (44.7%) had normal MRI scans, 20 patients (52.6 %) had various degrees of white matter signal abnormalities in different locations on T2-weighted images. The high levels of PA were associated more serious white matter signal abnormalities on MRI ( $p < 0.001$ ) (Table 2). But there were no relationship between the pathologic MRI findings and age of patient at diagnosis ( $p > 0.05$ ) (Table 2). Among 23 patients who were younger than two years at diagnosis thirteen patients (54.1%) had white matter abnormalities on MRI although, among 15 patients who were older than two years at diagnosis 8 patients (53.3%) did not have any MRI findings.

Among 38 late-diagnosed PKU patients 15 patients (39.5%) had normal EEG. 23 patients (60.5%) had various degrees of EEG abnormalities. Eight patients (21%) had generalized EEG slowing and mild background abnormalities. Six patients

(15.7%) had moderate background abnormalities. Eleven patients (28.9%) had generalized active epileptiform activity. Two patients (5.2%) had bioelectric status. One patient (2.6%) had hypersarrhythmic pattern. Despite the high incidence of abnormal EEG patterns only eight patients (21.1%) had epilepsy and seizures were controlled with monotherapy.

All patients revealed normal ophthalmologic examination and no visual complaints. Latency of VEP was prolonged in 11 patients (28.9%) and amplitude of VEP were reduced in 4 patients (31.6%). Prolongation of latency were observed in 11 patients (28.9%), and reduction of amplitude was observed in four patients (10.5%). Ten patients had both low amplitude and prolongation of latency (26.3%). Thirteen patients had (34.2%) normal VEP findings.



## DISCUSSION

PKU is the most commonly seen inherited metabolic disease in Turkey. The screening program was launched in 1993 in Turkey. Before the screening program was initiated and covered the whole country for PKU several late-diagnosed children were observed. Also after the beginning of screening program a few late-diagnosed patients were still been observed. Neurotoxicity of PA can manifest itself in at least two ways. First it may occur in brain white matter, where changes visible by MRI and are apparently more prevalent than overt neurological dysfunction; these changes occur in pressured to be well-treated patients and patients with only moderate chronic elevations of plasma phenylalanine. Second in the IQ scores of PKU patients in whom the values are disturbed below the normal range. These findings suggest that the putative threshold value for plasma PA is different for chronic and acute effects on brain<sup>15</sup>. In 1991 the progress of 51 never treated PKU patients during 22 years was reported. In that study one quarter of the patients had seizures, half were profoundly mental retarded and half were moderately impaired<sup>16</sup>. In our patients' group there was a positive correlation between the intensity of myelin defect and high plasma PA levels ( $P < 0.001$ ) (table 2). As in our study a positive relationship between the degree of MRI abnormality and biochemical severity was demonstrated in previous studies<sup>9,17-19</sup>. The supratentorial brain white matter is known to be primarily involved in phenylketonuria as has already been extensively reported in children, adolescents, and adults with PKU<sup>9,17-19</sup>, even in patients with an early strict dietary control.

Koch and coworkers reported delay of myelination (all lobes), at autopsy, in a 4-month-old boy born to a woman with maternal PKU and high PA levels during pregnancy<sup>20</sup>, thus underlying the link between high blood levels of PA and white matter involvement. MRI abnormalities in our patients' group were an increased signal in T2-weighted images and cortical atrophy. The distribution of affected areas were most commonly occipital and parietal regions in milder cases. These lesions were extended into frontal and temporal lobes in more severe cases. Previously these locations were defined in different studies in patients with both early and late-diagnosed PKU patients<sup>9,21,22</sup>. The quality and duration of long-term biochemical control influences the intellectual outcome, which is close to

normal in patients with early and strict treatment. Also in late diagnosed patients it is stated that neurological outcome is mainly influenced by the age of treatment started<sup>13</sup>. The relationship between cognitive outcome and blood PA concentrations is well established. A systematic meta-analysis has documented a proportional relationship between the PA level and IQ<sup>23</sup>. In our study there was a positive correlation between the loss of IQ score and plasma PA levels ( $p < 0.001$ ) (table 2) and late-diagnosed children had low IQ scores ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

Rolle- Daya detected various degrees of EEG abnormalities even in early-treated children and normal EEG patterns in 31 % of patients diagnosed after the age of six months<sup>24</sup>. The most common EEG abnormalities in PKU were background abnormalities and paroxysmal discharges<sup>16,24</sup>. In a review about EEG recording of PKU patients it was demonstrated that about 45% of the patients had an abnormal EEG and nearly 30% had a normal EEG in the beginning which became abnormal later<sup>25</sup>. An other study with 105 early-detected PKU patients showed that 52.3 % of the patients had seizures, but 66.6% had an abnormal electroencephalogram, which means some PKU patients had an abnormal EEG without any clinical seizure<sup>26</sup>. In our study although 60.5 % of patients had EEG abnormalities only 21.1 % patients had epilepsy. The most common detected EEG abnormality in our study was generalized EEG slowing and moderate background abnormality.

Jones et al demonstrated VEP abnormalities even in more than 80 % of early-diagnosed children and adults with PKU, with a significant reduction of amplitude and prolongation of latency despite the absence of visual symptoms and abnormalities on routine neuro-ophthalmological examination. Also in that study an important correlation between VEP, IQ scores and white matter abnormalities was demonstrated<sup>12</sup>. Although in our patients routine neuro-ophthalmological examination was normal, and any patient had visual complaints 25 of them had VEP abnormalities such as reduction in amplitude, prolongation of latency or both.

PKU is not curable. However, if PKU is diagnosed early enough, an affected newborn can grow up with normal brain development. To prevent intellectual and neurological complications early diagnosis is important. Also High phenylalanine concentrations and late diagnosis appear to cause subclinical visual impairment and epilepsy. Lower blood

concentration of phenylalanine should be maintained for optimal neurodevelopment and visual development.

## REFERENCES

- Coşkun T, Özgüç M, Tokatlı A, Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokol S et al. Phenylketonuria in Turkey: Epidemiological, clinical and genetic aspects. *Dev Brain Dysfunct.* 1993;6:134-40.
- Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (Eds CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle):1667-1724. New York, McGraw-Hill. 2001.
- Spronsen FJ, van RM, Bekhof J, Koch R, Smit PG. Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:153-7.
- Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159:109-13.
- Weglage J, Wiedermann D, Moller H, Ullrich K. Pathogenesis of different clinical outcomes in spite of identical genotypes and comparable blood phenylalanine concentrations in phenylketonurics. *J Inher Metab Dis.* 1998;21:181-2.
- Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldman R, Koch HG, Ullrich K, et al. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol.* 2001;50:463-7.
- Pietz B, Kreis R, Schmidt H, Meyding-Lamadé UK, Rupp A, Boesch C. Phenylketonuria: findings at MRI imaging and localized in vivo MR spectroscopy of the brain in patients with early treatment. *Radiology.* 1996;201: 413-20.
- Ulrich K, Moller H, Weglage J. White matter abnormalities in phenylketonuria: results of magnetic resonance measurements. *Acta Paediatr.* 1994;25:278-9.
- Bick U, Ullrich K, Stöber U, Möller H, Schuierer G, Ludolph AC et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr.* 1993;152:1012-20.
- Leuzzi V, Trasimeni G, Gualdi GF, Antonozzi I. Biochemical, clinical and neuroradiological (MRI) correlation in late-detected PKU patients. *J Inher Metab Dis* 1995;18:624-34.
- Henderson RM, Mc Culloch DL, Herbet AM, Robinson PH, Taylor MJ. Visual event-related potentials in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 2000;89:52-7.
- Jones SJ, Turano G, Kriss A, Shawkat F, Kendall B, Thompson AJ. Visual evoked potentials in phenylketonuria: association with brain MRI, dietary state and IQ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59:260-5.
- Trefz FK, Cipic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late-treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159:145-8.
- Coskun T, Topcu M, Ustundag I, Ozalp I, Renda Y, Ciger A. Neurophysiological studies of patients with classical phenylketonuria: evaluating of results of IQ scores, EEG and evoked potentials. *Turk J Pediatr.* 1993;356:1-10.
- Ullrich K, Weglage J, Schuierer G. Cranial MRI in PKU: evaluation of a critical threshold for blood phenylalanine. *Neuropediatrics* 1994;25:278-9.
- Pietz J, Lutcke A, Sontheimer D, Benninger C, Pietze B, Batzler U. EEG development in early-treated PKU patients from birth to years of age. *Eur J Pediatr.* 1990;149:28-33.
- Van der Knaap MS, Valk J. Phenylketonuria In: *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders.* 2nd ed (Eds MS Van der Knaap, J Valk) :Berlin, Springer. 2005:284-293.
- Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1 H MRS) study. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:209-16.
- Huttenlocher J. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr.* 2000;159:102-6.
- Koch R, Verma S, Gilles FH. Neuropathology of a 4-month-old infant born to a woman with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:230-33.
- Cleary MA, Walter JH, Wrath JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet.* 1994;344:87-90.
- Thompson AJ, Tillotson S, Smith I. Brain MRI changes in phenylketonuria associations with dietary status. *Brain.* 1993;116:811-21.
- Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Mol. Genet. Metab.* 2007;92:63-70.
- Rolle-Daya H, Puschel SM, Lombroso CT. Electroencephalographic findings in children with phenylketonuria. *AM J Dis Child.* 1975;129:896-900.
- Gross PT, Berlow S, Schuett VE, Fariello RG. EEG in phenylketonuria: Attempt to establish clinical importance of EEG changes. *Arch of Neurol.* 1981;38:122-6.
- Karimzadeh P, Alaei MR, Zarafshan H. The association between EEG abnormality and Behavioral disorder:developmental delay in phenylketonuria. *ISRN Pediatr.* 2012;2012:976206 PMC.Web.( 13 July 2015).



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Polikistik over sendromunda over volümü ölçümü ve metabolik değerlendirme: kesitsel gözlemsel çalışma

Metabolic evaluation and measurement of ovarian volume in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional observational study

Mehtap Evran<sup>1</sup>, Hüseyin Tuğsan Ballı<sup>2</sup>, Murat Sert<sup>1</sup>, Bekir Tamer Tetiker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, <sup>2</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):28-33.*

### Abstract

**Purpose:** Polycystic ovary syndrome is a disease of women in reproductive period, with hirsutism or hyperandrogenic signs in laboratory evaluation, causing infertility due to dysmenorrhea and anovulation. Accompanying insulin resistance and adiposity may increase cardiometabolic risk. In our study, we planned to represent the physical examination and laboratory findings of the patients diagnosed as polycystic ovary syndrome, together with abdominal ultrasonographic evaluation of the ovaries.

**Material and Methods:** Twenty-two patients who admitted the endocrinology department with the complaints of hirsutism and dysmenorrhea were included in the study. Their ages, family histories, polycystic ovary syndrome phenotypes, first menstrual age, length of cyclus and physical examination findings were recorded. Ferriman&Gallwey score was used for hirsutism. Insulin resistance was calculated via HOMA-IR method by making the biochemical and hormonal tests. Ovarian volumes were measured by abdominal ultrasonography. SPSS-16 was used for the statistical analysis of the findings.

**Results:** Mean age was 21.41±0.88. Polycystic ovary syndrome phenotypes were B in 40.9%, C in 31.8% and A in 27.3%. Cyclus length was normal in 31.8% (27-34 days). Ferriman&Gallwey score was ≥7 in all of the patients. Although hirsutism rates were high, androgen levels were generally normal (testosterone 72% normal, DHEAS 82% normal). Eight (36%) patients was obese and 3 (%13.6) was overweight. Forty percent of the patients had type 2 diabetes mellitus in a first degree relative. Fasting glucose levels and glucose levels after 75 gr OGTT were normal in all patients. Insulin resistance was detected in 41% of the patients via HOMA-IR method. LDL cholesterol, triglyceride, AST, ALT and levels were normal. HDL

### Öz

**Amaç:** Polikistik over sendromu (PKOS), hirsutizm veya laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrojenemi bulguları, adet düzensizliği ve anovulasyona bağlı infertiliteye yol açabilen ve üreme çağındaki kadınları etkileyen önemli bir hastalıktır. Beraberinde yer alan insülin direnci ve adipozite artışı kardiyometabolik risk artışına da neden olabilmektedir. Biz çalışmamızda PKOS düşünülen hastaların muayene ve laboratuvar bulguları ile overlerin abdominal ultrasonografi ile değerlendirme sonuçlarını sunmayı planladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya endokrinoloji polikliniğine hirsutizm, adet düzensizliği gibi semptomlarla başvuran ve PKOS tanısı düşünülen 22 kadın hasta alındı. Hastaların yaşı, aile öyküsü, PKOS fenotipleri, ilk adet yaşı, siklus uzunluğu ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hirsutizm için Ferriman&Gallwey skoru kullanıldı. Biyokimyasal ve hormonal tetkikleri yapılarak HOMA-IR yöntemi ile insülin direnci hesaplandı. Abdominal ultrasonografi ile over volümleri ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS-16 kullanıldı.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 21.41±0.88 yıl olan hastaların %40.9'u B, %31.8'i C ve %27.3'ü A PKOS fenotipik özelliklerini gösteriyordu. Siklus uzunluğu değerlendirildiğinde hastaların %31.8'inde siklus normal (27-34 gün) bulundu. Hastaların hepsinde Ferriman&Gallwey skoru ≥7 idi. Hirsutizm oranı yüksek olmasına rağmen androjen düzeyleri genellikle normal bulundu (testosteron %72 normal, DHEAS %82 normal). Hastaların 8'i (% 36) obez ve 3'ü (%13.6) fazla kilolu idi. Hastaların %40.9'unun birinci derece yakınında tip 2 diyabetes mellitus mevcuttu. Tüm hastaların açlık glukoz ve 75 gr OGTT sonrası glukoz düzeyleri normaldi. HOMA-IR yöntemi ile hastaların %41'inde insülin direnci saptandı. Hastaların LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehtap Evran, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Turkey, E-mail: mehtap.evran@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 27.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 02.07.2015

cholesterol level was below 50 mg/dl in 15 (68%) patients. In abdominal ultrasonography, mean ovarian volumes were  $11.6 \pm 1.12$  ml on right,  $11.5 \pm 1.01$  ml on left. 13 (59.1%) patients had polycystic ovary appearance.

**Conclusion:** Hirsutism was detected in all of our patients. In most of them, polycystic ovary syndrome diagnosis was supported by cycle irregularity, increased ovarian volume and polycystic ovary appearance in ultrasonography. In our polycystic ovary syndrome patients, hyperandrogenism laboratory findings, insulin resistance and obesity were seen in lower ratios.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, ovarian volume, insulin resistance.

## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda prevalansı %5-10 civarında olan önemli bir sorundur<sup>1</sup>. Hastalarda hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve infertiliteye yol açabilir<sup>2</sup>. Polikistik over sendromu etyolojisinde familial ve genetik faktörler rol oynar<sup>3</sup>. Ancak patogenezi esas faktör insülin direncidir ve PKOS hastalarında insülin direnci normal popülasyona göre 2-3 kat daha yüksektir<sup>4</sup>.

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve adipozite artışı diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyal kanser için risk oluşturmaktadır<sup>2,5</sup>. Tam tipik olarak klinik belirtilere (düzensiz menstrüel sikluslar, hirsutizm ve akne) dayanmakla beraber biyokimyasal testler ve ultrasonografik incelemeyle ek bilgiler elde edilebilmektedir<sup>4</sup>. Erken tanı ve metabolik hastalıkların tedavisi temel yaklaşım olmalıdır. Tedavide yaşam şekli değişiklikleri ile birlikte dengeli bir beslenme, kilo verme, düzenli egzersiz çok önemlidir. İlaç tedavisinde antiandrojenik ilaçlar, oral kontraseptif ajanlar ve/veya insülin duyarlılığını artırıcı metformin kullanımı temel yaklaşımları oluşturmaktadır<sup>3,6</sup>.

Bu çalışmamızda PKOS tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik ve metabolik özelliklerini ve ultrasonografik değerlendirmelerini sunmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Endokrinoloji polikliniğimize 3 aylık süre boyunca başvuran ve hirsutizm, adet düzensizliği gibi semptomları olan hastalardan PKOS düşünülen 22 kadın hasta alındı. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve hastalardan aydınlatılmış gönüllü olur

ile AST, ALT ve GGT düzeyleri normal bulunurken, 15 (%68) hastada HDL kolesterol 50 mg/dl altındaydı. Abdominal ultrasonografide over volümleri ortalama sağda  $11.6 \pm 1.12$  ml, solda  $11.5 \pm 1.01$  ml ölçüldü ve 13 hastada (%59.1) polikistik over görünümü mevcuttu.

**Sonuç:** Hastalarımızın tamamında hirsutizm saptanırken, büyük kısmında siklus düzensizliği, ultrasonografide over volümü artışı ve PKO görünümü ile PKOS tanısı desteklenmiştir. Ancak PKOS hastalarımızda laboratuvar olarak hiperandrojenizm bulguları, insülin direnci ve obezite daha az oranda görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, over volümü, insülin direnci

formu alındı. PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş 2003 Rotterdam konsensus kriterlerine göre konuldu<sup>7</sup>. Hastaların yaşı, PKOS fenotipleri, ilk adet yaşı, siklus düzeni, doğum ağırlığı kaydedildi. Fizik muayene bulgularından vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ile vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>), sistolik ve diyastolik kan basıncı (mmHg) ve hirsutizm için Ferriman&Gallwey (FG) skorlaması (7 ve üstünde olması hirsutizm) kaydedildi. Siklus uzunlukları; 27-34 gün: A, 35-44 gün: B, 45-90 gün: C ve 90 günden uzun: D grubu olarak kaydedildi. Hastaların PKOS için fenotipik özellikleri "Hiperandrojenemi ve PKOS Derneği" PKOS kriterlerine<sup>8</sup> göre sınıflandırıldı:

Fenotip A: Oligomenore+ hiperandrojenizm+ polikistik overler (PKO),  
Fenotip B: Oligomenore+ hiperandrojenizm  
Fenotip C: Hiperandrojenizm + PKO  
Fenotip D: Oligomenore +PKO

Hastalarda 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-08.30'da EDTA'lı ve düz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri alınarak bu örneklerden serum elde etmek için ilk 1 saat içinde 4000 rpm'de 5 dakika santrifüje tabi tutuldu. Elde edilen serum örneğinden bekletilmeksizin glukoz (70-105mg/dl), trigliserid (<200mg/dl), LDL kolesterol (<160mg/dl), HDL kolesterol (40-60mg/dl), AST (15-41U/L), ALT (14-54U/L), GGT (7-50U/L) testleri Beckman DXC 800 biyokimya otoanalizöründe Enzimatik-Fotometrik yöntemle çalışıldı. Hastalarda CRP (0-0.8mg/dl) testi Beckman Image 800 otoanalizöründe Nefelometrik yöntemle çalışıldı. Hormonlardan total testosteron (kadınlarda 0.14-0.76ng/ml), Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) (106-464 ng/ml), insülin (1.9-23 µU/ml), TSH (0.34-5.6µU/ml) ve f T4 (0.61-1.12pg/ml) Beckman DXI 800 immunoassay otoanalizöründe kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Hastaların 17-OH-Progesteron (17-OHP) ölçümü için alınan

serum örneği -20 derecede dondurularak 3 ay içinde çözülüp toplu olarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. 17-OHP'un erken folliküler fazda <2-3 ng/ml bulunması ile klasik olmayan tipte konjenital adrenal hiperplazi ekarte edildi<sup>9</sup>. Kan sayımı testi ise EDTA'lı tüpe alınan örneklerden 2 saat içerisinde Beckman Coulter LH 780 otoanalizöründe Elektrikli Empedans yöntemiyle çalışıldı.

İnsülin direnci değerlendirmesi için Homeostaz model değerlendirme (HOMA-IR) yöntemi kullanıldı ve HOMA  $\geq 2.24$  bulunması insülin direnci olarak kabul edildi<sup>10</sup>. Hastalarda over volüm ölçümleri ve karaciğer değerlendirmeleri abdominal ultrasonografi (US) ile (GE, UPG 1.5 SIGNA LX TO EXCITA) yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı

değerlendirmeler ve sıklık analizleri yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $21.41 \pm 0.88$  (min:15-max:31) olan 22 kadın hasta alındı. Polikistik over sendromu (PKOS) için fenotipik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların %40.9'u B, %31.8'i C ve %27.3'ü A grubunun özelliklerini taşımaktaydı. Siklus uzunluğu açısından değerlendirme yapıldığında hastaların %31.8'inde (n=7) siklus normal (A=27-34 gün) bulundu. Hastaların %40.9'unun (n=9) birinci derecede akrabalarında tip 2 diyabetes mellitus (DM) öyküsü vardı. Hastaların FG skoru  $16.3 \pm 1.26$  (min:7-max:28) idi.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri**

	Ortalama $\pm$ SEM	(min-max)
Yaş (yıl)	21.41 $\pm$ 0.88	(15-31)
Menarş yaşı (yıl)	13 $\pm$ 0.3	(9-16)
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 $\pm$ 1.6	(18.5- 47.5)
Bel/Kalça oranı	0.78 $\pm$ 0.01	(0.61-0.92)
Sistolik TA (mmHg)	118.8 $\pm$ 2.4	(100-150)
Diastolik TA(mmHg)	77.3 $\pm$ 2.3	(60-100)
Açlık glukoz(mg/dl)	84 $\pm$ 1.2 8	(67-102)
2.saat glukoz (mg/dl)*	95 $\pm$ 2.8	(70-124)
İnsülin ( $\mu$ U/ml)	12.1 $\pm$ 1.2	(3.2-23)
HOMA-IR**	2.3 $\pm$ 0.25	(0.6-4.8)

\*75gr OGTT (mg/dl): 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi; \*\*HOMA-IR: Homeostaz model değerlendirme metodu

Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların sadece 4'ü doğum ağırlığını biliyordu ve bunların doğum ağırlıkları 2850 ile 3400 gr arasındaydı. Hastaların 8'i (%36) obez ve 3'ü (%13.6) fazla kilolu idi. Hastaların tamamında LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile AST, ALT ve GGT düzeyleri normal bulunurken, 15 (%68) hastada HDL kolesterol 50 mg/dl altındaydı. Tüm hastaların açlık glukoz, insülin ve 75 gr OGTT sonuçları normal sınırlar içerisindeydi.

## TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) hormonal ve metabolik anormalliklerin olduğu kompleks bir hastalıktır<sup>4</sup>. PKOS patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte multi-faktöriyel ve poligenik sebepler sorumlu tutulmaktadır. İnsülin etkisinde post-reseptör bağlanma defekti sonucu

Ancak hastaların %41'inde insülin direnci vardı. Abdominal US'de hastaların %72.7'sinde karaciğer normal bulunurken, 3 hastada (%13.6) grade 1 ve 3 hastada (%13.6) grade II hepatosteatoz saptandı.

Ultrasonografide (US) ortalama over volümleri sağda  $11.6 \pm 1.12$ ml, solda  $11.5 \pm 1.01$ ml saptandı. Hastaların hormon düzeyleri, insülin direnci durumları ve over volüm ölçümleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

gelişen insülin direnci ve glukokortikoid reseptör (GR) protein konsantrasyonunda artış sorumlu tutulan mekanizmalardır<sup>5,11</sup>.

PKOS tanısı şu 3 kriterden ikisinin birlikte bulunmasıyla konulur: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve US'de polikistik overlerin görülmesi<sup>6,7</sup>. İnsülin direnci ve insülin direncine kompanzuar olarak gelişen

hiperinsülinizm kardiyometabolik anormalliklere yol açmaktadır<sup>12</sup>.

Polikistik over sendromunda en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey (m FG) metodu ile değerlendirilir ve toplam skorun 7 ve üstünde olması

hirsutizm olarak kabul edilir<sup>8</sup>. Hastaların %60-90'ında hirsutizm ve oligo-amenore beklenirken, bizim PKOS'lu hastalarımızın tamamında hirsutizm ve %55'inde oligo-amenore saptanmıştır. Hastalarımızın yaş ortalaması düşük olduğundan infertilite oranları değerlendirilmemiştir.

**Tablo 2. Hastaların hormon düzeyleri ile insülin direnci ve over volüm ölçümleri**

	Normal bulgulara sahip hastalar n, %	Patolojik bulgulara sahip hastalar n, %
VKI ( $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ )		8, % 36 3, %13.6
Homa-IR*	13, %59	9, %41
Testosteron	16, %72	6, %28
DHEAS4	18, %82	4, %18
17-OH-Progesteron	18, %82	4, %18
Ferriman-Gallwey (FG)	--	22, %100
Sağ over volümü	7, %32	15, %68
Sol over volümü	9, %41	13, %59
US de PKO görünümü**	9, %40.9 (yok)	13, %59.1 (var)
Siklus bozukluğu***	7, % 31.8 (A)	15, % 68.2 (B,C,D)

\*Homa-IR $\geq 2.24$ : Patolojik; FG $\geq 7$ : Hirsutizm; \*\*US'de: Over volümü>10ml; Overlerde 12 veya daha fazla antral follikül olması: PKO ile uyumlu; \*\*\*Siklus düzeni: A:27-34 gün; B:35-44 gün; C:45-90 gün; D:>90 gün

Klinik bulgular PKOS'u düşündürdüğünde biyokimyasal ölçümler ve US bulguları ile tanıyı desteklemek gerekmektedir. Laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artış saptanabilir<sup>6</sup>. Özellikle Luteinizan hormon (LH) amplitüdü ve serum konsantrasyonu artmış bulunabilmektedir. Artmış LH düzeyi overlerde c AMP artışı yaparak testosteron, DHEAS düzeylerinde artış ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmaya yol açarak, follikül gelişiminde duraklamaya neden olmaktadır. Teka hücrelerinde androstenedion ve 17-OHP artışı da görülebilmektedir<sup>13,14</sup>. Fazla kilolu ve obez olan PKOS hastalarında SHBG düzeyinde görülen azalma, vücut yağ miktarındaki artıştan çok insülin direnci ve androjen artışı ile ilişkili gibi görünmektedir<sup>15</sup>.

Hastalarımızda SHBG düzeyleri ölçülemezle birlikte, %72'sinde testosteron düzeyi, %82'sinde DHEAS ve 17-OHP düzeyleri normal bulundu. Hastalarımızda hirsutizm oranının yüksekliğine rağmen androjen düzeylerinin genellikle normal bulunmasının muhtemel sebepleri, hastalarımızın bir kısmının hafif PKOS fenotipine sahip olması veya bu hastalarda ovuluar PKOS ihtimali olabileceğidir. Çünkü PKOS'lu olguların %75-85'inde menstrual bozukluk beklenmesine rağmen, oligo-amenoreik PKOS olgularında siklusların

%30'u ovuluarıdır<sup>16</sup>. PKOS'ta ovulasyon bozukluğunun gelişmesi için tek başına hiperandrojenemi varlığından ziyade, hiperandrojenemi ve orta-şiddetli hiperinsülineminin kombine etkisi gerekmektedir<sup>15,16</sup>.

PKOS hastalarında US değerlendirmesinde 12 veya daha fazla antral follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) PKO olarak tanımlanmaktadır<sup>17</sup>. Hastalarımızın US incelemesinde sağ over volümü 15 hastada (%68) ve sol over volümü 13 hastada (%59) 10ml ve üzerinde bulunmuştur. Ayrıca US'de overlerde PKO görünümü 12 hastada (%54.5) saptanmıştır. Hastalarımızın bu sonuçları genel olarak literatür ile benzerlik göstermektedir. Unutulmamalıdır ki, PKOS tanısı düşünülen hastaların önemli bir kısmında overlerde PKO görünümü saptanamadığı gibi, sağlıklı kadınlarda da %20 oranında ultrasonografik olarak PKO görünümü bulunmaktadır<sup>8,16</sup>.

Birçok PKOS'lu hastada abdominal obezite ve insülin direnci görülmekte ve bu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riski artmaktadır. Ayrıca dislipidemi, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon ve inflamasyon sonucunda kardiyovasküler risk artışı saptanmaktadır<sup>2,12</sup>. Patogenez tam olarak açıklanamamakla birlikte insülin direncinin kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir<sup>3</sup>. İnsülin direnci PKOS'lu

kadınlarda diğer kadınlara göre 2-3 kat daha fazla beklenmektedir. Özellikle PKOS'u olan obez kadınlarda PKOS'u olmayan obezlere göre insülin direnci daha sık görülmektedir<sup>13</sup>. PKOS'u olan ve 40yaş üstündeki kadınlara, ailesel tip 2 DM ve gestasyonel DM öyküsü olanlara ve tüm obez kadınlara glukoz tolerans testi yapılması önerilmektedir<sup>18,19</sup>. Serum insülin düzeyi ve insülin direncinin ölçümü rutin olarak gerekli görülmemektedir<sup>20</sup>. Çalışmamızda hastaların tamamına 75 gr OGTT yapılarak DM ve prediyabet araştırıldı ve hiç birinde patolojik sonuç saptanmadı. Hastalarımızın ortalama insülin düzeyleri  $12.1 \pm 1.2 \mu\text{U/ml}$  idi ve hastaların %41'inde insülin direnci olduğu görüldü. İnsülin direnci saptanan hastalarımızın tamamı obez veya fazla kiloluydu.

PKOS hastalarında insülin direnci ve hiperinsülinizm sonucunda ortaya çıkan dislipidemi, hipertansiyon, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi ciddi kardiyovasküler risk faktörleri daha erken yaşta ortaya çıkabilmektedir<sup>19,20</sup>. Kendi hastalarımızı kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirdiğimizde, hiç birinde hipertansiyona ve inflamasyon göstergesi olan serum CRP yüksekliğine rastlamamakla birlikte, %68'inde HDL kolesterol düşüklüğü (<50 mg/dl) ile karşılaşıldı. HDL kolesterol düşüklüğünün de kardiyovasküler risk için önemli bir parametre olduğu zaten bilinmektedir<sup>4,21</sup>.

Obezite PKOS hastalarında yaklaşık % 40-60 oranında görülmektedir. Obezitenin değerlendirilmesinde vücut kitle indexi (VKI), bel çevresi, bel-kalça oranı gibi yöntemler kullanılabilir<sup>21</sup>. Bel-kalça oranı kadınlarda obezite ile birlikte kardiyometabolik risk artışı gösteren bir yöntemdir ve kadınlarda bu oranın  $\geq 0.85$  olması önemli risk artışı gösterir<sup>19,22</sup>. VKI'ne göre değerlendirmede 3 (%13.6) hastamız fazla kilolu, 8 (%36) hastamız obez grubuna girmektedir. Hastalarımızdan sadece 4'ünde (%18) bel-kalça oranı  $\geq 0.85$  bulunmuştur. Sonuçta bizim hasta grubumuzda obezite oranı da beklenenden daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, PKOS tanısıyla izlediğimiz hastaların küçük bir grubunda yaptığımız bu çalışmada, grubun tamamında hirsutizm olmasına rağmen, hiperandrojenizmin laboratuvar bulguları, insülin direnci ve obezite oranı beklenenden daha düşük bulunmuştur. Ancak hastaların büyük kısmında abdominal US'de over volüm artışı ve PKO görünümü ile PKOS tanısı desteklenmiştir. PKOS'lu

hastalarımızın daha doğru değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastanın alındığı ve kontrollü klinik çalışmalar yapmamız gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Abbot DH, Dumesic DA, Frank S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome-a hypothesis. *J Endocrinol.* 2002;174:1-5.
2. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2008;60:39-51.
3. Khan KA, Stas S, Kurukulasuriya LR. Polycystic ovarian syndrome. *J Cardiometa Syndr.* 2006;1:125-30.
4. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:215-22.
5. Nardo LG, Patchava S, Laing I. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Panminerva Med.* 2008;50:267-78.
6. Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet 2. Baskı (Ed M Özata):*365-9. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Work-shop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
9. Legro RS: Polycystic ovary syndrome-the new millennium. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;184:87.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
11. Milutinović DV, Macut D, Božić I, Nestorov J, Damjanović S, Matić G. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hypersensitivity and glucocorticoid receptor expression and function in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119:636-43.
12. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33:812-41.
13. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary

- syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4682-8.
14. Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:1004-10.
  15. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ & Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev.* 2013;14:95-109.
  16. Amato MC, Guarnotta V, Forti D, Donatelli M, Dolcimascolo S, Giordano C. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment. *Hum Reprod.* 2013;28:1919-28.
  17. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A et al. On behalf of the ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. [www.eje-online.org](http://www.eje-online.org) 2014 European Society of Endocrinology.
  18. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4546-56.
  19. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar- Morreale HF, Futterweit W et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-49.
  20. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20:334-52.
  21. Dean D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician.* 2004;69:2875-82.
  22. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları [Results of METSAR]. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya,2004.





## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Comparison of incidence and risk factors of delirium between general and regional anesthesia in elderly patients after lower extremity surgery

Alt ekstremitte cerrahisi geçiren yaşlı hastalarda genel ve rejyonel anestezi sonrası görülen deliryum sıklığı ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

İlke Küpeli<sup>1</sup>, Ersel Güleç<sup>2</sup>, Ebru Biricik<sup>2</sup>, Ömer Sunkar Biçer<sup>3</sup>, Yasemin Güneş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Department, Erzincan, Turkey  
<sup>2</sup>Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, <sup>3</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):34-40.*

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study is to compare the risk factors and the incidence of delirium following orthopedic surgery under the general or regional anesthesia in elderly patients.

**Material and Methods:** One hundred twenty elderly patients aged  $\geq 65$  years scheduled for total hip or knee arthroplasty and femur fracture surgery were enrolled into the study. Patients were allocated into two groups to receive regional anesthesia (group R, n=50) or general anesthesia (group G, n=70). Hemodynamic and blood parameters, potential risk factors of delirium including age, sex, duration of surgery, the type of anesthesia, coexisting disease, smoking and amount of drug used delirium tests (Confusion Assessment Method, Delirium Rating Scale-Revised-98), hospital stay and costs were recorded for all patients.

**Results:** Demographic data, duration of surgery, preoperative and postoperative hemodynamic and laboratory parameters were similar in two groups. Delirium incidence was 12.5% for all patients. We found delirium in six patients (8.6%) of group G and nine patients (18%) of group R. The most important risk factors were advanced age and polypharmacy for all patients. Hospital stay and cost were associated with severity of delirium.

**Conclusion:** We found that the incidence of delirium is 12.5% in elderly patients undergoing total hip or knee arthroplasty and femur fracture surgery. Advanced age and polypharmacy are risk factors of delirium. Delirium increases the hospital stay and cost.

**Key words:** General anesthesia, regional anesthesia, postoperative delirium

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada; ortopedik cerrahi geçiren yaşlı hastalarda genel anestezi veya rejyonel anestezi sonrası görülen deliryum insidanslarının ve risk faktörlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Total kalça protezi, total diz protezi, femur kırığı cerrahisi geçiren, 65 yaş üzeri toplam 120 hastada gerçekleştirildi. Genel anestezi (n: 70) veya rejyonel anestezi (n:50) uygulanmasına göre iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların, hemodinamik ve kan parametreleri, yaş, cinsiyet, ameliyat süresi, anestezi tipi, eşlik eden hastalıklar, sigara ve kullanılan ilaç miktarı gibi deliryumun potansiyel risk faktörleri, deliryum testleri (Confusion Assessment Method, Delirium Rating Scale-Revised-98), hastanede kalış süreleri ve maliyetleri kaydedildi.

**Bulgular:** demografik veriler, operasyon zamanı, preoperatif ve postoperatif hemodinamik ve laboratuvar değerleri her iki grupta aynıydı. Tüm hastalar için deliryum insidansı %12.5 idi. Grup G'de 6 hastada (%8.6), grup R'de 9 hastada (%18) deliryum görüldü. En önemli risk faktörlerinin ileri yaş ve polifarmasi olduğu saptandı. Ağır deliryum görülen hastalarda hastanede yatış süresi ve maliyet yüksekti.

**Sonuç:** bu çalışma total kalça- diz artroplastisi, femur kırığı cerrahisi geçiren yaşlı hastaların %12.5'unda deliryum geliştiğini göstermiştir. Deliryum insidansı rejyonel veya genel anestezi ile değişiklik göstermedi. İleri yaş ve polifarmasi deliryum için risk faktörleridir. Deliryum hastane maliyeti ve hastanede yatış süresini artırır.

**Anahtar kelimeler:** Genel anestezi, rejyonel anestezi, postoperatif deliryum

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İlke Küpeli, Mengücek Gazi Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Erzincan, Turkey. E-mail: ilkeser2004@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 30.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 27.07.2015

## INTRODUCTION

Delirium is a condition that characterized with an acute onset, and progressed undulated, presented with symptoms such as loss of attention, cognitive and circadian rhythm abnormalities<sup>1</sup>. The prevalence of delirium increases sharply with age, and about 20 percent of older patients have delirium at the time of hospital admission for any reason<sup>2</sup>.

Postoperative delirium (POD) has a special importance in the elderly patients undergoing surgery. The pathophysiological mechanism of POD is not fully clarified, however some contributing factors are known including previous delirium, age  $\geq 70$ , previous cognitive impairment, narcotic analgesic or benzodiazepine use before surgery, polypharmacy, previous history of POD, and self-reported health impairment from alcohol<sup>3</sup>. Perioperative triggers of delirium are acute pain, use of physical restraints, malnutrition, addition of three or more medications in 24–48 h, urinary bladder catheter, anemia, electrolyte and fluid disturbances, major surgical bleeding and blood transfusion<sup>4</sup>. Delirium is associated with increased the risk of mortality, prolonged hospital stay and higher costs<sup>5</sup>. Currently, the role of type of anesthesia is still unclear although many studies demonstrate that there is no difference between general and regional anesthesia in terms of the incidence of postoperative delirium<sup>6</sup>.

In the present study, we aimed to compare the effect of the general and regional anesthesia on the postoperative delirium incidence and to determine its risk factors in elderly patients undergoing lower extremity surgery.

## MATERIAL AND METHODS

After obtaining approval by the Cukurova University Clinical Research Ethics Committee and written informed consent, with American Society of Anesthesiologists physical status I-III, 120 patients aged  $\geq 65$  years scheduled for total hip or knee arthroplasty and femur fracture surgery were enrolled into the study. Exclusion criteria were patient refusal, abuse of alcohol and/or drugs, hypersensitivity to local anesthetics, vertebral abnormality, previous lumbar vertebra surgery, coagulation disorder, infection (systemic or local), cerebrovascular disease, chronic diabetes mellitus, renal and hepatic insufficiency, neurosurgery,

vascular surgery, frequent use of analgesic drug,  $\geq 5$  drugs per day and psychiatric medication. Two patients were excluded from the study; a patient developed acute kidney failure in the postoperative period and hypoglycemia occurred in one patient in group R. Total of 118 patients were included in the study. Patients were allocated into two groups to receive regional anesthesia (group R, n=48) or general anesthesia (group G, n=70). Blood pressure, heart rate and peripheral oxygen saturation, American Society of Anesthesiologists physical status (I-III), delirium tests (CAM and DRS-R-98) were recorded for all patients. Hematocrit, red and white blood cell counts, sodium, potassium, creatinine, and glycaemia values in blood samples were also recorded. Patients received iv morphine 0.1 mg/kg 30 minutes before the end of surgery and 5 mL of bupivacaine 0.5% with morphine 1mg via epidural catheter for postoperative analgesia in group G and group R, respectively. Hemodynamic and laboratory parameters and delirium tests were recorded for 24 and 72 hours in postoperative period. We administered haloperidol to patients if severe delirium occurred. We recorded some of the values that could be risk factors of delirium including age, sex, the duration of surgery, the type of anesthesia, coexisting disease, smoking and amount of drug used. We evaluated hospital stay and costs associated with delirium.

We recorded the laboratory test results including hemoglobin, red and white blood cell counts, platelet count, sodium, potassium, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, total protein, albumin and glucose values in patient's blood samples one day before surgery. Confusion Assessment Method (CAM) and the Delirium Rating Scale revised version-98 (DRS-R-98) tests were performed to assess the presence of preoperative delirium and its severity at the same time. On the day of surgery, after all patients were monitored with electrocardiography, non-invasive blood measuring and peripheral oxygen saturation, patients were randomly allocated into two groups to receive regional anesthesia (group R, n=50) or general anesthesia (group G, n=70) according to manual randomization list. In group G, anesthesia was induced with iv propofol (2 mg.kg-1) and maintained with 2% sevoflurane in a mixture of 65 % nitrous oxide and 35 % oxygen with a total gas flow rate of 6 L min-1. Neuromuscular relaxation was induced with iv rocuronium (0.5 mg.kg-1).

Intravenous infusion of 0.9% saline was administered at a volume of 5 mL/kg/h. Patients received morphine (0.1mg/kg) for postoperative analgesia 30 minutes before the end of the operation. Anesthesia was terminated and neuromuscular blockade was antagonized with neostigmine (0.05 mg.kg-1) and atropine sulphate (0.01 mg.kg-1). In group R, we performed combined spinal-epidural anesthesia to the patients in the sitting position. We inserted a 18-G Tuohy needle at the L3/L4 or L2/L3 intervertebral epidural space using an epidural loss of resistance technique and thus performed needle-through-needle technique for subarachnoid injection of 2 mL bupivacaine (0.5%) and fentanyl (25 mcg) by 27-G spinal needle. After subarachnoid injection, epidural catheter was advanced and fixed. Following the epidural catheter placement, patients were positioned to supine. Successful surgical anesthesia was defined as achieving a sensory blockade to T4 level with pinprick test. The level of motor block was determined according to Bromage scale. Intravenous infusion of 0.9% saline was administered at a volume of 5 mL/kg/h. Oxygen 2 L/min was given by nasal cannula during the surgery.

We did not perform sedation to any patients. If the patients complained of pain, 5mL of bupivacaine 0.5% could be administered. At the end of the surgery 5 mL of bupivacaine 0.5% plus morphine (1 mg), adding to 4 mL saline was injected via epidural catheter for postoperative analgesia. Side effects such as nausea and vomiting, chilling, hypertension, hypotension were noted. Epidural catheter was removed at 24th hours. Patients were assessed negative neurologic outcomes such as motor or sensory loss.

### Postoperative care

All patients were evaluated at postoperative 24th and 72th hours with laboratory tests including hemoglobin, sodium, potassium, BUN, creatinine, total protein, albumin and glucose values in blood samples and delirium tests (CAM and DRS-R-98). CAM measures the presence or absence of delirium according to four diagnostic criteria as following; acute onset and fluctuating course, inattention, disorganized thinking and altered level of consciousness. Diagnosis of delirium requires the presence of both the first and the second criteria

and of either the third or the fourth criterion. DRS-R-98 rates the severity of delirium as 0-11 "no delirium", 12-16 "mild delirium" and  $\geq 17$  "severe delirium". Hypoactive and hyperactive delirium distinction was made according to clinical findings. If patients had positive values according to the CAM and DRS-R-98 value  $\geq 17$ , they were consulted to the psychiatry.

The primary outcome measure was the presence of postoperative delirium as defined by CAM criteria. Secondary outcome measures were severity of delirium rated with the DRS-R-98, length of hospital stay and costs. The patients who are diagnosed postoperative delirium received 1-5 mg haloperidol depending on the severity of delirium.

### Statistical analysis

All statistical analysis was performed with SPSS for Windows, version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Characteristics of patients according to the presence of delirium were compared using chi-square analysis or Fisher test. Categorical measurements were valued as means and proportions, continuous measurements were summarized as mean and standard deviation (median and minimum-maximum, if necessary). Potential independent factors of delirium were evaluated using logistic regression analysis. A p value  $< 0.05$  was considered as the level of statistical significance.

## RESULTS

Mean age was  $71.8 \pm 6.7$  and  $72.7 \pm 6.1$  in group G and group R, respectively. There was no statistical difference between the groups ( $p=0.486$ ). The percentage of female patient was 69.1% and that of male was 30.9%. Total hip arthroplasty to 46 patients, total knee arthroplasty to 65 patients and other procedures (extremity amputation, fracture and tumor surgery) to nine patients were performed. There was no statistical difference between the groups according to the coexisting disease. There was no difference between two groups according to the smoking, alcohol or drug use. Laboratory and hemodynamic results were similar in both groups at 24th and 72th hours. ( $p \geq 0.05$ ) Seven patients required to perioperative blood transfusion in both groups. Postoperative delirium incidence was 12.5% at both 24 and 72 hours for all patients (Table 1).

**Table 1. The incidence of delirium according to time**

	Group G n (%)	Group R n (%)	Total n (%)	P value
<b>DRS-preop</b>				
No delirium	68(97.1%)	48(96%)	0(0%)	1.000
Mild	2(2.9%)	2(4%)	4(3.3%)	
<b>DRS –postop 24h</b>				
No delirium	64(91.4%)	41(82%)	0(0%)	0.313
Mild delirium	3(4.3%)	4(8%)	7(5.8%)	
Severe delirium	3(4.3%)	5(10%)	8(6.6%)	
<b>DRS- postop 72h</b>				
No delirium	63(91.3%)	41(82%)	7(5.8%)	0.392
Mild delirium	3(4.3%)	4(8%)	8(6.6%)	
Severe delirium	3(4.3%)	5(10%)		

Eight patients with severe delirium were administered haloperidol (severe delirium; CAM positive and DRS-R-98  $\geq 17$ ). One patient had a confusion depend on hypoglycemia and one patient had a delirium depend on acute kidney failure in

group R. DRS-R-98 scores were similar in both groups, however DRS-R-98 scores at 24th and 72th hours were statistically higher than preoperative scores ( $p=0.046-0.0001$ , respectively) (Table 2).

**Table 2. The distribution of DRS-R-98 scores of the groups according to time.**

DRS-R-98 score	Group G Mean $\pm$ SD Med(Min-Max)	Group R Mean $\pm$ SD Med(Min-Max)	Total Mean $\pm$ SD Med(Min-Max)	P value
Preop	2.6 $\pm$ 3.3 2(0-14)	2.3 $\pm$ 3.7 0(0-14)	2.5 $\pm$ 3.5 1(0-14)	0.191
Postop 24h	4.3 $\pm$ 5.3 3(0-28)	5.8 $\pm$ 6.7 3(0-23)	4.9 $\pm$ 5.9 3(0-28)	0.420
Postop72h	4.2 $\pm$ 5.5 2(0-26)	4.8 $\pm$ 6.5 3(0-23)	4.5 $\pm$ 5.9 3(0-26)	0.898
p*		0.046	0.0001	

p: Mann Whitney U test; p\*: as a result of Repeated measures analysis of groups change over time and the total of all patients in the groups without group variables change over time is to test; preop: delirium rating scale for preoperative period; postop 24h: delirium rating scale for postoperative 24th hour; postop 72h: delirium rating scale for postoperative 72th hour

Four of patients (3.3%) with delirium were hyperactive type and eleven of them (9.1%) were hypoactive type. We found that the most important preoperative risk factor that was assessed with DRS-R-98 was older age (95% confidence interval (CI) 0.12-0.29) ( $p=0.0001$ ).

On the other hand, the most important independent risk factors were older age and drug use for postoperative 24 (R=0.44) (95% CI 0.16-0.47 and 95% CI 0.12-4.96, respectively) and 72 hours (R=0.45) (95% CI 0.19-0.5 and 95% CI 0.38-5.15). Delirium incidence of patients who had three or more drug use history was 46.6%. The hospital stay was longer and cost of treatment was higher in patient with delirium than those without delirium ( $p=0.0001$ ) (Table 3). However, there was no

statistical difference between hyperactive and hypoactive types.

## DISCUSSION

In the present study, we investigated the difference between the regional and general anesthesia in terms of postoperative delirium incidence and its risk factors. We found that the overall incidence of delirium was 12.5%; it was 8.6% and 18% for general and regional anesthetic techniques, respectively. We also determined that the most important risk factors for postoperative delirium were the older age and multiple drug use history and postoperative delirium increased the hospital stay and costs. The incidence of delirium was reported as 12–51% for orthopedic surgery<sup>7</sup>. However,

postoperative delirium incidence may not be precisely estimated because of the many factors can mask to describe it, especially in cases with a poor prognosis. The risk factors of delirium include dementia, depression, >70 age, male sex, preoperative opioid or benzodiazepine use, alcohol

use, immobility, previous history of delirium, dehydration, malnutrition, vision impairment, coexisting severe disease such as chronic renal or hepatic disease, stroke, metabolic derangements, BUN/creatinine ratio >18, tobacco use, previous vascular surgery<sup>4,8,9</sup>.

**Table 3. The hospital stay and costs**

	No delirium (n=105)	Hyperactive Type (n=4)	Hypoactive Type (n=11)
Hospital stay (day)	6.4±1.6 (2-9)	10.0±4.7 (4-15)	11.5±5.9 (6-27)
Costs of treatment (TL)	3276.8±1452.7 (570-6800)	6027.5±977.8 (5200-7430)	4640.4±2008.9 (1280-6800)

TL: Turkish Liras

Delirium is associated with various negative outcomes including increased functional inability, institutionalization, dementia and risk of death as independent of age, gender, coexisting disease, disease severity and the presence of dementia<sup>10</sup>. One question that needs to be asked is whether the type of anesthesia has an effect on the rate of postoperative delirium. Several studies comparing general anesthesia with regional anesthesia suggests both anesthetic techniques are similar in terms of incidence of POD<sup>1,8,11-14</sup>. However, the trials had heterogeneous groups of patients and various intraoperative anesthetic agents and also various surgical procedures were used in these studies. Sieber et al<sup>15</sup>. studied the effect of depth of sedation on the development of POD in elderly patients undergoing hip fracture surgery. The authors stated that the light sedation with propofol during regional anesthesia reduced the incidence of POD by 50% compared with deep sedation.

Marcantonio et al. investigated the severity and psychomotor variants of POD and their relationship with outcomes in patients underwent hip fracture repair. This study revealed that severe delirium is usually associated with poor outcomes compared to mild delirium. Hypoactive type of delirium is more frequent than hyperactive type and is associated with improved outcomes<sup>16</sup>. In a study by Ansaloni et al. including 351 elderly patients undergoing general surgery, the overall incidence of POD was 13.2%, and there were hyperactive type in 55%, hypoactive type in 26% and mixed in 19% of patients<sup>17</sup>. The overall incidence of POD of this study is similar to that of our study; however, subtype incidences of POD are considerably higher than our results. Robinson et al. found the overall incidence of delirium was 44% in elderly patients underwent major abdominal, thoracic or vascular surgery. Furthermore, the incidence of hypoactive, mixed

and hyperactive type of delirium were 66%, 33% and 2%, respectively<sup>18</sup>. These results are significantly higher compared to our study. The reason for these higher incidences can be that all the patients required a postoperative intensive care unit admission after major surgery. In another study, Slor et al. found that the incidence of hypoactive type was 16.7%, hyperactive type was 23.3%, mixed type was 20%, no motor subtype 3.3% and variable profile was 36.7%<sup>19</sup>. Several studies reported that multiple drug use could be responsible for the increased incidence of POD<sup>20-22</sup>. Conversely, a study by Nie et al. did not found relation between more than three medications and delirium<sup>23</sup>.

There are conflicting results on relation between opioid administration and the incidence of POD. Radtke et al studied the effect of the choice of opioid analgesic drug on POD and the authors found the increased incidence of POD associated with opioid analgesic use<sup>24</sup>.

Similarly, a prospective cohort study investigating the effect of opioids on the development of delirium after hip fracture revealed that the patients who received <10 mg of parenteral morphine per day had more likely delirium than those who were given more analgesics. Additionally, meperidine was associated with increased risk of delirium compared with other opioid drugs<sup>25</sup>. On the other hand, a prospective observational study evaluating the effect of postoperative pain on the development of POD revealed that there was no relation between type of opioids or their cumulative doses and an increased risk of delirium<sup>26</sup>. It should be considered that postoperative pain can lead to increased incidence of POD or POD can limit the patient's analgesic demand. For postoperative pain control, we administered morphine 0.1 mg/kg iv and 1 mg mixed bupivacaine via epidural catheter to the

patients receiving general and regional anesthesia, respectively.

The deterioration of some blood parameters such as abnormal albumin, hematocrit, abnormal glucose, blood urea nitrogen/creatinine ratio and sodium or potassium abnormalities was reported as associated with increased risk of delirium<sup>17,18,27,28</sup>. In our study, we found no significant differences according to the preoperative, 24th hours and 72th hours blood parameters for POD incidence and no abnormal values. We determined POD in one patient who had high BUN/Cr ratio (27.6) and one patient who had hypoglycemia. Limitations of this study are the exclusion of patients who have the predisposing factors of delirium including dementia or cognitive impairment, depression, visual and hearing impairment, use of physical restraints, use of urinary catheters, emotional stress. Additionally, lack of intraoperative blood transfusion and fluid administration assessments restrict this study. Our study is consistent with previous results including longer hospital stay and increased costs, risk factors such as the older age and multiple drug use in patients with postoperative delirium. Increasing the number of patients and prolongation of postoperative follow-up period will be helpful for future studies.

In the current study, we concluded that there is no difference between regional and general anesthesia in terms of the incidence of POD, older age and >3 or more drug use are associated with increased incidence of POD. POD increases the hospital stay and costs.

## REFERENCES

1. Ellard L, Katznelson R, Wasowicz M, Ashworth A, Carroll J, Lindsay T et al. Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:458-61.
2. Sharon K. Inouye, M.D., M.P.H. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354:1157-65.
3. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23:84-9.
4. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009;103:141-6.
5. Schrader SL, Wellik KE, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Woodruff BK, Wingerchuk DM. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at-risk elderly patients. *Neurologist*. 2008;14:134-7.
6. Steiner LA. Postoperative delirium. part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesth*. 2011;28:628-36.
7. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911-22.
8. Chaput AJ, Bryson GL. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. *Can J Anaesth*. 2012;59:304-20.
9. Inouye SK. Delirium in older persons. *New Engl J Med*. 2006;354:1157-65.
10. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:443-51.
11. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*. 2006;53:669-77.
12. Slor CJ, de Jonghe JF, Vreeswijk R, Groot E, Ploeg TV, van Gool WA et al. Anesthesia and postoperative delirium in older adults undergoing hip surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1313-9.
13. Mouzopoulos G, Vasiliadis G, Lasanianos N, Nikolaras G, Morakis E, Kaminaris M. Fascia iliaca block prophylaxis for hip fracture patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Orthop Traumatol*. 2009;10:127-33.
14. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesth*. 2005;22:492-9.
15. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:18-26.
16. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: Their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:850-7.
17. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*. 2010;97:273-80.
18. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009;249:173-8.
19. Slor CJ, Adamis D, Jansen RW, Meagher DJ, Witlox J, Houdijk AP et al. Delirium motor subtypes in elderly hip fracture patients: risk factors, outcomes and longitudinal stability. *J Psychosom Res*. 2013;74:444-9.
20. McAlpine JN, Hodgson EJ, Abramowitz S, Richman SM, Su Y, Kelly MG et al. The incidence and risk

- factors associated with postoperative delirium in geriatric patients undergoing surgery for suspected gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2008;109:296-302.
21. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM, Clevers GJ, Pel-Littel R. Elderly patients with a hip fracture: the risk for delirium. *Appl Nurs Res.* 2003;16:75-84.
  22. Martin NJ, Stones MJ, Young JE, Bedard M. Development of delirium: a prospective cohort study in a community hospital. *Int Psychogeriatr.* 2000;12:117-27.
  23. Nie H, Zhao B, Zhang YQ, Jiang YH, Yang YX. Pain and cognitive dysfunction are the risk factors of delirium in elderly hip fracture Chinese patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54:e172-4.
  24. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:411-6.
  25. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:76-81.
  26. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg.* 1998;86:781-5.
  27. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation.* 2009;119:229-36.
  28. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Int Med.* 1998;13:204-12.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Maternal serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfatın preeklampsideki rolü

The role of maternal free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in preeclampsia

Çağdaş Çöllüoğlu<sup>1</sup>, Cenk Gezer<sup>1</sup>, Atalay Ekin<sup>1</sup>, Sefa Kurt<sup>2</sup>, Ulaş Solmaz<sup>1</sup>, Cüneyt Eftal Taner<sup>1</sup>, Mehmet Özeren<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):41-46.*

### Abstract

**Purpose:** The purpose of our study was to investigate whether maternal serum levels of androgens, especially testosterone, are higher in patients with preeclampsia than in matched normotensive control subjects.

**Material and Methods:** A prospective study was performed on 67 preeclamptic patients and 51 normotensive pregnant women. Study group was assessed for presence of preeclampsia and the values of serum free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. The receiver operator curve was used to evaluate cut-off, sensitivity and specificity values.

**Results:** Free testosterone levels were significantly higher in patients with preeclampsia ( $2.36 \pm 1.2$  pg/ml) than the control group ( $1.62 \pm 0.96$  pg/ml) but there was no significant difference in dehydroepiandrosterone sulfate levels. The optimal cut-off point to predict preeclampsia was a 2.025 pg/ml or higher levels for free testosterone with a sensitivity of 56%, specificity of 78.4%, positive predictive value of 71.8%, negative predictive value of 64.5% and with a likelihood ratio of 2.6.

**Discussion:** Levels of the potent androgen free testosterone were significantly higher in women with preeclampsia than in normotensive women with similar maternal ages. Although the statistical analysis revealed that these markers were weak predictors of preeclampsia to be used in clinical practice the difference may indicate a role for testosterone in the pathogenesis of preeclampsia.

**Key words:** Preeclampsia, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kliniğimizde preeklampsi tanısı konulan gebeler ile normotansif gebelerin serum androjen seviyelerini karşılaştırarak androjenler ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Maternal yaş açısından eşleştirilmiş, preeklampsi tanısı konulan 64 hasta ve normotansif 51 gebe prospektif olarak çalışmamıza dâhil edildi. Preeklamptik ve normotansif gruplar demografik veriler ve maternal serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Tanısal değerlendirme için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver operating characteristic) analizi yapıldı.

**Bulgular:** Grupların serbest testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Serbest testosteron düzeyleri preeklampsi grubunda  $2.36 \pm 1.2$  pg/ml iken kontrol grubunda  $1.62 \pm 0.96$  pg/ml olarak saptandı. Serbest testosteron düzeyi için eşik değeri 2.025 pg/ml alındığında preeklampsiyi belirlemedeki sensitivitesi %56, spesifitesi %78.4, pozitif prediktif değeri %71.8, negatif prediktif değeri %64.5 ve pozitif olabilirlik oranı 2.6 olarak saptandı.

**Sonuç:** Serbest testosteron düzeyleri benzer yaş grubundaki preeklampsi kadınlarda normotansif kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksektir. İstatistiksel analiz bu markerların klinik pratikte preeklampsi için zayıf belirteçler olduğunu göstermesine rağmen, bu farklılık testosteronun preeklampsinin patogenezindeki bir rolünü işaret ediyor olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsi, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cenk Gezer, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Turkey. E-mail: drcenkgezer@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 31.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 09.07.2015



## GİRİŞ

Gebelikte hipertansif hastalıklar %5-10 sıklıkla ortaya çıkar ve maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisini oluşturur<sup>1</sup>. Preeklampsi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve patofizyolojisi ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür<sup>2</sup>. Günümüzde en çok kabul gören teori erken gebelik haftalarında plasentasyondaki anormalliklerdir. Ancak bu duruma yol açan immünolojik ve endokrin faktörler halen kesin olarak bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, androjenlerin özellikle testosteronun hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>3-5</sup>. İn-vivo ve in-vitro deneylerde androjenlerin vasküler reaktivite, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAA), eikosanoidler ve trombositler üzerindeki etkilerinin preeklampside ortaya çıkan patolojilere benzer olduğu gösterilmiştir<sup>6,7</sup>.

Preeklampşik gebelerde de hormon seviyelerinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Acromite ve ark. preeklampsili primigravid kadınları benzer gestasyon haftası ve yaştaki normotansif kadınlarla karşılaştırdıkları çalışmalarında testosteron seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini bulmuşlardır<sup>4</sup>. Benzer şekilde, Sharifzadeh ve ark. seks hormon bağlayıcı globulin ve androstenedion seviyelerinin de preeklampşik kadınlarda yükseldiğini göstermişlerdir<sup>3</sup>. Preeklampsi hastalarındaki yüksek androjen seviyelerinin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir<sup>5</sup>. Buna göre, aromataz aktivitesindeki bozukluk nedeniyle serum androjenlerinin östrojenlere dönüştürülmesi azalmakta ve bu durumun yüksek androjen seviyelerine yol açtığı öne sürülmektedir<sup>3</sup>.

Yapılan çalışmalar bize preeklampside androjen seviyelerinin klinik önemi hakkında çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın amacı da kliniğimizde preeklampsi tanısı konulan gebeler ile normotansif gebelerin serum androjen seviyelerini karşılaştırarak androjenler ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2009 ve Haziran 2009 dönemi arasında başvuran, maternal

yaş açısından eşleştirilmiş, preeklampsi tanısı konulan 64 hasta ve normotansif 51 gebe yazılı onamları alınarak prospektif olarak çalışmamıza dâhil edildi. Çalışmamıza Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alındı.

Tanı konulan tüm preeklampsi ve kontrol grubu hastaları 22-40 hafta arasındaydı ve preeklampsi tanısı 'American College of Obstetrics and Gynecology' kriterlerine göre konuldu<sup>8</sup>. Çoğul gebeliği bulunanlar, kronik hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik hastalığı bulunanlar, akut ya da kronik enflamatuvar hastalığı olanlar, daha önceden herhangi bir endokrin hastalık öyküsü ya da kan tablosunu etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar ve mevcut gebelikte in-utero mort fetalis gelişen hastalar (n = 14) çalışma dışı bırakıldı. Klinik ve laboratuvar verisi ile tanıları doğrulanan toplam 50 preeklampsi hastası çalışmaya alındı. Tüm olgulardan antepartum dönemde 4 ml venöz kan alındı ve bu kanda dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) ve serbest testosteron seviyeleri bakıldı. Hastaların demografik bilgileri, tanı aldığı hafta, doğum şekli, cinsiyet ve doğum kilosu kaydedildi. Hormon analizleri hormon laboratuvarında Radiation Immunoassay yöntemi ile Immulite hormon oto analizörde bakıldı.

## İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, yüzde, minimum ve maksimum değer) yanı sıra niceliksel verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmasında, 'independent sample t' testleri kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tanısal değerlendirme için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. ROC eğrisi çizdirilerek eğrinin altında kalan alan hesaplandı, eşik değer belirlenerek; sensitivite, spesifisite ve pozitif, negatif prediktif değerler formüllere göre hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p < 0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen 51 preeklampşik gebe kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; preeklampşik grupta ortalama maternal yaş 30.1 (dağılım: 18 – 47) iken kontrol grubunda 28.1 (dağılım: 19 – 41) olarak bulundu. Ortalama gestasyonel yaş preeklampsi grubunda 32.4±2.9 hafta ve ortalama gebelik sayısı

2.06 ± 1.4 iken kontrol grubunda ortalama gestasyonel yaş 38.4 ± 2.5 hafta ve ortalama gebelik sayısı 2.0 ± 0.9 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında maternal yaş, gebelik sayısı, cinsiyet, sigara kullanımı ve yardımcı üreme teknikleri kullanımı

açısından fark saptanmamakla birlikte gebelik haftası, doğum kilosu, sezaryen oranı ve paternal yaş değerlerinde anlamlı fark bulundu. Çalışma ve kontrol grubu demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Çalışma grubunun genel özelliklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması**

	Preeklampsi grubu (n = 50)	Kontrol grubu (n = 51)	p
Maternal yaş (y)	30.2 (±5.9)	28.1 ± 5.4	0.074
Paternal yaş (y)	33.5 ± 6,8	29.8 ± 4.9	0.002
Gebelik sayısı	2.1 ± 1.4	2 ± 0.9	0.35
Gebelik haftası (h)	32.4 ± 2.9	38.4 ± 2.5	0.002
Doğum kilosu (gr)	2420 ± 756	3344 ± 428	< 0.001
Kız / erkek oranı	29/21 (1.38)	23/28 (0.82)	0.196
Sezaryen oranı	35 (70)	25 (49)	0.032
Sigara kullanımı	9 (18)	9 (17.6)	0.963
YÜT	6 (12)	8 (15.7)	0.59
Sistolik KB (mm/hg)	156 ± 18	112 ± 13	0.01
Diastolik KB (mm/hg)	96 ± 14	70 ± 12	0.02

\*Değerler ortalama ± standart sapma ya da sayı (yüzde) olarak verilmiştir. KB, kan basıncı; YÜT, yardımcı üreme teknikleri.

İki grubun serum hormon düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Serbest testosteron ve DHEAS düzeyleri preeklampsi grubunda sırasıyla 2.36 ± 1.2 pg/ml ve 101.506 ± 66.24 g/dL iken kontrol grubunda sırasıyla 1.62 ± 0.96 pg/ml ve 111.451 ± 61.49 g/dL olarak saptandı. Gruplar arasındaki

serbest testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken DHEAS düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama serbest testosteron ve DHEAS değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Preeklampsi hastalarının serum hormon konsantrasyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.**

	Preeklampsi grubu (n = 50)	Kontrol grubu (n = 51)	p
Serbest testosteron (pg/ml)*	2.36 ± 1.2	1.62 ± 0.96	0.004
DHEAS (g/dL)*	101.506 ± 66.24	111.451 ± 61.5	0.241

\*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat

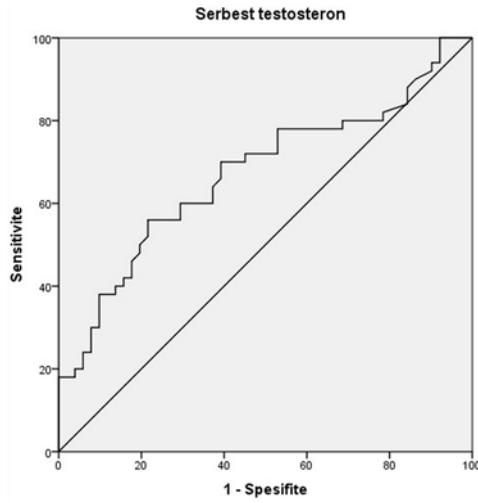
Serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinin Preeklampside tanısal değeri için ROC analizi yapıldı. Değerlerin dağılımının uyumsuz olması nedeniyle DHEAS düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri saptanamadı, sadece serbest testosteron düzeyi için anlamlı bir eşik değeri verilebildi. Eşik değeri 2.025 pg/ml alındığında

testin sensitivitesi %56, spesifitesi %78.4, pozitif prediktif değer %71.8, negatif prediktif değer %64.5, pozitif olabilirlik oranı 2.6 olarak saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (area under curve) serbest testosteron için 0.673 olarak hesaplandı (Şekil 1). Tablo 3’de serbest testosteronun preeklampsiyi belirlemedeki tanısal değeri gösterilmiştir.

**Tablo 3. Serbest testosteronun preeklampsi hastalarını belirlemedeki tanısal değeri**

	AUC*	Sensitivite (%)*	Spesifite (%)*	PPD(%)*	NPD(%)*	+LR*	-LR*
Serbest testosteron pg/ml (≥ 2.025)	0.673 (0.566- 0.779)	56 (41.2-70)	78.4 (64.7-88.7)	71.8 (55.1-85)	64.5 (51.3-76.3)	2.6 (1.5-4.6)	0.56 (0.4-0.79)

\* Değerler ortalama %95 güven aralığında verilmiştir. AUC, area under curve (eğri altında kalan alan); LR, olabilirlik oranı; NPD, negatif prediktif değer; PPD, pozitif prediktif değer



Şekil 1. Serbest testosteron için ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrisi. Eğri altında kalan alan 0.673 olarak hesaplanmıştır

## TARTIŞMA

Preeklampsi, bir sempatik vasküler hiperaktivite ve hiperkoagulabilite durumu olup, vasküler hiperaktivitenin anjiyotensin II sensitivitesi ve eikosanoid seviyesindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>6,7</sup>. Hayvan deneylerinde testosteronun norepinefrin ve araşidonik aside karşı damarların gösterdikleri vazopressör cevabı arttırması ve vasküler hiperaktiviteye neden olması preeklampsi patofizyolojisinde androjenlerin etkisinin olabileceğini göstermesi açısından önemlidir<sup>3,9,10</sup>.

Gebelikte maternal androjenlerin ana kaynağı fetal adrenalenden sentezlenen DHEAS'tır<sup>11</sup>. DHEAS plasentada plasental sülfataz tarafından DHEA'na ve sonrasında testosteron ve östrojenlere dönüştürülür. Gebelerde fetoplasental ünite kaynaklı üretime bağlı olarak serum androjen seviyeleri gebe olmayanlara göre artmıştır ancak gebelik ilerledikçe ve plasenta büyüdükçe artan plasental aktiviteye bağlı olarak androjen seviyeleri düşer ve östrojen seviyeleri artar<sup>12-14</sup>. Hipertansif gebelerde ise plasental aromatisasyon basamaklarındaki defektler nedeniyle aromatisasyonda bozukluk olduğu ve androjen seviyelerindeki bu azalmanın olmadığı gösterilmiştir<sup>14</sup>.

Yapılan çalışmalar androjenlerin insanlarda ve hayvanlarda preeklampsiye benzer fizyolojik

değişikler ortaya çıkardığını göstermektedir<sup>6,9,10,15,16</sup>. Yüksek testosteron seviyelerinin vasküler endotelial hasara ve RAA üzerinden hipertansiyona neden olduğu, norepinefrin ve araşidonik asit türevi vasopressör ajanlara olan vasküler yanıtı arttırdığı ve invitro prostasiklin üretimini azaltarak ve eikosanoid (tromboksan dâhil) üretimini arttırdığı saptanmıştır<sup>6,9,10</sup>. Bunun yanında androjenler, direkt olarak trombosit agregasyonunun artmasına da neden olabilmektedirler<sup>10</sup>. Ortaya çıkan sonuç ise endotel hasarı, artmış vasküler yanıtı bağlı vasküler kontraksiyon ve artmış bir tromboksan/prostosiklin oranı nedeniyle koagülasyona yatkınlıktır<sup>10,15,16</sup>. Androjenlerin sebep olduğu tüm bu etkiler preeklampsi patofizyolojisinde görülenlere benzerdir.

Biz de çalışmamızda potent bir androjen olan serbest testosteron düzeylerinin preeklampsi hastalarında, normotansif gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Testosteron için eşik değeri 2.025 pg/ml alındığında hastalığı saptamadaki sensitivitesi %56, spesifisitesi %78.4, pozitif prediktif değer %71.8, negatif prediktif değer %64.5, pozitif olabilirlik oranı 2.6 olarak saptadık ancak çalıştığımız bir diğer androjen olan DHEAS seviyelerinde ise anlamlı fark saptamadık. Preeklampside androjen seviyelerini inceleyen çalışmalarda birbiriyle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Bizim sonuçlarımızın aksine Miller ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada preeklampşik gebeler

ile normotansif gebelerdeki total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır<sup>17</sup>. Fıçıçığı ve ark. ise yaptıkları çalışmada normotansif hastalarda serbest testosteron ve DHEAS'ı daha yüksek bulmuşlardır<sup>18</sup>. Diğer taraftan Sharifzadeh ve ark. ve Acromite ve ark. yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak preeklampsili hastalarında DHEAS seviyelerini normal ve testosteron seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır<sup>3,4</sup>. Troisi ve ark. da preeklampsili hastalarında normotansif gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek testosteron seviyeleri saptamışlar fakat DHEAS düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit etmediklerini bildirmişlerdir<sup>19</sup>.

Preeklampside saptanan artmış kan androjen seviyelerinin hastalığın bir parçası olan hemokonsantrasyonun bir sonucu olabileceği ya da fetal cinsiyete bağlı olabileceği de düşünülebilir<sup>20</sup>. Ancak hem bizim çalışmamızda hem de destekleyen çalışmalarda saptanan sadece serbest testosteronun artmış olması ve DHEAS seviyesinde anlamlı fark olamaması sebebin hemokonsantrasyon olmadığını göstermektedir. Ayrıca fetal cinsiyet açısından da çalışmamızda gruplar arasında fark olmaması, artmış düzeylerin erkek cinsiyete bağlı artmış testosteron üretimi olmadığını göstermesi açısından önemlidir. Çalışmalarda elde edilen yüksek testosteron değerlerine karşın normal DHEAS seviyelerinin ise DHEAS'ın prekürsör bir madde olması ve sonrasında östrojen ve testosterona dönüşmesi nedeniyle olduğu düşünülebilir<sup>11</sup>.

Androjenlerin preeklampsili patofizyolojisindeki rolünü destekleyen bir diğer bulgu da, yine majör bulgusu hiperandrojenemi olan polikistik over sendromundaki artmış preeklampsili insidansdır. Preeklampsili hastalarında saptanan artmış inhibin-A düzeyi bilindiği gibi polikistik over sendromlu kadınlarda da saptanır ve hiperandrojeneminin sebebinin inhibin A'nın teka hücrelerinden androjen üretimini arttırması olduğu düşünülmektedir<sup>21-23</sup>. Preeklampsili hastalarında saptanan inhibin-A artışının da androjen artışına neden olarak etkilerinin gösteriyor olması mümkündür.

Preeklampsili sadece gebeliğe özgü bir durum olduğu için saptanan androjen metabolizması bozukluğunun gebelik sonrasında sona ermesi beklenebilir. Lauvori ve arkadaşlarının preeklampsili hastaların takibinde 17 yıl sonra bile artmış testosteron seviyeleri saptanması ve Serin ve arkadaşlarının ise doğum sonrasında 6. haftada preeklampsili gebelerde normotansif gebelere oranla serbest testosteron

seviyelerini yüksek saptamaları, bize bu hastalarda sadece gebeliğe bağlı değil, öncesinde de bir androjen metabolizma bozukluğu olabileceğini göstermektedir<sup>5,24</sup>.

Sonuç olarak, Preeklampside ortaya çıkan patofizyolojik olaylardan birisinin de endokrin değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Biz de yaptığımız çalışmada serbest testosteron düzeylerinin preeklampsili gebelerde, normotansif gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulduk. Tüm bulgular göz önüne alındığında preeklampsili etiolojisinde androjenlerin de rolü olabileceği kanısındayız. Ancak başta testosteron olmak üzere maternal seks hormon düzeylerinin preeklampsinin erken tanısındaki yerinin tam olarak belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya gerek olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL. Williams Obstetrics, 22nd edition; McGraw-Hill, New York: 2005.
2. Rochat RW, Koonin L, M Atrash H, Jewett JF. Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol.* 1988;72:91-7.
3. Sharifzadeh F, Kashanian M, Fatemi F. A comparison of serum androgens in pre-eclamptic and normotensive pregnant women during the third trimester of pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:834-6.
4. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:60-3.
5. Serin IS, Kula M, Basbug M, Başbuğ M, Unlühizarci K, Güçer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:1009-13.
6. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW. Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol.* 1978;235:242-6.
7. Ajayi AA, Hercule H, Cory J, Hayes BE, Oyekan AO. Gender difference in vascular and platelet reactivity to thromboxane A(2)-mimetic U46619 and to endothelial dependent vasodilation in Zucker fatty (hypertensive, hyperinsulinemic) diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59:11-24.
8. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2002;99:159-67.
9. Bachmann J, Feldmer M, Ganten U, Stock G, Ganten D. Sexual dimorphism of blood pressure:

- possible role of the renin-angiotensin system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40:511-5.
10. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Androgen-mediated sensitivity in platelet aggregation. *Am J Physiol.* 1977;232:381-5.
  11. Çiçek N, Bala A. Gebelikte androjen metabolizması bozuklukları. *Maternal Fetal Tıp Perinatoloji Medikal Network.* 2001;828-36.
  12. Harrison RF, Mansfield MD. Maternal plasma androgens in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:695-704.
  13. Gant NF, Hutchinson HT, Siiteri PK, MacDonald PC. Study of the metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111:555-63.
  14. Hähnel ME, Martin LD, Michael CA, Hähnel R. Metabolism of androstenedione by placental microsomes in pregnancy hypertension. *Clin Chim Acta.* 1989;181:103-8.
  15. Bern MM, Driscoll SG, Leavitt T Jr. Thrombocytopenia complicating preeclampsia: data to support new model. *Obstet Gynecol.* 1981;57:28-33.
  16. Wakasugi M, Noguchi T, Kazama YI, Kanemaru Y, Onaya T. The effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) by vascular tissues. *Prostaglandins.* 1989;37:401-9.
  17. Miller NR, Garry D, Cohen HW, Figueroa R. Serum androgen markers in preeclampsia. *J Reprod Med.* 2003;48:225-9.
  18. Fişicioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2003;23:134-7.
  19. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D et al. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol.* 2003;32:455-60.
  20. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35:317-57.
  21. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008;26:72-84.
  22. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet.* 1997;349:1285-8.
  23. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Duhamel A, Duhamel A, Deroubaix-Allard D, Racadot A et al. Serum alpha-inhibin levels in polycystic ovarian syndrome: relationship to the serum androstenedione level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1939-43.
  24. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen E, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:344-7.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Diagnostic and management difficulties in congenitally long QT syndrome: a single centre experience

Konjenital uzun QT sendromunda tanısal ve yönetimsel zorluklar: tek merkez deneyim

Alev Arslan<sup>1</sup>; Sevcan Erdem<sup>2</sup>, Osman Küçükosmanoğlu<sup>2</sup>; Nazan Özbarlas<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Cardiology, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):47-50.*

### Abstract

**Purpose:** Long QT Syndrome (LQTS) is characterized by prolonged ventricular repolarization and tendency to malignant tachyarrhythmia. We reported 16 patient diagnosed congenitally LQTS as a tertiary centre's 12 years experience.

**Material and Methods:** Patients whom diagnosed as congenitally LQTS in Cukurova University Divison of Pediatric Cardiology between years 2001 to 2013 were included the study.

**Results:** Sixteen patients (6 female, 12 male) were diagnosed as congenitally LQTS. Mean age of patients was 10 years (2.6-20 years), mean follow up period was 35 months (11-120 months). Mean corrected QT interval was measured 520 ms (470-590 ms). At the diagnosis nine of sixteen patients (56%) had syncope, convulsion or cardiac arrest history, and three of them were misdiagnosed as epilepsy and were treated with antiepileptic drugs as well.

**Conclusion:** We want to underline the importance of electrocardiography monitoring at all family members and some patients who misdiagnosed as recurrent seizures.

**Key words:** Long QT Syndrome, syncope, sudden cardiac arrest.

### Öz

**Amaç:** Uzun QT Sendromu (LQTS) uzamış ventriküler repolarizasyon zamanı ve malign taşikardiye eğilim ile karakterizedir. Bu yazıda doğumsal LQTS tanısı almış 16 hastamızda 12 yıllık deneyimimizi sunduk.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Pediatrik kardiyoloji bölümünde 2001-2013 yılları arasında konjenital olarak LQTS tanısı alan hastalar dahil edildi.

**Bulgular:** 16 hastaya (6 kadın, 12 erkek) konjenital LQTS tanısı konuldu. Hastaların ortalama yaşı 10 (2.6-20 yaş) ortalama takip süresi ise 35 ay idi (11-120 ay). Ortalama doğrulanmış QT intervali 520 ms (470-590 ms) olarak ölçüldü. Teşhis esnasında onaltı hastadan dokuzunda senkop, konvülsiyon veya kalp krizi hikayesi varken üç hastaya yanlış epilepsi teşhisi konarak antiepiletik ilaçlarla tedavi edilmiş.

**Sonuç:** Özellikle tüm aile bireylerinde yüzeysel EKG taramasının önemini ve bazen hastaların yanlış tanı alarak tekrarlayan dirençli nöbet olarak tedavi edildiklerini vurgulamak istedik.

**Anahtar kelimeler:** Uzun QT Sendromu, senkop, ani kardiyak ölüm

## INTRODUCTION

Long QT Syndrome (LQTS) is an inherited disorder characterized by prolonged ventricular repolarization (QT interval prolongation) and a propensity for syncope and sudden death secondary to malignant polymorphic ventricular tachyarrhythmia such as Torsades de pointes.

Mutation of one of several genes lie behind this situation. These mutations tend to prolong the duration of the ventricular action potential, thus lengthening the QT interval.

LQTS remains an underdiagnosed disorder, because at least 10-15% of LQTS gene carriers have a normal QTc duration. The prevalence of LQTS is about 1 in 10000 individuals<sup>1</sup>. Episodes may lead to

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Alev Arslan; Baskent University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, Adana, Turkey E-mail: alevkiziltas@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 03.06.2015 Kabul tarihi/Accepted: 14.08.2015

palpitations, fainting, syncope and sudden death that provoked by various stimuli like during exercise, emotional stress, at rest, or at sleep depending on the type of mutation. Most important feature of LQTS is to be a leading cause of sudden death in children and adolescents. Excellent outcomes in the management of LQTS can be achieved with lifestyle modifications and therapeutic intervention, highlighting the importance of its identification. Although genetic testing remains the diagnostic gold standard, the diagnosis of LQTS remains challenging when electrocardiographic findings are borderline, which can occur in up to 50% of cases<sup>2</sup>. This occurrence emphasizes the importance of diagnosing LQTS in the presymptomatic period.

Resting 12-lead ECG and routine exercise testing is useful in predicting and directing genetic testing in LQTS<sup>3</sup>. Patient and family education about the nature of LQTS and avoidance of triggering factors are important. In this current paper we reported twelve years clinical experience with congenital LQTS in a tertiary Pediatric Cardiology Department.

## MATERIAL AND METHODS

Patients whom diagnosed as congenitally LQTS in Cukurova University Divison of Pediatric Cardiology between years 2001 to 2013 were included the study. Inclusion criteria included a history of syncope or cardiac arrest and either the presence of an affected first-degree relative or a borderline to prolonged corrected QT interval ( $\geq 440$  ms in men and  $\geq 460$  ms in women) on their resting 12-lead ECG.

The QT interval was measured as the time interval in milliseconds from the beginning of the QRS complex and the end of the T-wave. The QT interval was considered the longest interval of all 12 leads, primarily measured in lead II and V5. The mean of 3 QT intervals was used. The corrected QT (QTc) was calculated using the Bazett formula. For men, the QTc was considered normal if it was  $< 440$  ms, borderline if 441 to 460 ms, and prolonged if  $\geq 460$  ms. For women, a QTc of  $< 460$  ms, 461 to 480 ms, and  $\geq 480$  ms was defined as normal, borderline, and prolonged, respectively<sup>4</sup>.

Family histories were questioned to all patients.  $\beta$ -Blockers were recommended to all patients with a new diagnosis of LQTS, regardless of symptom status.  $\beta$ -Blocker use was predominantly propranolol at a daily dosage of 2 to 3 mg/kg, targeting a 30 beat

per minute reduction in peak treadmill heart rate at peak work load<sup>5</sup>. If this heart rate change was not achieved, the dose was increased and testing was repeated. As all data was acquired during routine clinical care, no informed consent was required.

## Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software version 17. Descriptive analyses were presented using mean  $\pm$ SD, median (min-max value), and percentages were expressed where appropriate.

## RESULTS

Sixteen patients (6 female, 12 male) were diagnosed as congenitally LQTS. Mean age of patients was 10 years (2.6 - 20 years), mean follow up period was 35 months (11-120 months). Mean corrected QT interval was measured 520 ms (470-590 ms). At the diagnosis nine of sixteen patients (56%) had syncope, convulsion or cardiac arrest history, and three of them were misdiagnosed as epilepsy and were treated with antiepileptic drugs as well.

Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) was implanted two patients with high risk. One of them was ten-year-old female with recurrent syncope attacks due to documented ventricular tachyarrhythmia, and the other was sixteen-year-old male patient that long pauses and bradyarrhythmia was documented on his 24 hours Holter ECG monitoring, also there was a sudden cardiac death history at his family.

Beta-blockade medication was admitted to all patients at diagnosis, and then maintenance dose adjustment was made through heart rate response to treadmill exercise test. Female patient that whom required ICD implantation was diagnosed as LQT3 later on follow up. She was prone to syncope during inactive periods and pause depended VT was documented. At first a VVIR pacemaker implanted, then high dosage propranolol therapy started safely. Because LQT3 is a disorder of sodium channel, oral Mexiletin was added.

When the pacemaker generator reached to the end of life, and the size of the patient was suitable for ICD, the device upgraded to an ICD. Family histories were questioned to all patients; there were seven patients (47% of all) with positive family history for sudden cardiac arrest. No cardiac arrest

event was observed at our patients during twelve year period. Two patients' asymptomatic first degree relatives were diagnosed LQTS on family ECG

screening. Characteristics of patients were summarized in the Table 1.

**Table 1. Characteristics of patients**

Patient	Age (year)	Follow up (month)	QTc* (msn)	Symptom	SCA† history in family	Propranolol first dose kg/mg	Propranolol maintenance dose (kg/mg)
1	8.7	19	0.58	Cardiac arrest	Absent	2	4
2	8.8	13	0.49	Absent	Present	1,5	2
3	9.1	21	0.48	Absent	Present	2	2
4	10,1	67	0.47	Syncope	Absent	2	2
5	5,1	24	0.50	Absent	Absent	2	2
6	10	17	0.58	Syncope	Present	1,4	1.4
7	10	36	0.51	Syncope	Absent	2	2.7
8	10	18	0.49	Syncope	Absent	2	2.8
9	11.3	84	0.50	Absent	Absent	1.5	1.5
10	8.6	13	0.53	Syncope	Present	2	3
11	20	120	0.51	Absent	Present	2	2
12	7.3	13	0.58	Absent	Present	2	2
13‡	16	17	0.59	Syncope	Present	2	3
14	13	17	0.48	Absent	Absent	2	2
15	2.6	11	0.50	Syncope	Absent	2	3
16‡	10	72	0.56	Syncope	Absent	2	3

\* QTc; corrected QT interval, † SCA; sudden cardiac arrest, ‡ ICD implanted patients

## DISCUSSION

Congenital Long-QT syndrome is a significant cause of cardiovascular mortality, especially in structurally normal hearts. Mutation in at least twelve genes have been identified thus far in patients with genetic LQTS; the distinct genetic types are designated LQTS 1 through 12. The first three, LQTS1-3, are the most prevalent and most studied<sup>6</sup>. The diagnosis of LQTS is clear-cut when there is a marked prolongation of the QTc interval with a positive family history of the syndrome. In the absence of genetic screening, the diagnosis is often measured in probabilities. Schwartz and colleagues refined the diagnostic criteria in 1993 and then revised<sup>4,5</sup>. The diagnosis of LQTS was made according to QTc measurements at 12 lead ECG, clinical symptoms and family history in this current study.

Once the diagnosis has been made, the next step is to determine the patient's risk of malignant arrhythmias. Prior et al reported risk stratification on LQTS and QTc longer than 500 ms was found the single most powerful predictor of events<sup>7</sup>. Prior cardiac arrest, syncope with triggering factor on beta-blockade therapy, and recent syncope with

QTc>500 ms were determined as the highest risk factors.

Eleven patients' (68%) QTc interval was longer than 500 ms in this serial and one patient was aborted cardiac arrest before. Beta-blocker agents are advised for the probands and affected family members in general management of LQTS. If a patient experience further syncope or aborted cardiac arrest on beta-blocker therapy, ICD implantation is recommended<sup>8,9</sup>. Two patients were determined as the highest risk group because one of them had recurrent syncope attacks, and the other had significant bradyarrhythmias on Holter ECG with a history of sudden cardiac arrest family member. ICD were implanted to these two patients. The remaining patients with QTc longer than 500 ms and one patient with aborted cardiac arrest history did not experience a new event on beta-blocker therapy. Maintenance dose of beta-blockade agent was determined as patients' response to adrenalin stimuli during Treadmill exercise test.

Convulsive syncope due to arrhythmias from QT prolongation is sometimes misinterpreted as a seizure<sup>10</sup>. Three patients whom misdiagnosed as epilepsy were treated with antiepileptic drugs as well. Antiepileptic drugs were discontinued after beta-



blockade therapy and no convulsive syncope was observed subsequently. Another important point to draw attention to this situation is some antiepileptic drugs may induce QT prolongation. Patients and family members education about nature of LQTS and critical importance of medical treatment with beta-blockers is essential. Also education about avoidance of medication that induces QT prolongation is important. Recommendation examples about triggering factors are, avoidance of alarm clocks in patients with LQTS2, and restriction of physical activity (particularly swimming) in those with LQT1.

A recommendation for genetic testing in LQTS is controversial. Comprehensive genetic testing for LQTS is definitely indicated in probands with definitive LQTS. Family member screening to definitive LQTS patient is crucial. Measurement of QTc on basal 12-lead ECG is useful for screening. But ECG is not useful at silent carriers that who have mutation on LQT1 but normal QTc. Silent carriers have lower risk of cardiac events but not zero. This is an important point to draw attention for genetic screening of family members of symptomatic individuals, even if the family members have normal ECG. All patients' family members were screened with basal ECG, and they were questioned about palpitation, syncope, aborted cardiac arrest. Two patients' asymptomatic first degree relatives were diagnosed LQTS on family screening and beta-blockade therapy was admitted. There were seven patients (two of them are siblings) with history of sudden cardiac arrest family member, and this was the remarkable result.

Congenital long QT syndrome should be suspected with presence of QT prolongation and characteristic T abnormalities on surface ECG and with history of syncope, epilepsy especially resistant to drugs and aborted cardiac arrest in the patient or patient's family. Beta-blockade agent is beneficial for most of LQTS subtype. Implantation of ICD is appropriate for high risky patients. Family members' ECG screening is crucial. Genetic screening to

symptomatic individuals' family members with normal ECG is recommended. Education of patients and family members, avoidance of triggering factors are critical point of the management.

## REFERENCES

1. Ching CK, Tan EC. Congenital long QT syndromes: clinical features, molecular genetics and genetic testing. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6:365-74.
2. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124:2181-4
3. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:120-5
4. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation.* 1993;88:782-4.
5. Schwartz PJ. Pharmacological and non-pharmacological management of the congenital long QT syndrome: the rationale. *Pharmacol Ther.* 2011;131:171-7.
6. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005;294:2975–80.
7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348:1866–1874.
8. Koponen M, Marjamaa A, Hüppala A, Happonen JM, Havulinna AS, Salomaa V et al. Follow-up of 316 molecularly defined pediatric long QT syndrome patients - clinical course, treatments and side effects. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:815-23.
9. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M.. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J CardiovascElectrophysiol.* 2003; 14:337–41.
10. Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, Belluzzo M, Seldenrijk A, Penninx BW et al. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:309-13.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# The role of neopterin in the diagnosis of patients with acute pancreatitis on admission to the emergency department

Acil servise başvuran akut pankreatit hastalarının tanısında neopterin rolü

Keziban Uçar Karabulut<sup>1</sup>, Mehmet Gül<sup>2</sup>, Yıldız Uçar<sup>3</sup>, Sami Erdem<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Baskent University Konya Hospital, Department of Emergency Medicine, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, 4Department of Biochemistry, Konya, Turkey

<sup>3</sup>Diyarbakır Memorial Hospital, Department of Pulmonary Diseases, Diyarbakır, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):51-54.*

### Abstract

**Purpose:** There are difficulties observed in the diagnosis of acute pancreatitis in emergency departments due to its different clinical properties and the insufficiencies in the methods of diagnosis. Since there is no specific biochemical indicator, the diagnosis is made usually late or with difficulty. Neopterin is an enzyme secreted from the macrophages and is an indicator of cellular immunity activation. The aim of this study was to determine the role of neopterin in the early diagnosis of acute pancreatitis.

**Material and Methods:** 39 patients, who had been hospitalized with the complaints of abdominal pain and diagnosed as acute pancreatitis via laboratory and screening methods, and 30 healthy controls were included in the study. Amylase, lipase, cholesterol and neopterin were measured in the patients' samples. The diagnoses were confirmed with abdominal ultrasound and computed tomography.

**Results:** The neopterin values in patients with acute pancreatitis were significantly higher than those of the control group.

**Conclusion:** Neopterin is an indicator which is elevated in certain inflammatory and autoimmune situations. We believe that it is important in the early diagnosis of acute pancreatitis. Further experimental and clinical studies should be conducted on the subject.

**Key words:** Acute pancreatitis, neopterin, emergency

### Öz

**Amaç:** Akut pankreatit, değişken klinik özelliklere sahip olması ve tanı yöntemlerindeki yetersizlikler nedeniyle acil servise bazen tanı güçlüğü yaşanmaktadır. Tanı koyduracak spesifik bir biyokimyasal belirteci olmadığından tanısı çoğu zaman zor ve geç konabilmektedir. Neopterin hücrel immünite aktivasyonunun bir göstergesi olup makrofajlardan salınan bir enzimdir. Çalışmamızda akut pankreatitin erken tanısında neopterin rolünün belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Karın ağrısı şikayeti ile yatırılan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile akut pankreatit tanısı konulan 39 hasta ile sağlıklı 30 kontrol çalışmaya dahil edildi. Alınan numunelerden amilaz, lipaz, kolesterol ve neopterin çalışıldı. Hastaların tanıları abdominal ultrasonografi ve abdominal bilgisayarlı tomografi ile kesinleştirildi.

**Bulgular:** Akut pankreatit olan hastaların Neopterin değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Neopterin birtakım inflamatuvar ve otoimmün durumlarda yükselen bir belirteçtir. Akut pankreatitin erken tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatit, neopterin, acil

## INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) may be defined as a reversible inflammation of the pancreas with different degrees of involvement. This inflammatory condition may either be limited to the pancreas or

be spread to peripancreatic tissues and other organs systems<sup>1</sup>. AP is a disease with quite a heterogeneous distribution which differs from mild edematous pancreatitis to severe necrotizing pancreatitis with 20% mortality. Yet, there are many controversial issues concerning its diagnosis and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Keziban Uçar Karabulut, Baskent University Konya Hospital, Department of Emergency Medicine, Konya, Turkey. E-mail: dr\_kezi@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 12.06.2015 Kabul tarihi/Accepted: 27.09.2015

treatment<sup>2</sup>. The clinical picture varies from the mild form that rapidly responds to treatment, to the severe form, which is accompanied by systemic findings, sepsis and multiple organ failure<sup>3</sup>. The disease is diagnosed via anamnesis, physical examination, serological indicators and radiological findings<sup>4</sup>. The disease may sometimes be difficult to diagnose in the emergency department, since the clinical picture of AP has changing characteristics and due to the factors that limit the methods of diagnosis. Yet, different parameters are used in the diagnosis and follow-up of AP. The levels of blood and urinary amylases, serum lipase, serum elastase-1, serum trypsin, serum phospholipase-A2, C-reactive protein, interleukin 6-8 and procalcitonin may be increased in acute pancreatitis<sup>5</sup>.

Neopterin (NP) is a sensitive indicator in the activation of cell-mediated immune reactions. Therefore, determination of the concentration of NP in various body fluids has a diagnostic value in different diseases including T lymphocytes and macrophages<sup>6</sup>. Although it is a molecule that has been investigated for more than 20 years in many different diseases, there is only a small number of studies on the relation of NP with Inflammatory Bowel Disease<sup>7</sup>.

In this study, we aimed to investigate the possible relationship of serum NP level in AP patients diagnosed in the emergency departments, with the early-stage of the disease and the severity of the disease using the current literature.

## MATERIALS AND METHOD

This study was conducted between January 2012 and April 2012. The study was begun after having obtained approval from the ethics committee of Meram Medical Faculty. 39 patients with AP and 30 healthy controls were included in the study.

Patients with viral infections (eg. HIV, CMV), inflammatory diseases (sarcoidosis, celiac disease,

**Table 1. Etiology of with acute pancreatitis patients**

Etiology	The number of patients (n)	%
Biliary	23	57.9
Drug	3	7.5
Alcoholic	2	4.1
Hypercholesterolemia	1	2.5
Post ERCP	1	2.5
Postraumatic	1	2.5
Idiopathic	8	20.5

multiple sclerosis and aseptic meningoencephalitis), autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, Crohn's disease, systemic lupus erythematosus, diabetes mellitus type I, ulcerative colitis, acute anterior uveitis, autoimmune thyroiditis) and malignant diseases (genital tumors, genito-urinary channel tumors, lung cancer, gastrointestinal carcinoma, pancreatic carcinoma, hematological neoplasms), which are known to interfere with neopterin levels, were excluded from the study.

The patients were diagnosed according to the clinical pictures, examinations, laboratory findings, ultrasound and abdominal tomography screenings. In order to analyze the levels of serum neopterin 3 ml blood samples of patients with AP were placed into Vacutainer tubes with gel. The samples were kept for 30 minutes for coagulation and centrifuged for 10 minutes at 3000 rpm. Serum samples were then pipetted into eppendorf tubes. The ELISA kit (E13396h Human Neopterin Elisa Kit China) was used for neopterin detection. The sensitive value of Nepterin was accepted as 0.156 ng/ml.

The data obtained from the patient and the control groups were analyzed using the SPSS (statistical package for social sciences) program. The non-parametric test Mann Whitney U and the Kruskal-Wallis Test were used in the analysis. A p value of <0.005 was considered as statistically significant.

## RESULTS

39 patients with AP and 30 healthy controls were included in the study. Nineteen were female and 20 were male. The mean age was 57. The etiology in patients with AP included 23 cholelithiasis (57.9%), 2 alcohol use (4.1%), 3 drug-related AP (7.5%), 1 hypercholesterolemia (2.5%), 1 post-ERCP AP (2.5%), and 1 post-traumatic AP (2.5%). No etiological factor was present in the remaining 8 patients (Table 1).

The mean age of the control group was 28.5. They had no history of a disease. No complaints of abdominal pain or else were determined. They were randomized without gender consideration.

All the patients underwent panabdominal Ultrasonography and abdominal tomography. According to the results of these radiological screenings, edematous pancreatitis was determined in 35 of the patients, necrotizing pancreatitis was detected in 2, and pseudocyst was found in 2.

The neopterin values of the patients were compared according to the etiologies. No differences were observed between the neopterin values of patients with cholelithiasis, alcohol use, drug use, hypercholesterolemia, trauma- and ERCP-related AP ( $p>0.005$ ). Likewise, no differences were observed between the neopterin values of the 3 different groups (edematous, necrotizing, pseudocyst) according to the radiological findings ( $p>0.005$ ) (Table 2).

**Table 2. Value of neopterin in edematous pancreatitis, others and control group**

Groups	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Edematous pancreatitis	35	0.79	26.13	3.99	4.95
Others (necrotizing and pseudocyst)	4	1.52	3.29	2.45	0.79
Control	30	0.10	0.20	0.15	0.029

The neopterin values in patients with AP were compared to that of the control group. The mean neopterin value of the patient groups was found to

be significantly higher than that of the control group ( $p<0.005$ ) (Table 3,4).

**Table 3. Comparison between the patient with edematous pancreatitis and control groups**

Groups	N	Mean± Std. Deviation	P values
Edematous Pancreatitis	35	3.99±4.95	0.001
Control	30	0.15 ±0.03	

**Table 4. Comparison between the patient with others and control groups**

Groups	N	Mean± Std. Deviation	P values
Others	4	2.45±0.79	0.002
Control	30	0.15±0.03	

## DISCUSSION

Acute pancreatitis is one of the diseases that should be considered in the distinctive diagnosis in cases admitted to emergency departments with abdominal pain. The clinical symptoms and findings may vary depending in particular on the age of the patient and the severity of the attack. The severity of the disease may vary from mild glandular oedema to dense necrosis and bleeding<sup>5,8,9</sup>. The disease may sometimes be difficult to diagnose in emergency departments, since the clinical picture of acute pancreatitis has fluctuating characteristics and due to factors that limit the diagnosis methods. Nonetheless, different parameters are used in the diagnosis and follow-up of acute pancreatitis. The levels of blood and urinary amylases, serum lipase, serum elastase-1, serum trypsin, serum phospholipase-A2, C-reactive protein, interleukin 6-

8 and procalcitonin may be increased in acute pancreatitis. The increase in serum lipase level is more specific than the increase in amylase level<sup>1,5,10</sup>. In our study, we evaluated the levels of neopterin, which is an indicator of inflammation.

NP is a molecule which is secreted from monocytes and macrophages by the induction of interferon-gamma. Its biological function has not been clearly demonstrated and it does not have a specific receptor. Its concentration is increased in several diseases with high monocyte/macrophage activity. It has been shown in abnormal concentrations in various clinical conditions. Measurement of NP from body fluids may provide information on the present situation of the cellular immune response and often helps predict the progression of the disease<sup>6</sup>. Increased levels of neopterin were detected in a study including patients with severe acute pancreatitis, and the levels of neopterin were

shown to be related to pancreatic necrosis and mortality<sup>11</sup>.

In another study, the NP levels in severe pancreatitis were determined to increase faster than the NP levels in mild AP patients. The NP levels were demonstrated to reach extremely high values<sup>12</sup>. The cellular immune response was stated to be important in acute pancreatitis in another study, and the levels of serum neopterin were shown to be important in demonstrating the severity of the disease<sup>13</sup>. Another study showed that the levels of neopterin were higher than normal in patients with acute pancreatitis or pancreas carcinoma<sup>14</sup>.

One study showed that the P values were higher than those of the control group in patients with pancreas adenocarcinoma and chronic pancreatitis. It was suggested in the same study that the use of NP values in the diagnosis of pancreatic diseases could be helpful<sup>15</sup>.

In our study, disregarding the severity of the disease, the neopterin levels of all the patients with AP were found to be elevated. These levels were demonstrated to be higher than that of the healthy group. It was also shown in our study that the high levels of NE were also correlated with the high levels of CRP, amylase and lipase. It was demonstrated in this study that the NE levels were increased in patients who diagnosed with acute pancreatitis in the emergency department. We believe that the NP levels can be more useful, in the diagnosis of AP. This role of NE in AP will be defined more clearly with further experimental and clinical studies.

## REFERENCES

1. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;75:1513-20
2. Ming-Jun Xin, Hong Chen, Bin Luo, Jia-Bang Sun. Severe acute pancreatitis in the elderly: etiology and clinical characteristics. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2517-21.
3. Maher MM, Lucey BC, Gervais DA, Mueller PR. Acute pancreatitis: the role of imaging and interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004;27:208-25
4. Vlodov J, Tenner SM. Acute and chronic pancreatitis. *Prim Care*. 2001;28:607-28.
5. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:25-32.
6. Hoffmann G, Wirlleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res*. 2003;52:313-21.
7. Forrest CM, Youd P, Kennedy A, Gould SR, Darlington LG, Stone TW. Purine, kynurenine, neopterin and lipid peroxidation levels in inflammatory bowel disease. *J Biomed Sci*. 2002;9:436-42.
8. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet*. 2003;361:1447-55.
9. Karaca E, Oktay C. The effect of prognostic criteria in patients with acute pancreatitis *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2008;8:18-25.
10. Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and chronic pancreatitis. In *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide*. 5th edition (Eds JE Tintinalli, GD Kelen, JS Stapczynski):588-592, New York, McGraw-Hill, 2000.
11. Kaufmann P, Tilz GP, Demel U, Wachter H, Kreijs GJ, Fuchs D. Neopterin plasma concentrations predict the course of severe acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36:29-34.
12. Uomo G, Spada OA, Manes G, Feola B, Misso S, Cavallera A et al. Neopterin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:1032-6.
13. Mora A, Pérez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sánchez-Payá J, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;40:794-7.
14. Piecuch J, Rudzki M, Orkisz W, Swietochowska E, Wielkoszynski T, Waniczek D et al. Neopterin—a potential factor for differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:258-61.
15. Talar-Wojnarowska R, Gasiórowska A, Olakowski M, Lekstan A, Lampe P, Malecka-Panas E. Clinical value of serum neopterin, tissue polypeptide-specific antigen and CA19-9 levels in differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10:689-94.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in emergency department patients diagnosed with acute pancreatitis

Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastalarda nötrofil lenfosit oranının tanısal değeri

Hasan Kara<sup>1</sup>, Ali Doğru<sup>1</sup>, Selim Değirmenci<sup>1</sup>, Aysegül Bayır<sup>1</sup>, Ahmet Ak<sup>1</sup>, Mehmet Ertuğrul Kafalı<sup>2</sup>, Emet Ebru Nazik<sup>3</sup>, Osman Doğru<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Selcuk University, Faculty of Medicine, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Selcuk University, Faculty of Medicine, Konya, Turkey

<sup>3</sup>Department of General Surgery, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):55-60.*

### Abstract

**Purpose:** Decreased lymphocyte count and increased neutrophil count may be associated with severe sepsis, bacteremia, and surgical stress. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be used to assess inflammatory conditions and surgery. We evaluated whether NLR may be useful in the differentiation between biliary and nonbiliary acute pancreatitis.

**Material and Methods:** Data from patients aged > 18 years who were diagnosed with acute pancreatitis between January 2011 and July 2014 were evaluated retrospectively. Patients were grouped as having biliary or nonbiliary pancreatitis. The white blood cell, neutrophil, and lymphocyte counts and NLR were evaluated and compared between the 2 groups.

**Results:** In the 225 patients with acute pancreatitis (mean age, 59±18 y; 81 male patients [36%]), most patients had biliary pancreatitis (biliary, 144 patients [64%]; nonbiliary, 81 patients [36%]). Frequency of hypertension and mean arterial pressure were lower in patients who had biliary than nonbiliary pancreatitis. The mean white blood cell, neutrophil, and platelet counts were greater in patients who had nonbiliary than biliary pancreatitis.

**Conclusions:** Although the NLR was increased in acute pancreatitis, there were no differences in NLR between patients who had biliary or nonbiliary acute pancreatitis. Therefore, the NLR is not useful in differentiating biliary from nonbiliary acute pancreatitis.

**Key words:** Gastroenterology, acute abdomen, pancreas, white blood cell, hematology.

### Öz

**Amaç:** Artmış nötrofil sayısı ile birlikte azalmış lenfosit sayısı ağır sepsis, bakteremi ve cerrahi stres ile bağlantılıdır. Beyaz kan hücrelerinin bu farklı iki komponentinin birbirine oranıyla bulunan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), cerrahi ve inflamasyon durumlarını değerlendirmede kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada akut pankreatit hastalarda, biliyer ve non-biliyer pankreatitli hastaların ayrımında NLR'nin prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011 ve Temmuz 2014 tarihleri arasında akut pankreatit tanısı almış 18 yaşından büyük hastalar geriye dönük olarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar etyolojik olarak biliyerpankreatit ve non-biliyerpankreatit olarak ikiye ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 225 akut pankreatitli hastanın yaş ortalaması 59±18 yıl olup, 81 tanesi (%36) erkekti. Etiyolojik faktörlere bakıldığında biliyer pankreatitli hasta sayısı 144 (%64) non-biliyer pankreatitli hasta sayısı 81 (%36) idi. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları, pankreatit etyolojisine göre karşılaştırıldığında Beyaz kan hücreleri ve nötrofil değerlerinin non-biliyer pankreatit grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bulgularımıza göre NLR akut pankreatitte yüksek bulunmasına rağmen non-biliyer ve biliyer pankreatit arasında NLR değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Gastroenteroloji, akut batın, pankreas, beyaz kan hücresi, hematoloji

## INTRODUCTION

Acute pancreatitis is an inflammatory condition of the pancreas that may cause local tissue and systemic complications. This condition may have a varied clinical course, from mild self-limiting pancreatic inflammation to life-threatening organ system failure and death within several days. The patient may have spontaneous recovery or may develop abdominal pain, hypotension, fluid sequestration, metabolic disorders, severe hemorrhagic gangrene, and sepsis<sup>1</sup>. The incidence of the disease is increasing throughout the world, especially in developed countries. The etiology can be determined in most patients, and most commonly includes alcohol use and gallstones. Other causes of acute pancreatitis include invasive procedures such as endoscopic retrograde cholangiopancreatography, surgery, medications, infections, hyperlipidemia, hypercalcemia, biliary system anomalies, and idiopathic causes<sup>2,3</sup>.

The early diagnosis of acute pancreatitis may be difficult and is established by a combination of the patient history, physical examination, serologic biomarkers, and imaging findings. In addition, various scoring systems such as the Ranson criteria, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation [APACHE] II score, and Imrie score are employed to triage patients based on severity of disease, need for intensive care, and aggressiveness of treatment required<sup>4,5</sup>. However, these scores are limited in clinical practice because of low sensitivity and complexity of the calculations.

Serum amylase and lipase levels are useful serologic biomarkers because the diagnosis of acute pancreatitis is likely when these enzyme levels are 3-fold greater than normal<sup>6</sup>. Serum amylase levels are sensitive for the diagnosis of acute pancreatitis but less specific than other pancreatic enzymes. The serum amylase level may increase rapidly at the onset of acute pancreatitis and decrease faster than other enzymes. Serum lipase is more sensitive than serum amylase. Even when serum amylase level is normal, a high serum lipase level may be highly suggestive of the diagnosis of acute pancreatitis<sup>7</sup>.

Various inflammatory markers may be evaluated to determine the severity of acute pancreatitis. The white blood cell (WBC) count is determined routinely as part of the complete blood count and is used in all scoring systems for acute pancreatitis and emergency surgery. The total WBCs include

neutrophils and lymphocytes, and both types of white blood cells can be used as markers of inflammation. Decreased lymphocyte count and increased neutrophil count may be associated with severe sepsis, bacteremia, and surgical stress. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is better than the WBC count in evaluating severe inflammatory states in various clinical situations<sup>8</sup>.

We hypothesized that inflammation, WBC count, neutrophil count, and NLR may be higher in nonbiliary than biliary acute pancreatitis. The purpose of this study was to evaluate the diagnostic value of NLR in the differentiation between biliary and nonbiliary acute pancreatitis.

## MATERIAL AND METHODS

### Materials

This retrospective study was performed with patients who were admitted consecutively to the Emergency Medicine Clinic and General Surgery Clinic of Selcuk Faculty of Medicine, and General Surgery Clinic of Konya Education and Research Hospital between January 2011 and July 2014. Patients were included in the study when they (1) were aged > 18 years, (2) presented for evaluation within 24 hours after the onset of symptoms, and (3) were diagnosed with acute pancreatitis in their first evaluation with medical history and physical examination, confirmed with laboratory and imaging studies. Patients who had the diagnosis of acute pancreatitis were excluded from the study when they had comorbid conditions, were pregnant, or underwent cardiopulmonary resuscitation. After exclusions, there were 225 patients included in the study. The study was approved by the Ethics Committee for Nondrug Clinical Studies, Medical Faculty, Selcuk University (No. 2014/229).

### Procedure

The archived electronic hospital records were reviewed retrospectively for information including temperature, heart rate, and mean arterial pressure. Laboratory data were recorded including complete blood count (WBC, neutrophil, lymphocyte, and platelet counts, hematocrit, and hemoglobin level) and biochemical tests such as levels of glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, urea, sodium, potassium, amylase, lipase, alkaline phosphatase,

gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), and calcium. On the basis of clinical diagnosis made by taking into account all possible factors including past medical history results of radiological studies such as ultrasonography, intravenous contrast-enhanced abdominal computed tomography, magnetic resonance cholangiopancreatography,

endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and laboratory data, the remaining 225 patients of them were included in this study, and divided into two groups: gallstone induced pancreatitis group (biliary pancreatitis group) and non-biliary pancreatitis group.

**Table 1. Demographic, Clinical, and Laboratory Characteristics of Patients with Acute Pancreatitis\***

Characteristic	Biliary	Nonbiliary	Total	P ≤ †
No. of patients	144 (64)	81 (36)	225 (100)	---
Age (y)	59 ± 18	58 ± 17	59 ± 18	NS
Sex, male	47 (21)	34 (15)	81 (36)	NS
Comorbidities				
Hypertension	13 (6)	17 (8)	30 (13)	.01
Diabetes mellitus	17 (8)	7 (3)	24 (11)	NS
Acute coronary syndrome	7 (3)	5 (2)	12 (5)	NS
Stroke	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)	NS
Mean arterial pressure (mm Hg)	87 ± 8	91 ± 7	88 ± 8	.001
Heart rate (beats/min)	76 ± 5	76 ± 6	76 ± 5	NS
Temperature (°C)	36.9 ± 0.2	36.9 ± 0.2	36.9 ± 0.2	NS
Laboratory tests				
White blood cell count (×10 <sup>9</sup> /L)	12 ± 5	14 ± 6	13 ± 5	.02
Neutrophil count (×10 <sup>9</sup> /L)	10 ± 5	11 ± 6	10 ± 5	.03
Lymphocyte count (×10 <sup>9</sup> /L)	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.9	1.6 ± 0.9	NS
Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)	8 ± 6	9 ± 6	9 ± 6	NS
Hematocrit (%)	41 ± 5	40 ± 5	41 ± 5	NS
Platelet count	250 ± 72	272 ± 84	14 ± 2	.04
Glucose	143 ± 54	147 ± 66	144 ± 59	NS
Alanine aminotransferase (ALT)	318 ± 366	153 ± 208	258 ± 328	.001
Aspartate aminotransferase (AST)	291 ± 237	184 ± 257	253 ± 249	.002
Amylase	1595 ± 1201	1394 ± 1264	1523 ± 1225	NS
Lipase	3578 ± 3206	2821 ± 2869	3306 ± 3104	NS
Alkaline phosphatase	172 ± 96	136 ± 86	159 ± 94	.007
Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)	360 ± 261	258 ± 294	323 ± 277	.008

\* Data reported as number (%) or mean ± SD; †Comparison between biliary and nonbiliary acute pancreatitis. NS, not significant (P > .05).

### Statistical analysis

Data analysis was performed with statistical software (SPSS, Version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The NLR for all patients was determined by dividing the neutrophil by lymphocyte counts. Average values were expressed as mean ± standard deviation. Differences between groups were evaluated using 1-way analysis of variance. Differences between the biliary and nonbiliary acute pancreatitis groups were evaluated using cross tabulation and  $\chi^2$  test (chi-square test). The cutoff values of WBC, neutrophil, and lymphocyte counts and NLR to differentiate the 2 groups were determined using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and area under the curve

(AUC) was determined for each variable. Sensitivity and specificity values were calculated using different cutoff values. Statistical significance was defined by P ≤ .05.

### RESULTS

There were 225 patients with acute pancreatitis, mostly biliary pancreatitis (Table 1). The age, sex, heart rate, and temperature were similar between the biliary and nonbiliary pancreatitis groups (Table 1). Frequency of hypertension and mean arterial pressure were lower in patients who had biliary than nonbiliary pancreatitis (Table 1). The mean WBC, neutrophil, and platelet counts were greater in patients who had nonbiliary than biliary pancreatitis.



The mean ALT, AST, alkaline phosphatase, and GGT levels were significantly greater in patients who had biliary than nonbiliary pancreatitis (Table 1). However, mean lymphocyte count and NLR were similar between the groups (Table 1).

## DISCUSSION

The present study showed that there were no differences in NLR between patients who had biliary or nonbiliary acute pancreatitis. Therefore, the NLR is not useful in differentiating biliary from nonbiliary acute pancreatitis.

In patients who have acute pancreatitis, neutrophils are the main host cells responsible for nonspecific inflammation, and neutrophils initiate tissue destruction by causing the release of mediators such as myeloperoxidase, elastase, interleukin 1, and interleukin 6. Although trypsinogen and pancreatic proteases are important in the systemic response to acute pancreatitis, trypsinogen is employed in nonserologic markers rarely used in clinical practice

such as peptide activating trypsinogen, C-reactive protein, procalcitonin, and phospholipase A2<sup>8,9</sup>.

In the present study, there were no significant differences in serum amylase or lipase levels between patients who had biliary or nonbiliary pancreatitis (Table 1). Therefore, although elevated amylase and lipase levels may be useful in the diagnosis of acute pancreatitis, they cannot be used to distinguish biliary from nonbiliary pancreatitis.

The WBC count is part of the common scoring systems used for acute pancreatitis and is routinely measured before emergency surgery. The WBC count can be determined quickly and is easily accessible and less costly than other biomarkers of pancreatitis. The significant difference observed in mean WBC count between patients who had biliary or nonbiliary acute pancreatitis suggests that the WBC count may be useful as an inflammatory marker to distinguish between the 2 groups in our study, but sensitivity and specificity were low (Table 1 and 2).

**Table 2. Results of receiver operating characteristic curve analysis for patients with acute pancreatitis**

Parameter	Area Under Curve	(95% Confidence Interval)	Cutoff Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
White blood cell (WBC) count	0.576	(0.497-0.656)	11.9 ×10 <sup>9</sup> /L	57	57
Neutrophil count	0.576	(0.497-0.655)	9.9 ×10 <sup>9</sup> /L	57	57
Lymphocyte count	0.502	(0.423-0.580)	1.36 ×10 <sup>9</sup> /L	50	50
Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)	0.547	(0.469-0.625)	7.1	55	56

Neutrophils spread inflammation and tissue damage in acute pancreatitis by activating inflammatory cytokines, proteolytic enzymes, and free oxygen radicals. Lymphocyte count increase following the initial stress and mediate the subsequent inflammatory response. The traditional view is that neutrophilia is the primary cause of an elevated NLR, systemic inflammatory response syndrome, and poor prognosis, while lymphocyte count remains static<sup>10</sup>.

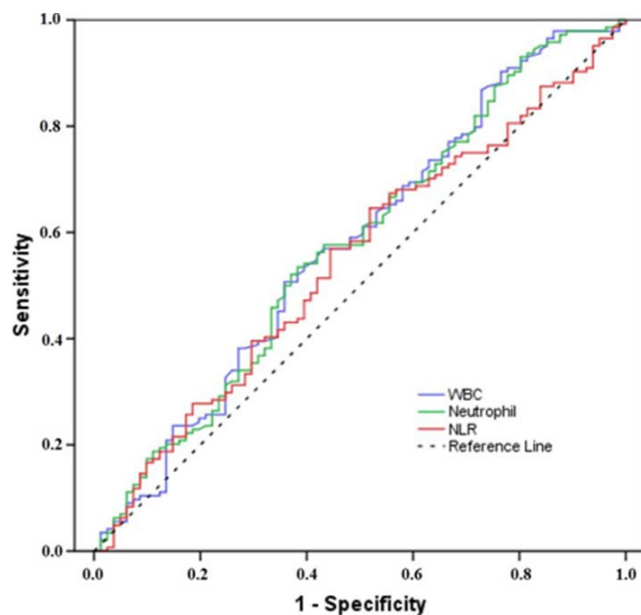
It was established in previous studies that lymphocytopenia is an independent factor in predicting the severity of inflammation and poor clinical outcomes<sup>11</sup>. In the present study, the mean neutrophil count was significantly different between patients who had biliary or nonbiliary pancreatitis, but the lymphocyte count was similar between the groups (Table 1).

The NLR is a sensitive inflammatory and prognostic marker in various clinical conditions including sepsis, cardiac diseases, stroke, and acute appendicitis<sup>12</sup>. Increased NLR may predict hospital death caused by acute coronary syndrome and mortality after coronary artery bypass graft surgery<sup>13</sup>. In patients with acute ischemic stroke, increased NLR may predict infarct volume and severity, regardless of cause<sup>14</sup>.

The NLR may be more valuable than other markers of infection in predicting the severity of community-acquired pneumonia at the first admission to the emergency department<sup>15</sup>. The NLR values are useful in determining the severity of acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease<sup>16</sup>. Increased NLR in patients with an acute abdomen such as acute appendicitis may vary in differentiating normal and inflamed appendix and

may be associated with gangrenous appendicitis<sup>17</sup>. Increased NLR also may be useful in predicting cancer recurrence in colorectal cancer, survival after liver resection for colorectal liver metastasis, and poor prognosis for survival after liver transplant<sup>18</sup>. In the present study, NLR did not differentiate

between patients who had biliary or nonbiliary acute pancreatitis (Table 1 and 2).



**Figure 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves of White Blood Cell (WBC) Count, Neutrophil Count, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) For Differentiating Biliary From Nonbiliary Acute Pancreatitis.**

The ROC curve analysis showed comparable AUC values for WBC, neutrophil, and lymphocyte counts and NLR (Table 2 and Figure 1). For the cutoff values of these 4 variables determined from the ROC curve analysis, sensitivity and specificity ranged from 50% to 57% (Table 2). Compared with the NLR cutoff 7.1, using a lower NLR cutoff 4.7 caused lower sensitivity (39%) and higher specificity (70%); using a higher NLR cutoff 11.1 caused higher sensitivity (75%) and lower specificity (31%).

The NLR may differentiate between patients who have moderate or severe acute pancreatitis. In addition, NLR may decrease to normal levels in uncomplicated cases, but may remain high in complicated cases of acute pancreatitis<sup>8</sup>. The NLR values may reflect Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and APACHE II scores used to predict the severity of acute pancreatitis in intensive care patients<sup>19</sup>.

The NLR may be better than the WBC count in predicting mortality of patients who have acute pancreatitis in intensive care units<sup>20</sup>. Although there were significantly greater WBC and neutrophil counts in patients who had nonbiliary than biliary pancreatitis, the NLR was similar between two groups (Table 1). Literature search showed no

previous studies that compared NLR between patients with biliary and nonbiliary pancreatitis. In a previous study in which NLR was used as an inflammatory marker in benign events and cancer surgery, the cutoff value of NLR was  $> 518$ . In another study in which the severity of pancreatitis was assessed, the cutoff of NLR was  $> 4.7$  because of 90% sensitivity and 22% specificity<sup>8</sup>. In the present study, the sensitivity and specificity for different cutoff values of NLR showed that it was not feasible to use NLR as a marker to distinguish biliary and nonbiliary acute pancreatitis.

Limitations of the present study include the small number of patients and availability of only 1 measurement of NLR. We could not evaluate variations in NLR with time. In addition, NLR was

determined at 3 clinics in 2 centers, and NLR may vary in different populations.

The NLR may be useful because it may be determined from a complete blood count, is simple to use, can be repeated, and does not require arterial blood or extended biochemistry evaluation. In this study, the inexpensive and widely applicable NLR test was a useful hematologic parameter in the diagnosis of acute pancreatitis. However, the NLR had low sensitivity and specificity and cannot be used as a marker for the definitive diagnosis of acute pancreatitis or distinguishing between biliary and nonbiliary acute pancreatitis. The NLR was not better than the total WBC count in predicting acute pancreatitis. Further studies are required to investigate the relation between hematologic parameters and acute pancreatitis.

## REFERENCES

1. Sangrasi AK, Syed B, Memon AI, Laghari AA, Talpur KA, Qureshi JN. Laparoscopic cholecystectomy in acute gallstone pancreatitis in index hospital admission: feasibility and safety. *Pak J Med Sci.* 2014;30:601-5.
2. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2008;371:143-52.
3. Ponette J, Wilmer A. Update on the management of acute severe pancreatitis. *Acta Clin Belg.* 2001;56:135-45.
4. Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M, Muramatsu K, Yasunaga H, Horiguchi H et al. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database. *Pancreas.* 2014;43:863-6.
5. Barreto SG, Rodrigues J. Comparison of APACHE II and Imrie Scoring Systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2007;2:33.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102-11.
7. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA et al. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:24-36.
8. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:675-81.
9. Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9:482-6.
10. Felderbauer P, Müller C, Bulut K, Belyaev O, Schmitz F, Uhl W et al. Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: new therapeutic targets - a ray of hope? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97:342-50.
11. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14:R192.
12. Dundar ZD, Ergin M, Koylu R, Ozer R, Cander B, Gunaydin YK. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with pesticide poisoning. *J Emerg Med.* 2014;47:286-93.
13. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154:995-1002.
14. Ertas G, Sonmez O, Turfan M, Kul S, Erdogan E, Tasal A et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2013;324:49-52.
15. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2012;7:e46561.
16. Gunay E, Ulasli SS, Akar O, Ahsen A, Gunay S, Koyuncu T et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation.* 2014;37:374-80.
17. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg.* 2012;97:299-304.
18. Halazar KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:55-60.
19. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Casadei Maldini M, Mancini R. Impaired lymphocyte proliferation in human acute pancreatitis. *Digestion.* 1997;58:431-6.
20. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2011;11:445-52.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Comparison of life quality scores of ranibizumab-treated patients with age-related macular degeneration

Ranibizumab uygulanan yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastalarda yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması

Saadet Arslan<sup>1</sup>, Merih Soylu<sup>2</sup>, İlter Varinli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Konya Numune Hospital, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Private Clinic, Adana, Turkey

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Duniyagoz Hospital, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):61-68.*

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the visual acuity, fluorescein angiography, optic coherence tomography and life quality of patients diagnosed with exudative age-related macular degeneration and administered with intravitreal Ranibizumab injection.

**Material and Methods:** This study included of 48 different patients who were diagnosed as exudative age-related macular degeneration and administered with ranibizumab injection. In this study, demographic characteristics, pre- and post-injection corrected visual acuity, angiography, optic coherence tomography alteration and the scores of quality of life questionnaire were prospectively analyzed.

**Results:** The patients were followed up for 20±1 months on average. After ranibizumab injection, 12 patients (25%) gained ≥3 lines of visual acuity, 28 patients (58.3%) gained ≤3 lines of visual acuity, 6 patients (12.5%) lost ≤3 lines of visual acuity and 2 patients (4.2%) lost ≥3 lines of visual acuity. The increase in Early Treatment Diabetic Retinopathy Study was lower in patients with Hypertension and positive family history In this study, it was determined that The National Eye Institute Visual Function Questionnaire score increased in patients with improving visual acuity after ranibizumab injection and the difference was statistically significant.

**Conclusion:** Visual acuity was found to improve in patients with exudative age-related macular degeneration and treated with intravitreal ranibizumab injection. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire provided reliable results in patients with age-related macular degeneration and the questionnaire score was determined to increase following the treatment.

**Key words:** Ranibizumab; macular degeneration

### Öz

**Amaç:** Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu saptanan ve intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda görme keskinlikleri, florescein anjiyografi, optik koherens tomografi ve yaşam kalitesi değişimini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan ve ranibizumab enjeksiyonu yapılan 48 hastayı içermektedir. Bu çalışmada hastaların demografik özellikleri, enjeksiyon öncesi ve sonrası düzeltilmiş görme keskinlikleri, anjiyografi, optik koherens tomografi değişiklikleri ve yaşam kalitesi anketi skorları prospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastalar ortalama 20±1 ay süreyle takip edildi. Ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde, 3 sıra ve üzerinde kazanımı olan 12 hasta (%25), 3 sıradan az kazanımı olan 28 hasta (%58.3), 3 sıradan az kaybı olan 6 hasta (%12.5) ve 3 sıradan fazla kaybı olan 2 hasta (%4.2)'dir. Yüksek tansiyon ve aile hikayesi pozitif olan hastalarda Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışmasındaki artış daha düşük oldu. Bu çalışmada, ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği artan hastalarda Ulusal Göz Enstitüsü Görsel Fonksiyon Anketi yaşam kalitesi değerlerinin arttığı tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonlu olguların görme keskinliğinde artış saptandı. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalarda Ulusal Göz Enstitüsü Görsel Fonksiyon Anketi güvenilir sonuçlar verdi ve işlem sonrası ankette puan artışı saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Ranibizumab; makula dejenerasyonu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Saadet Arslan, Konya Numune Hospital, Department of Ophthalmology, Konya, Turkey. E-mail: saadetarslan1977@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 29.06.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.07.2015

## INTRODUCTION

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading reasons for vision loss and blindness in patients over 50 years of age<sup>1</sup>. Choroidal neovascularization (CNV), exudative or wet, is seen in only 10% of AMD patients and results in serious vision loss and it accounts for 80% of legal blindness<sup>2-4</sup>. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a key role in retinal and subretinal fluid accumulation with increasing vascular permeability and neovascularization in pathogenesis of neovascular AMD, which reduces quality of life through affecting vision quality in old population. Ranibizumab, developed for the treatment of all subtypes of AMD, was approved in 2006. It has proved to be a reliable treatment method and quite effective in antiVEGF treatment of CNV<sup>5</sup>. In AMD, patient's vision acuity can be evaluated by such techniques as FA and optic coherence tomography (OCT), while various other tests are required for the evaluation of sociological and psychological effects. In this regard, it is important to assess the quality of daily life of patients, and therefore, the results of quality of life questionnaire are gradually gaining more importance<sup>6</sup>.

The aim of our study is to make clinical evaluations of FA and OCT changes in intravitreal ranibizumab-treated patients, compare quality of life results in pre- and post-treatment periods and determine to what extent this treatment increases quality of life.

## MATERIALS AND METHODS

The study included a total of 48 patients who applied to Retina Unit of Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine diagnosed with exudative AMD in ophthalmological examination and recommended with intravitreal ranibizumab injection. Patients with another evident ophthalmological disorder that could affect visual acuity and CNV development due to other ocular diseases like pathologic myopia and ocular histoplasmosis were not included in the study.

For this study, permission was granted from Ethical Committee of Faculty of Medicine. And all the patients included in the study were given detailed information about the study and their informed consents were obtained. The patients who applied to the Department of Ophthalmology and took

intravitreal ranibizumab injection due to exudative age-related macular degeneration were prospectively evaluated. The evaluation criteria included FA and OCT changes in pre- and post-treatment periods, the best visual acuities corrected by sliding scales of snellen and ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), results of quality of life questionnaire and demographic characteristics. In addition, anterior segment examination with biomicroscope and dilated fundus examination with 78 D lens were performed.

The National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) used in this study is a vision specific measurement method of health-related quality of life. This method gives a numeric outcome related to quality of life and enables comparison among patients. It is a 51-item questionnaire form developed to measure the effects of vision-specific functions and various ocular conditions on quality of life. NEI-VFQ 25 is a short form of NEI-VFQ<sup>7-11</sup>. The lesion size and type were determined in pre- and post-treatment periods for all patients. The quality of life questionnaire (VFQ-25-TR) was filled by the same researcher before and after ranibizumab injection to patients. Patients were subject to 3 doses of ranibizumab injection at an interval of one month and their controls were made in the 1<sup>st</sup> week, 1<sup>st</sup> month, 3<sup>rd</sup> month of injection and every three months in the subsequent period. For each control, the best corrected vision acuity (BCVA) was measured with Snellen and ETDRS scales, while fundus images were taken by Topcon Image Net and OCT images were obtained by spectral OCT SLO OPKO/OTI. Furthermore, ophthalmologic examination was made by biomicroscope and OCT and CNV were controlled. At the end of three injections, FA was controlled and post-treatment quality of life questionnaire was filled out again.

SPSS 18.0 packet software was used for the statistical analysis of data. Categorical measurements were summarized as numbers and percentages, while continuous measurements were given as mean and standard deviation (median and minimum-maximum, where needed). Chi-square test statistic was used for the intergroup comparison of categorical measurements. For the comparison of dependent measurements (e.g. pre and post), t-test was used if assumptions were met, and otherwise, Wilcoxon Signed Rank test was used. For the

analysis of interactions between continuous measurements, Pearson correlation was used if the assumptions were met, and otherwise, Spearman correlation was used. Statistical significance was set to 0.05 for all analyses.

## RESULTS

The study included a total of 48 patients with a mean age of  $69.81 \pm 9.843$  (50-90) and diagnosed with wet AMD. The patient group consisted of 23 (48%) females and 25 males (52%). Of these patients, 14 (29%) had hypertension and 1 (2%) had diabetes. 23 patients (48%) were smoker and 6 patients (13%) had a positive family history. The lesions consisted of 36 (75%) subfoveal and 12 (25%) juxtafoveal lesions. In terms of lesion type, 19 (39.6%) were predominantly classic CNV, 18 (37.5%) occult CNV and 11 (22.9%) minimally classic CNV. The mean follow-up period of patients was  $20 \pm 1$  months.

Patients could read  $49.29 \pm 5.8$  (0-127) letters in ETDRS scale on average prior to treatment, while they were able to read  $55.23 \pm 6.77$  (0-152) letters after the treatment. The difference was statistically significant ( $p=0.003$ ).

When the changes of visual acuity are categorized by ETDRS scale, it is seen that 12 patients (25%) gained 3 or more lines, 28 patients (58.3%) gained less than 3 lines, 6 patients (12.5%) lost less than 3 lines and 2 patients (4.2%) lost 3 or more lines. In the comparison of ETDRS changes by CNV, the statistical difference was not statistically significant ( $p=0.465$ ). However, there was a statistically significant difference between CNV location and ETDRS ( $p=0.010$ ). There was no significant difference between ETDRS changes and such factors as sex, smoking status and DM, while ETDRS increase was found lower in patients with HT ( $p=0.155$ ) and positive family history ( $p=0.077$ ) (Table 1).

**Table 1. Demographic characteristics of the cases**

Age (year)	Mean ( $\pm$ Standard deviation)	$69.81 \pm 9.84$
	Range of values	3 (50-90)
Sexuality (%)	Female	23 (48%)
	Male	25 (52%)
Type of choroidal neovascular membrane (%)	Predominantly classic	19 (39.6%)
	Minimally classic	11 (22.9%)
	Secret	18 (37.5%)
Location of choroidal neovascular membrane (%)	Subfoveal	36 (75%)
	Juxtafoveal	12 (25%)
Smoking status (%)	Smoker	23 (48%)
	Non-smoker	25 (52%)
Family history (%)	Present	6 (13%)
	Non-present	42 (87%)
Hypertension (%)	Present	14 (29%)
	Non-present	34 (71%)
Diabetes mellitus (%)	Present	1 (2%)
	Non-present	47 (98%)

The mean lesion width in FA was  $5169.44 \pm 210.49$   $\mu\text{m}$  (2102-8285) prior to treatment while it was reduced to  $4765.83 \pm 192.10$   $\mu\text{m}$  (1415-7300) after three ranibizumab injections. The difference was statistically significant ( $p<0.001$ ). In FA, 47 patients

(97.9%) had leakage prior to treatment, while leakage was detected in 20 patients (41.7%) after treatment. And, FA leakage was reduced or completely stopped in 28 patients (58.3%) (Figure 1).

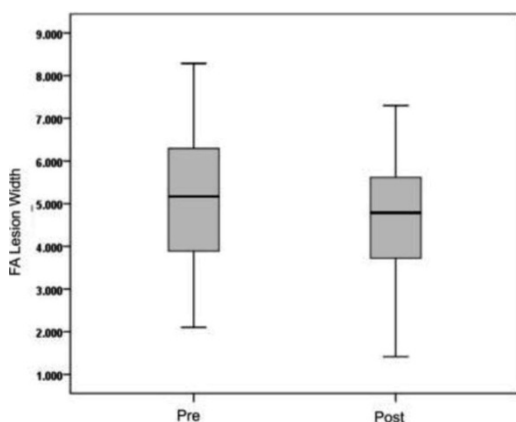


Figure 1. Changes in FA lesion width in pre- and post-treatment periods.

The central macular thickness was measured as  $384.08 \pm 26.78 \mu\text{m}$  (140-890  $\mu\text{m}$ ) in OCT prior to treatment and it was reduced to  $298.40 \pm 23.88 \mu\text{m}$  (140-885  $\mu\text{m}$ ) after treatment. Subretinal or

intraretinal fluids were evident in 33 patients (68.8%) in OCT prior to treatment, while they persisted in 17 patients (35.4%) after treatment ( $p < 0.001$ ) (Figure 2).

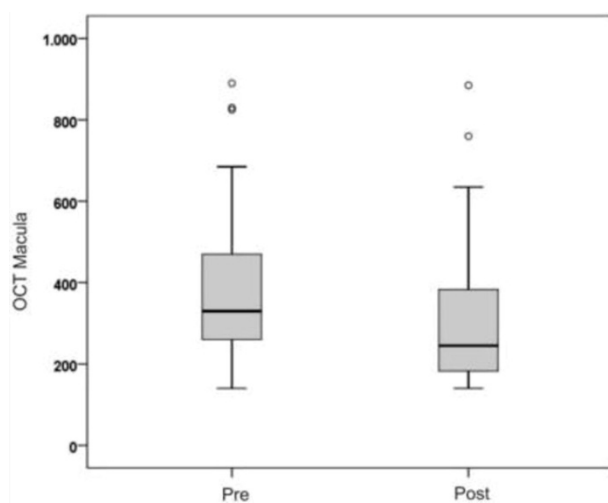


Figure 2. Changes in OCT macula in pre- and post-treatment periods

The mean score of NEI-VFQ 25 Quality of Life Questionnaire was  $50.40 \pm 3.02$  (6.21-93.07) prior to ranibizumab injection and it was determined as  $59.26 \pm 3.03$  (12.14-95) after three injections. The difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The pre- and post-treatment changes in quality of life scale are given below (Figure 3).

Test results were lower in patients who filled out NEI-VFQ 25 Quality of Life Questionnaire and had

low visual acuity in both eyes (6.21). The results were relatively higher in patients with low visual acuity in one eye, while patients with high socioeconomic level had lower scores even if they had low visual acuity in one eye. There was no statistically significant gain between CNV type and change in quality of life ( $p = 0.363$ ). However, the  $p$  level between CNV location and change in quality of life was 0.155. The increase in quality of life was higher in patients with juxtafoveal CNV than those

with subfoveal CNV. Furthermore, visual acuity increased more in patients with juxtafoveal CNV. Age and having disorder in one or both eyes were determined to have a significant effect on quality of life ( $p < 0.05$ ).

There was a significant relation between the increases in visual acuity and quality of life ( $R^2 = 0.683$ ;  $p < 0.001$ ). However, there was no statistically significant relation between CNV type

and regression of lesion after ranibizumab injection ( $X^2 = 1.847$ ;  $S.D. = 2$ ;  $P = 0.397$ ). In the study, lesion resulted in disciform scar or neovascular scar in 41 patients (85.4%), while further intravitreal injections were recommended for 7 patients (14.6%) due to persisting CNV. FA and OCT images of the patients are given below (Figures 4-9).

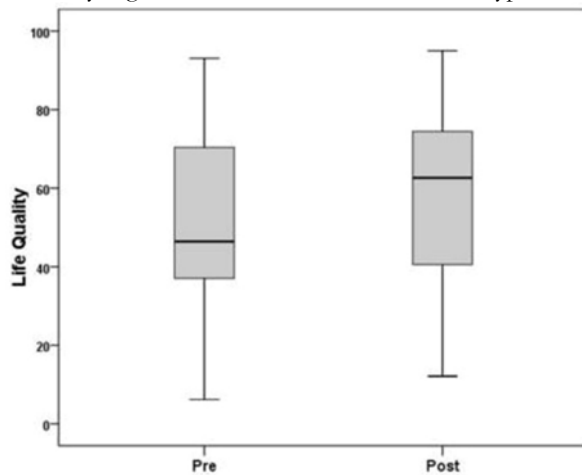


Figure 3. Changes in quality of life questionnaire in pre- and post-treatment periods

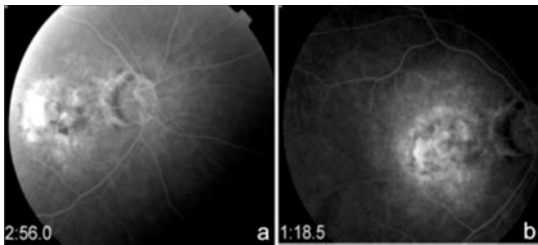


Figure 4. Pre- (a) and post-treatment (b) of subfoveal classic CNVM

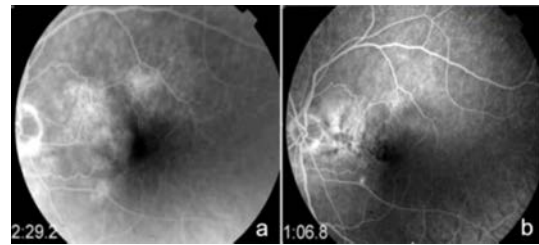


Figure 5. Pre- (a) and post-treatment (b) of juxtafoveal hidden CNVM

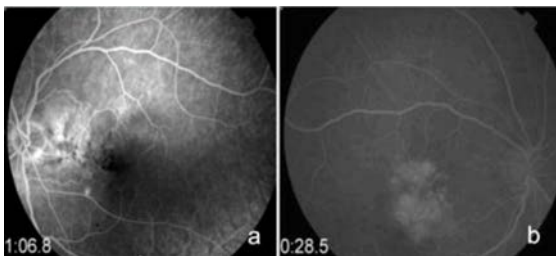


Figure 6. Pre- (a) and post-treatment (b) of subfoveal hidden CNVM

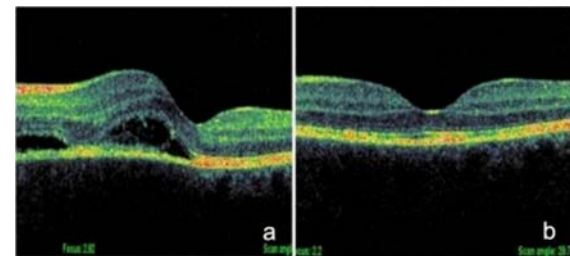


Figure 7. Pre- (a) and post-treatment (b) of serous PED



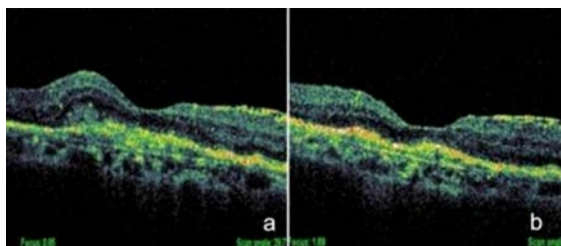


Figure 8. Pre- (a) and post-treatment (b) of subfoveal classic CNVM

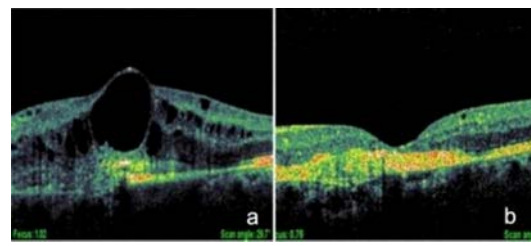


Figure 9. Pre- (a) and post-treatment (b) of patients with intraretinal fluid.

## DISCUSSION

AMD is one of the most important reasons for advanced age-related central vision loss in the developed countries. In today's world, this disorder has become an even more important public health problem with the increasing life expectancy. In our study, age, sex, smoking status and family history of the cases were questioned as social risk factors and systemic diseases were also researched.

The previous studies have reported various results for AMD frequency in males and females. Although no significant gender difference was detected considering AMD prevalence in BMES study groups, early and late AMD prevalence and incidence were found higher in males in studies conducted in Japan. These rates were higher in females in NHANES III and BDES study groups<sup>12-14</sup>. The sample group of the current study consisted of 25 male patients (52%) and 23 female patients (48%), and there was no significant gender difference.

Smoking is a serious risk factor for wet and dry AMD. It has been observed in the BMES; BDES and RES study groups that smoking is an independent and controllable risk factor in the development of AMD<sup>15,16</sup>. In this regard, 23 (48%) out of 48 patients included in the present study were smoker. Smoking status was positive in approximately 1 of each 2 patients. In the study, no statistically significant difference was detected between treatment and ETDRS change (gain or loss) in smoking patients.

Considering systemic diseases, 14 (29%) out of 48 patients were determined to have hypertension and 1 patient (2%) had diabetes mellitus. The relation between AMD and diabetes mellitus could not be established in epidemiological studies, which was supported by the results of the current study. In the

studies of Hyman et al.<sup>17</sup> and BMES<sup>18</sup>, a statistically significant relation was detected between neovascular AMD and diastolic blood pressure. In our study, HT prevalence was determined as 29% among the patients, and ETDRS increase was lower in patients who were treated and had HT compared to those without HT. The difference was statistically significant. It is considered that HT takes part in pathogenesis of AMD and negatively affects the response to the treatment. Establishing cardiovascular stability in AMD patients applying to polyclinic positively affected the prognosis, as well.

In addition, ETDRS increase was found lower in patients with 13% of positive family history in the current study. This indicates that prognosis was more negative in patients with HT and positive family history. Assink et al.<sup>19</sup> reported that patients with positive family history are under higher risk of developing late AMD, which supports our findings.

The results of two-year MARINA study have demonstrated that the most important indicators of visual prognosis are visual acuity, KNVM size and KNVM type. In the current study, ETDRS increase was higher in patients with higher initial visual acuity and the difference was statistically significant<sup>20,21</sup>. Furthermore, there was no significant relation between KNVM type and visual prognosis in the study. However, visual prognosis was better in juxtafoveal lesions.

It is concluded that ranibizumab has more positive effects on BCVA, prevents vascular leakage, increases retinal thickness, and consequently, strengthens visual acuity and visual functions. It has also fewer side-effects compared to other treatment methods<sup>22</sup>. In our study, visual acuity increased both in snellen and ETDRS scales following ranibizumab injection and the difference was statistically significant. At present, there is a growing need for subjective and patient-based evaluations of visual

function in order to determine treatment methods. Questionnaires assessing the effects of therapeutic interventions on life quality of patients provide more subjective and comprehensive information. National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ), the most widely used questionnaire of health-related quality of life, is the first quality of life questionnaire translated into Turkish by Toprak et al.<sup>6</sup>. Besides decreasing visual acuity, some other complaints like low contrast detection, photopsia, low color vision and light-induced glare could also be present in AMD. Quality of life questionnaire becomes more important as it simultaneously evaluates all these symptoms. General health problems and all other problems about near acuity, peripheral vision, color vision, dark vision, mental health and social functions are simultaneously taken into consideration in NEI-VFQ questionnaire used in the current study. The numerical outcome of all these functions provides a unique guidance.

In this study, such factors as age and having disorder in one or both eyes were determined to have significant effects on quality of life. There was a significant relation between the increases in visual acuity and quality of life. Test results were lower in patients filling in NEI-VFQ 25 quality of life questionnaire and having low visual acuity in both eyes (6.21%). Patients with low acuity in one eye had relatively higher results, while some patients with low acuity in one eye had interestingly lower results in quality of life. This can be attributed to the fear of losing the present vision.

Iyigun and Bayer<sup>23</sup> carried out a study on 210 individuals and investigated the reliability and validity of NEI-VFQ in patients with cataract, glaucoma, diabetic retinopathy and AMD. Consequently, a strong relation was detected among global and subgroups of NEI-VFQ test in all disease groups ( $r > 0.80$ ). There was also a statistically significant difference between control and patient groups.

In conclusion, this test was accepted as a valid and reliable method for determining the quality of life in patients with chronic ophthalmological disorder. Similarly, in the current study, NEI-VFQ 25 Quality of Life results were determined to increase in patients whose visual acuity increased after intravitreal ranibizumab injection and the difference was statistically significant<sup>24,25</sup>.

## REFERENCES

1. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin.* 2007;47:117-37.
2. Emerson MV, Andreas KL. Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2008;2:377-88.
3. Klein R, Klein BE, Knudston MD, Wong TY. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2006;113:373-80.
4. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvaia C, D'Angelo S et al. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm.* 2012;546786.
5. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2005;112:1048-53.
6. Toprak AB, Eser E, Guler C. Cross-validation of the Turkish Version of The 25-Item National Eye Institute Functioning Questionnaire. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005;12:259-69.
7. Mangione CM, Berry S, Spritzer K. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:227-33.
8. Clemons TE, Chew EY, Bressler SB, McBee W. Age-related eye disease study research group national eye institute visual function questionnaire (AREDS): AREDS Report No 10. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:211-17.
9. Orr P, Rentz AM, Margolis MK. Validation of the national eye institute visual function questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:3354-59.
10. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3629-35.
11. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR. National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1050-58.
12. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:750-58.
13. Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2007;114:253-62.

14. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin.* 2004;44:17-39.
15. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the beaver dam eye study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:589-98.
16. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye Sci.* 2005;19:935-44.
17. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration risk factors study group. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:351-58.
18. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the blue mountains eye study (BMES). *Ophthalmology.* 2007;114:1143-50.
19. Assink JJ, Klaver CC, Houwing-Duistermaat JJ, Wolfs RC, Van Duijn CM, Hofman A et al. Heterogeneity of the genetic risk in age-related macular disease: a population-based familial risk study. *Ophthalmology.* 2005;112:482-87.
20. Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease. *Mol Interv.* 2010;10:271-81.
21. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-31.
22. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1432-44.
23. Iyigun E, Bayer A. Validity and reliability study for the NEI-VFO-39 scale in chronic ophthalmic diseases. PMID: 20346083. 2009.
24. Rakic JM, Leys A, Brié H, Denhaerynck K, Pacheco C, Vancayzeele S et al. Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life and safety outcomes over two years in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1849-58.
25. Orr P, Rentz AM, Margolis MK. Validation of the national eye institute visual function questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:3354-9.



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Evaluation of awake burr hole drainage for chronic subdural hematoma in geriatric patients: a retrospective analysis of 3 years

Kronik subdural hematomu olan ileri yaş hastalarda uyanık burr hole drenajın değerlendirilmesi: üç yıllık bir retrospektif analiz

Serdal Albayrak<sup>1</sup>, İbrahim Burak Atçıl<sup>1</sup>, Necati Üçler<sup>2</sup>, Hakan Yılmaz<sup>3</sup>, Metin Kaplan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Elazığ Education and Research Hospital, Elazığ, Turkey

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Adıyaman University Education and Research Hospital, Adıyaman, Turkey

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Şırnak Military Hospital, Şırnak, Turkey

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, School of Medicine, Firat University, Elazığ, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):69-73.*

### Abstract

**Purpose:** The goal of this research was to evaluate the effectiveness of burr hole drainage under local anesthesia in geriatric patients with chronic subdural hematoma.

**Material and Methods:** This retrospective study involved 21 geriatric patients with chronic subdural hematoma who applied to the department of neurosurgery in an education and research hospital between 2011 and 2014. Sedoanalgesia was performed on 21 patients, then awake burr hole drainage was performed after scalp and periosteal local anesthesia with bupivacaine HCl 5mg/ml (Marcaine %0,5enj. Astrazeneca). Cranial motor perforator was used for burr hole trepanation. Age, sex, trauma history, examination findings, site of the pathology, systemic disease, ASA risk, glasgow coma scale, modified rankin scale, mortality and morbidity were evaluated.

**Results:** The youngest patient was 68-year-old, the oldest was 90-year-old. The average age was 72.9 years. Eleven of the cases were male and 10 were female. Head trauma was the etiology in 20 cases. 2 burr hole drainages were performed in 18 cases and 1 burr hole drainage was performed in 3 cases under local anesthesia. 3 cases were re-operated. No mortality was seen in the early post-operative period. Cases were kept in the intensive care unit for 1 day. The average hospital stay was 7 days.

**Conclusion:** Surgical interventions under local anesthesia in geriatric patients with chronic subdural hematoma can provide short operation time, early mobilization, early oral intake, avoidance of possible general anesthesia complications. Herewith, this intervention decrease mortality and morbidity in this age group.

**Key words:** Burr hole drainage, subdural hematoma

### Öz

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı kronik subdural hematomu bulunan ileri yaş hastalarda lokal anestezi altında burr hole drenajın etkinliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma 2011-2014 yılları arasında bir eğitim ve araştırma hastanesinin beyin cerrahisi kliniğinde kronik subdural hematoma nedeniyle değerlendirilen 21 ileri yaşlı hastayı içermektedir. Sedoanaljezi 21 hastaya uygulandı. Sonrasında bupivacaine HCl 5mg/ml (Marcaine %0,5enj. Astrazeneca) ile yapılan scalp ve periosteal lokal anesteziyi takiben hastalara uyanık burr hole drenaj uygulandı. Burr hole açılırken kranial motor perforatör kullanıldı. Yaş, cinsiyet, travma hikayesi, fizik muayene bulguları, patolojinin yeri, sistemik hastalık, ASA, glasgow koma skalası, modifiye rankin skalası, mortalite ve morbidite değerlendirildi.

**Bulgular:** En genç hasta 68, en yaşlı hasta 90 yaşındaydı. Ortalama yaş 72.9' du. 11 hasta erkek, 10 hasta bayandı. 20 hastada etyoloji kafa travmasıydı. 18 hastada 2 burr hole ile drenaj, 3 hastada tek burr hole ile drenaj lokal anestezi altında uygulandı. 3 olgu tekrar opere edildi. Erken postoperatif periyotta mortalite görülmedi. Olgular yoğun bakım ünitesinde 1 gün tutuldular. Ortalama hastanede kalma süresi 7 gündü.

**Sonuç:** Kronik subdural hematoma olan ileri yaş hastalarda lokal anestezi altında yapılan cerrahi girişim kısa operasyon zamanı, erken mobilizasyon, erken oral alım, genel anestezinin olası risklerinden kaçınmayı sağlar. Bu sebeple, yöntem bu yaş grubunda mortalite ve morbiditeyi azaltır.

**Anahtar kelimeler:** Burr hole drenaj, subdural hematoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hakan Yılmaz, Şırnak Military Hospital, Department of Neurosurgery, Şırnak, Turkey E-mail:dr\_hakanyilmaz@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 01.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 02.09.2015

## INTRODUCTION

Chronic subdural hematoma (CSDH) is the most common type of hematoma in 65-years-old patients and older cases that have suffered head trauma. The incidence for this age group is 1-58/100000. Parenchymal atrophy of the brain occurs with age<sup>1,2</sup>. The subdural area expands with parenchymal atrophy, thus the bridging veins in the subdural space become fragile. For this reason, tearing of these veins might occur even after a minor head trauma and patients might apply to the emergency service with neurologic findings and headache after a certain period of time<sup>3</sup>.

Generally, CSDH treatment involves emptying the hematoma from 1 or 2 operated burr holes, washing the subdural area and inserting a drain. Since most of the cases are over 65 years of age and many have chronic diseases and a history of anticoagulant use, surgery and anesthesia carry great risks<sup>1</sup>.

In this study, we evaluated 21 geriatric patients in our neurosurgery department on whom awake burr hole drainage was performed under local anesthesia and sedation, within the past 3 years.

## MATERIALS AND METHODS

### Study setting and design

The study group was composed of 21 geriatric patients with CSDH who applied to the Department of Neurosurgery in Elazig Education and Research Hospital, Elazig, Turkey between 2011 and 2014. Age, sex, trauma history, examination findings, the site of the pathology, systemic disease, ASA risk rating, mortality and morbidity were evaluated. After their neurological and radiological examinations, patients were evaluated by an anesthesiologist and were consulted to the internist and cardiologist. The trial was approved by local ethical committee and informed consent was sought from the patients before the surgical procedure.

### Data collection

Neurological status was evaluated by the Glasgow Coma Scale (GCS) and the modified Rankin Scale at three time points: before suffering from CSDH (based on interview with the patients family), on admission to our department, at the time of discharge. The Glasgow Coma Scale (GCS) was performed to determine the patient's level of

consciousness. The scale is composed of three tests: eye, verbal and motor responses. The three values separately as well as their sum are considered. The lowest possible GCS (the sum) is 3 (deep coma or death), while the highest is 15 (fully awake person). The MRS is a 7-point scale that has been used to measure disability after stroke and traumatic brain injury. A score of 0 indicates no symptoms at all and a score of 6 indicates death.

Operations were delayed in patients who were using anticoagulant drugs and who did not need an urgent operation, and their prothrombin times and international normalized ratio (INR) examinations were followed. The cases who needed urgent intervention were taken into surgery with the aid of a thrombocyte suspension and vitamin K. The cases were taken into the operating room and followed for their tension and oxygen saturation. Sedo-analgesia was performed at the proper dose for each patient with a mixture of fentanyl and midazolam, taking into consideration the level of consciousness, age, ejection fraction, and oxygen saturation of the patients. Patients were given 5lt/mn oxygen by mask. After sedation, the head was shaved on the appropriate side and the surgical side of the head was placed upwards and fixed by plaster. The scalp and periosteum were then anaesthetized with bupivacaine HCl 5mg/ml (Marcaïne %0,5enj. Astra Zeneca).

None of the cases was intubated. A nailed head holder was not used with any of the patients in order to prevent possible complications in head stabilization. Two surgeons participated in the operation. The second surgeon helped to keep the head stable in the burr hole process. Cranial motor perforator was used for burr hole trepanation. Brain tomography (CT) of the operated cases were performed at the 1st post-operative day and anticoagulant treatment was started again in appropriate patients.

### Statistics

Data were analyzed using word excel and SPSS 11 for windows. Independent samples T test was used for inter-group comparison. The p value of <0.05 was taken as statistically significant difference. We use descriptive statistics when calculating the patients data as percent of average.

## RESULTS

The youngest patient was 68 years old, the oldest was 90 and the average age was 72.9. Eleven of the cases were male and 10 were female. Etiology of the head trauma was identified in 20 cases. 1 case did not have a head trauma history but had an operation history due to hip fracture and this patient was using

anticoagulant. 14 cases stated that they had head trauma approximately 1 month ago, 5 cases had head trauma 20 days ago and 1 case had head trauma 6 months ago. 9 cases had hypertension and diabetes, 9 had coronary artery disease and hypertension and 2 suffered from dementia (Table 1).

**Table 1: Clinical characteristics and symptoms of 21 patients with CSH**

Average Age	72.9 (68-90)
Sex	Male: 11 Female: 10
Comorbid Disease	
	Hypertension: 9
	Coronary artery disease: 9
	Dementia: 2
	Diabetes mellitus: 9
Symptoms	
	Headache: 11
	Hemiparesis: 8
	Dysarthria: 3
	Vertigo: 8
	Loss-of Consciousness:10

Routine examinations of all the cases were performed in consultation with a cardiologist and internist before the operation. According to the anesthesia risk evaluation scale, 15 cases were ASA 3 and 6 cases were ASA 4 – high risk. A neurosurgeon was consulted due to dysphasia and hemiparesis in 3 cases, hemiparesis and loss of consciousness in 10 cases and hemiparesis in 8 cases.

CSDH presented in the right parietooccipital in 1 case, in the right frontal in 1 case, in the right fronto-parietal in 9 cases, in the left frontotemporoparietal in 1 case, in the left frontoparietal in 8 cases and in bilateral frontoparietal in 1 case. Two burr hole drainages were performed on 18 cases and 1 burr hole drainage was performed on 3 cases under local anesthesia. Average surgery time was between 30 and 45 minutes. The cases were kept in the intensive care unit for 1 day. Brain CT was performed on the 1st post-operative day and the drainages were removed on the 2nd post-operative day.

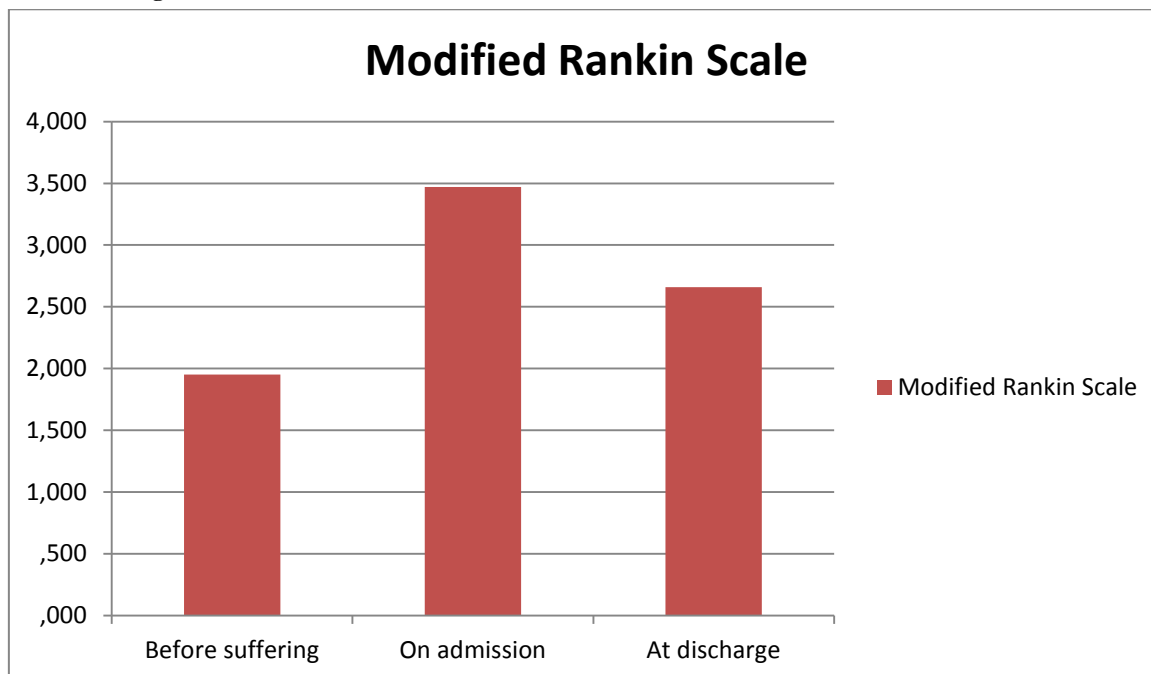
Postoperative complications occurred in 4 cases, including recurrence of CSDH in 3 cases,

pneumocephalia in 1 case. Average hospitalization duration was 7 days.

Before suffering from CSDH 2 patients had a score below 12 on the GCS, 5 patients had 13 score, 6 patients had 14 score and 8 patients had 15 score (based on interview with the patients family). On admission to our department 5 patients had a score below 12 on GCS, 5 patients had 13 score, 7 patients had 14 score and 4 patients had 15 score. After surgery, 2 patients had a score below 12 on the GCS, 4 patient had 13 score, 7 patients had 14 score, 8 patients had 15 score.

Before suffering from CSDH 8 patients had 1 mRS score, 8 patients had 2 mRS score, 3 patients had 3 mRS score, 2 patients had 4 mRS score (based on interview with the patients family). On admission to our department 10 patients had 4 mRS score, 2 patients had 5 mRS score, 5 patients had 3 mRS score, 4 patients had 2 mRS score. After surgery, 3 patients had 4 mRS score, 1 patient had 5 mRS score, 5 patients had 3 mRS score, 12 patients had 2 mRS score. After surgery, mean neurological status of the patients was significantly improved ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

**Table 2. Neurological status as evaluated by modified Rankin Scale before the event, on admission to hospital and at discharge.**



## DISCUSSION

CSDH was defined by Virchow for the first time in 1845. CSDH that occurs at the 2nd or 3rd week after head trauma is mostly seen in patients age 60 and above. In previous study, the average age of incidence has been reported as 635. Although CSDH might remain limited and might not cause a neurologic finding in some patients, in others CSDH can repress the parenchyma and push the midline structures, thus it can cause a fatal herniation<sup>5</sup>.

In most cases the etiology of CSDH is thought to be head trauma. Though rare, tumor metastases to the subdural distance, aneurysmal and/or arterial bleeding, dural arteriovenous malformations, substance-alcohol addiction, coagulation disorders and infections might also cause CSDH<sup>6,7</sup>.

The pathophysiology shows that bleeding starts in the bridging veins under the 1st plate of the dura mater due to the direct effect of the trauma in patients who have parenchymal atrophy after head trauma, especially those 65 and older, or those patients who have cranial hypotension. The capsule of CSDH caused by inflammatory reaction may

enlarge; in addition, the hematoma can enlarge a result of new bleeding from torn veins<sup>8</sup>.

Surgery is the first option in the primary treatment of CSDH, which causes fatality and paralysis in elderly patients if not treated. No consensus has been reached about this surgery in the literature. The hematoma might be ejected by the injector after burr hole drainage with a mini incision and drainage with craniotomy.

In published studies it has been reported that burr hole craniotomy is a reliable method, although the hematoma may re-assemble at the rates of 9.2% to 26.5%<sup>9,10</sup>. It has also been reported that mortality was 11% and morbidity was 25% for cases over age 65 after craniotomy<sup>9,10</sup>. A compiled series of 48 studies observed that the mortality rate was 4.6%, the morbidity rate was 12.3% and the relapse rate was 10.8% after craniotomy and surgical drainage<sup>11</sup>. The surgical option is based upon neuro-screening of the patient and the choice of the surgeon. Since the most patients with CSDH are 70-80 years of age, have chronic diseases and use anticoagulants, surgery poses high risks. After being anaesthetized, problems may include ventilator dependence, spontaneous respiration not returning and new bleeding occurring in the subdural area due to the

sudden increase intension during the wakening process.

For this reason, awake craniotomy and burr hole drainage might become the most applicable option for patients who are over 65 years of age, have chronic disease, have a low lung capacity and use anticoagulants. These parameters are crucial when choosing surgery. Fast drainage may be achieved with a burr hole and provide sufficient brain decompression inappropriate cases. Early mobilization of patients can avoid possible thrombosis, prevent lung atelectasis and keep the rates of intensive care and mechanic ventilator-related infections to a minimum.

Some studies have reported cases that were operated under local anesthesia. Liu et al. reported that burr hole drainage was performed on 368 cases under local anesthesia, and on 30 cases under general anesthesia<sup>12</sup>. They observed that local anesthesia was efficient and safe in CSDH treatment. Durdag et al. reported that burr hole drainage was performed on 10 cases above the age of 70 under local anesthesia, while drainage with mini craniotomy was performed on 4 cases above the age of 74 under general anesthesia<sup>13</sup>.

Burr hole drainage under general anesthesia was performed on 10 cases whose median age was 72 years. In this study, one case who received burr hole drainage under general anesthesia died in the early post-operative period due to a hypertensive attack. One case from the craniotomy group that was operated under general anesthesia died as well. No post-operative mortality occurred in the group that was operated under local anesthesia.

In conclusion, 21 cases with CSDH who were over 65 years old were operated under local anesthesia and minimal sedation. No mortality was seen in the post-operative early period. We think that surgery under local anesthesia in the elderly patients with CSDH can provide early-period mobilization, early-period oral intake, short operation time and avoidance of possible general anesthesia complications. This procedure for CSDH can decrease the mortality and morbidity rates in this age group.

## REFERENCES

1. Safain M, Roguski M, Antoniou A, Schirmer CM, Malek AM, Riesenburger R. A single center's experience with the bedside subdural evacuating port system: a useful alternative to traditional methods for chronic subdural hematoma evacuation. *J Neurosurg.* 2013;118:694-700.
2. Berghauer Pont LM, Dirven CM, Dippel DW, Verweij BH, Dammers R. The role of corticosteroids in the management of chronic subdural hematoma: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2012;19:1397-403.
3. Youmans J.R. *Neurological Surgery*, W.D. Saunders Company, Philadelphia. 1982.
4. Mori K, Maeda M. Surgical treatment of chronic subdural hematoma in 500 consecutive cases: clinical characteristics, surgical outcome, complications, and recurrence rate. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001;41:371-81.
5. Liliang PC, Tsai YD, Liang CL, Lee TC, Chen HJ. Chronic subdural haematoma in young and extremely aged adults: a comparative study of two age groups. *Injury.* 2002;33:345-8.
6. Loew F. Advances and technical standards in neurosurgery, management of chronic subdural hematomas. *Higromas.* 1982;9:113-31.
7. Cave WS. Acute nontraumatic subdural hematoma of arterial origin. *J Forensic Sci.* 1983; 28:786-9.
8. Haines DE, Harkey HL, Al-Mefty O. The "subdural" space: a new look at an outdated concept. *Neurosurgery.* 1993;32:111-20.
9. Santarius T, Qureshi HU, Sivakumaran R, Kirkpatrick PJ, Kirrollos RW, Hutchinson PJ. The role of external drains and peritoneal conduits in the treatment of recurrent chronic subdural hematoma. *World Neurosurg.* 2010;73:747-50.
10. Torihasi K, Sadamasa N, Yoshida K, Narumi O, Chin M, Yamagata S. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma: a review of 343 consecutive surgical cases. *Neurosurgery.* 2008;63:1125-9.
11. Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:937-943.
12. Liu Y1, Xia JZ, Wu AH, Wang YJ. Burr-hole craniotomy treating chronic subdural hematoma: a report of 398 cases. *Chin J Traumatol.* 2010;13:265-9.
13. Durdag E, Albayrak S, Ayden O, Atci IB, Gul E. Minimally invasive approaches for chronic subdural hematoma: the experience of a education clinic in eastern anatolia. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013;33:1443-7.





## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Comparison of cellular responses of parental and epirubicin-resistant non-small cell lung cancer cells against stabilized-ag ion solution induced injury

Stabilize-ag iyon çözeltisinin uyardığı hasara karşı parental ve epirubicin dirençli küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinin hücresel yanıtların karşılaştırılması

Ayşe Erdoğan<sup>1</sup>, Ödül Özkan<sup>2</sup>, Nadir Kiraz<sup>3</sup>, Aysun Özkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz University, Science Faculty, Biology Department, <sup>3</sup>Chemistry Department, Antalya, Turkey

<sup>2</sup>Baskent University, Faculty of Medicine, Ankara Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):74-81.*

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to compare the responses of parental and epirubicin-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC) cells against stabilized-silver (St-Ag) ion induced oxidative DNA and membrane injury after the cells treated with this solution.

**Material and Methods:** IC50 values for parental and drug-resistant NSCLC cells as revealed by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) and resazurin-based assay. Malondialdehyde (MDA) levels in the cells were assayed by using fluorometric method. The genomic DNA samples were used to determine the amount of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) with a competitive ELISA kit.

**Results:** 139 µg/mL for parental cells and 224 µg/mL for resistant cells were calculated as IC50 values by MTT assay. 96 µg/mL and 189 µg/mL respectively were calculated as IC50 values by resazurin-based assay. When the cells were treated with IC50 concentration of St-Ag ion solution, clear signs of oxidative stress, i.e. decreased is glutathione (GSH) (1.5-folds in parental, 2-folds in resistant) and glutathione peroxidase (GPx) (2-folds in parental), as well as increased lipid peroxidation (1.6-folds in parental, 2-folds in resistant) and 8-OHdG formation (1.5-folds in parental, 2-folds in resistant) were seen. Changes in the levels of glutathione-S-transferase (GST) in both cell type and levels GPx in resistant cells were statistically insignificant. The St-Ag ion solution has higher membrane and DNA damaging effect on resistant cells than parental cells even though resistant-cells have high GST and GPx activity.

**Conclusion:** Thus our data suggest St-Ag ion solution has different potential toxicity on parental and epirubicin-resistant cancer cells depend on concentration that is

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, stabilize iyon solüsyonu ile muamele edildikten sonra bu çözeltinin uyardığı oksidatif DNA ve membran hasarına karşı parental ve epirubisin dirençli küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) hücrelerinin cevaplarını karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Parental ve ilaca dirençli NSCLC hücreleri için IC50 değerleri 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) ve resazurin-temelli deneyler ile ortaya kondu. Hücrelerdeki malondialdehit (MDA) seviyeleri florometrik yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Genomik DNA örnekleri rekabetçi ELISA kiti ile 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) miktarını belirlemek için kullanılmıştır.

**Bulgular:** MTT deneyi ile IC50 değeri parental hücreleri için 139 µg/mL ve dirençli hücreler için 224 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Resazurin-temelli deney ile IC50 değeri sırasıyla 96 µg/mL ve 189 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Hücreler St-Ag iyon çözeltisinin IC50 konsantrasyonu ile muamele edildiğinde oksidatif stresin net işaretlerinden, glutatyon (GSH) (1.5 kat parentalde, 2 kat dirençlide) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) (2 kat parentalde) azaldığı bunların yanı sıra lipid peroksidasyonun (1.6 kat parentalde, 2 kat dirençlide) ve 8-OHdG oluşumunun (1.5 kat parentalde, 2 kat dirençlide) arttığı görülmüştür. Her iki hücre tipindeki glutatyon S-transferaz (GST) seviyelerindeki ve dirençli hücrelerdeki GSH-Px seviyesindeki değişimler istatistiksel olarak önemli değildir. Dirençli hücrelerin yüksek GST ve GSH-Px aktivitesine sahip olmasına rağmen St-Ag iyon çözeltisi dirençli hücrelerde parental hücrelerden daha yüksek membran ve DNA hasar etkisi vardır.

**Sonuç:** Böylece verilerimiz St-Ag iyon solüsyonunun oksidatif stresle ilişkili konsantrasyona parental ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Erdoğan, Akdeniz University, Science Faculty, Biology Department, Antalya, Turkey E-mail: ayseerdogan@akdeniz.edu.tr, Geliş tarihi/Received: 20.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.09.2015

associated with oxidative stress. Anticancer potential of anticancer drugs for especially drug resistant cells can be increased by combining therapy with stabilized-silver ion solution.

**Key words:** Stabilized-silver ion solution, antioxidant enzymes, malondialdehyde, lung cancer

## INTRODUCTION

The discovery of new compounds with antitumor activity has become one of the most important goals in medicinal chemistry. Biological macromolecules present in living organisms, like proteins and DNA, have many metal-binding sites. As a consequence, new metal containing- compounds can react with such cellular components, displaying possible toxic effects.

An interesting group of chemotherapeutic agents used in cancer therapy comprises molecules that interact with DNA after passed cell membrane. The research in this area has revealed a range of DNA recognizing molecules that act as antitumor agents, including oxidizing agents and intercalator compounds<sup>1</sup>. Intercalators are molecules that insert perpendicularly into DNA base pairs, exploiting noncovalent bonds<sup>2</sup>. Recently, it has been reported that silver complexes act as antimicrobial agents, interacting with DNA, and that Ag<sup>+</sup> is able to form a metal-mediated base pair complex<sup>3</sup>. Ag(I) mixed ligand complexes showed excellent anticancer activity against Ehrlich's ascites tumor cells (EACs)<sup>4</sup>. Silver and hydrogen peroxide acted synergistically on the viability of E. coli. It appears that the combined toxic effect of silver and hydrogen peroxide may be related with damage to cellular proteins<sup>5</sup>. So, our stabilized-silver (St-Ag) solution can cause DNA and membrane damages by oxidation and display cytotoxic effect on cancer cells. The antioxidant enzymes such as glutathione reductase (GRx) and glutathione peroxidase (GPx) can protect the cells from the effects of oxidative stress. When the H1299 cancer cells preincubated with superoxide dismutase (SOD) and catalase before oxidant exposure, the GPx activity and glutathione (GSH) amount were found different than control<sup>6</sup>. The purpose of this study was to create new DNA and membrane damaging compounds easily diffusible and targeting remotely implanted tumors. Tumors are heterogeneous in many respects, including chemotherapeutic susceptibility<sup>7</sup>.

epirubisin dirençli kanser hücreleri üzerinde farklı potansiyel toksisiteye sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle ilaca dirençli hücreler için anti-kanser ilaçların antikanser potansiyeli stabilize gümüş iyonu çözeltisi ile tedavinin birleştirilmesiyle artırılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Stabilize-gümüş iyon çözeltisi, antioksidan enzimler, malondialdehit, akciğer kanseri

Resistance to chemotherapeutic agents is a major problem in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. A group of drug resistance cells can occur in tumors during chemotherapy. So in this study we investigated the differences between parental and drug-resistant cells responses against St-Ag ion solution induced injury after the cells treated with this solution.

## MATERIAL AND METHODS

### Preparation of stabilized-silver ion solution

The stabilization of silver ion (St-Ag ion solution) had been optimized previously<sup>8</sup>. Silver nitrate (AgNO<sub>3</sub>) was dissolved in an isopropyl alcohol /ethyl alcohol/acetone solvent system followed by the dropwise addition of DIAMO (N-(2-aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilane) to prepare the St-Ag ion solution. The molar ratios of AgNO<sub>3</sub>: isopropyl alcohol: ethyl alcohol: acetone: DIAMO were 1:15:6:1.5:5 in the mixture, respectively. This mixture was stirred for 2 h at room temperature.

### Cancer cell culture

The H1299 cell line was purchased from American Type Culture Collection (Rockville, MD). Cells were routinely cultured in Roswell Park Memorial Institute 1640 medium (RPMI 1640) supplemented with 10% fetal bovine serum, 1% antibiotic-antimycotic solution (penicillin, streptomycin and amphotericin) in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub> at 37°C. For subculturing, cells were harvested after trypsin/ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) treatment at 37°C. Cells were used when monolayer confluence had reached 75%. Epirubicin-resistant H1299 tumor cells were derived from the parental line by stepwise selection in increasing concentrations of epirubicin until the cells were capable of propagating in 220 ng/mL drug, as described previously<sup>9</sup>.

### Cell viability assays

The cancer cells (10 000 cells/well, monolayer) were plated in a 96-well plate. The next day the cells were treated with different concentrations of St-solution and St-Ag ion solution in the medium for 24 hours. At the end of the incubation period, the cytotoxicity of this solution on cancer cells was determined by the the CellTiter-Blue-Cell Viability Assay and 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) assay. The CellTiter-Blue-Cell Viability Assay is based on the ability of living cells to convert a redox dye (resazurin) into a fluorescent end product (resorufin). Nonviable cells rapidly lose metabolic capacity and thus do not generate a fluorescent signal<sup>10</sup>. Following cellular reduction, fluorescence is recorded at 560 nm (excitation) and 590 nm (emission) spectrofluorometrically (PerkinElmer LS 55). The MTT assay, tetrazolium salts such as MTT are metabolized by mitochondrial dehydrogenases to form a blue formazan dye and are, therefore, useful for the measurement of cytotoxicity. Test reagents were added to the culture medium. Briefly, 15% volume of dye solution was added to each well after the appropriate incubation time. After 2 h of incubation at 37°C, an equal volume of solubilization/stop solution (dimethylsulfoxide) was added to each well for additional 1 h incubation. The absorbance of the reaction solution at 490 nm was recorded<sup>11</sup>.

The data were expressed as average values obtained from eight wells for each concentration. The concentrations of a compound needed to reduce growth by 50% and 70%, respectively (IC<sub>50</sub> and IC<sub>70</sub>) were calculated using the Linear functions (The equation of a straight line). The reading taken from the wells with cells cultured with the control medium was used as a 100% viability value.

The cells were plated at a density of (5-10) × 10<sup>5</sup> cell/100 mm dishes and incubated with different concentrations (IC<sub>50</sub> and IC<sub>70</sub>) of St-Ag ion solution during 24 hours. Cells were scraped off the culture plates with culture medium and were centrifuged 400 × g for 10 minutes. The cell pellets were washed with phosphate-buffered saline (PBS) and then sonicated (3 × 15 sec) in 50 mM potassium phosphate, pH 7.2, containing 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) (Sigma) and 1 µg/mL of leupeptin (Sigma) and centrifuged at 150.000 × g for 45 minutes. The supernatant was used for the determination of biochemical parameters.

### Determination of malondialdehyde level

Malondialdehyde (MDA) levels in the cells were assayed as described by Wasowicz and his colleagues<sup>12</sup>. This fluorometric method for measuring thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in supernatant is based on the reaction between malondialdehyde and thiobarbituric acid. The product of this reaction was extracted into butanol and measured at fluorescence spectrometer (525 nm excitation, 547 nm emission). The concentration of proteins was determined by the Bradford method<sup>13</sup> with bovine serum albumin as a standard.

### Determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level

The cells were plated at a density of (5-10) × 10<sup>5</sup> cell/100 mm dishes and incubated with different concentrations (IC<sub>50</sub> and IC<sub>70</sub>) of St-Ag ion solution during 24 hours. After DNA purification<sup>30</sup> from the cultured cells (Genomic DNA Mini Kit, Invitrogen), the genomic DNA samples were used to determine the amount of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) with a competitive ELISA kit (Highly sensitive 8-OHdG Check New, Japan Institute for Control of Aging, Fukuroi, Shizuoka, Japan). Microtiter ELISA plates were precoated with 8-OHdG. Fifty microliters of the sample and primary antibody were added to each well and they were incubated at 4°C overnight. The wells were washed three times. Then 100 microliters of secondary antibody were added to each well and incubated for 1 hour at room temperature. The wells were again washed three times. After that, enzyme substrate solution was added and the wells were incubated at room temperature for 15 minutes. The reaction was stopped by adding the terminating solution. The absorbance was read at a wavelength of 450 nm<sup>14</sup>.

### Determination of enzymes activity and total glutathione (GSH) level

Glutathione S-transferase (GST) was determined using 1-chloro-2,4-dinitrophenol as a substrate<sup>15</sup>. One unit of enzyme activity results in the binding of one mmole GSH/min. Glutathione peroxidase (GPx) was determined with t-butyl hydroperoxide as a substrate<sup>16</sup>. The assay based on determination of is nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) at 340 nm. One unit enzyme activity

results in the oxidation of 1 mmol GSH/min. Total glutathione (GSH) content was determined spectrophotometrically by following the reduction of 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic) acid by NADPH in the presence of glutathione reductase (GSSG-Rx)<sup>17</sup>. The concentration of proteins was determined by the Bradford method<sup>13</sup> with bovine serum albumin as a standard.

### Data analysis

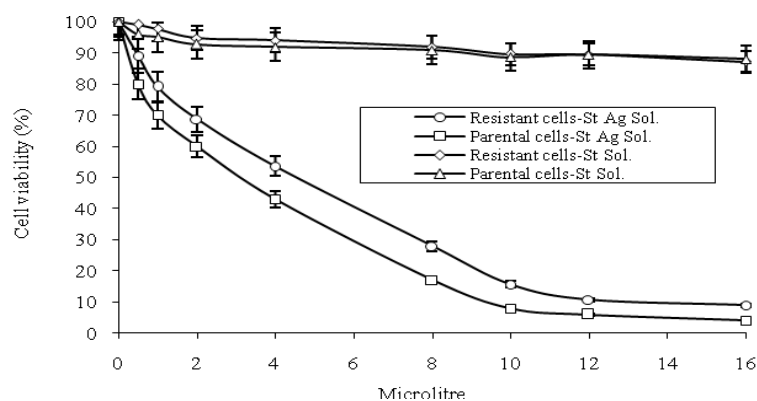
The results of the replicates were pooled and expressed as mean  $\pm$  standard error. Analysis of variance (ANOVA) was carried out. The ANOVA was used to determine whether there are any significant differences between the means of three or more independent (unrelated) groups on some variable. Significance was accepted at  $p \leq 0.05$ <sup>18</sup>.

## RESULTS

The purpose of this study was to create new DNA and membrane damaging compounds easily diffusable and targeting remotely implanted tumor cells, especially Epirubicin-resistant tumor cells and compare the responses of parental and resistant cells against this new compounds St-Ag solution.

The cytotoxic effect of stabilized silver ion solution (St-Ag ion solution) on parental and Epirubicin-resistant H1299 cells was evaluated after 24 hour

exposure time. For two assays, MTT Assay (Figure 1) and The CellTiter-Blue-Cell Viability Assay (Figure 2), a dose dependent response was observed and an  $IC_{50}$  values were calculated. The CellTiter-Blue-Cell Viability Assay was found to be more sensitive than MTT assay in both cells. In one study MTT assay was found to be the most sensitive assay among the four assays alamar blue (AB), neutral red (NR), coomassie brilliant (CB) and MTT<sup>19</sup>. The concentrations of St-Ag ion solution needed to reduce growth by 50% ( $IC_{50}$ ) were calculated by using results obtained from CellTiter-Blue-Cell Viability Assay and MTT assay. The  $IC_{50}$  values of parental and Epirubicin-resistant cells from CellTiter-Blue-Cell Viability Assay were slightly lower as compared to MTT assay values after 24 h of exposure. The  $IC_{50}$  value from MTT assay was found as 224  $\mu\text{g/mL}$  (5.74 microliter) for resistant cells and 139  $\mu\text{g/mL}$  (3.53 microliter) for parental cells (Figure 1). But for the CellTiter-Blue-Cell Viability Assay, the  $IC_{50}$  value was found as 189  $\mu\text{g/mL}$  (4.84 microliter) and 96  $\mu\text{g/mL}$  (2.44 microliter) for Epirubicin-resistant and parental cell respectively (Figure 2). The viability of the cells decreased when the cells were exposed to the St-Ag ion solution at increasing concentrations between 2 microliter and 8 microliter and did not change at concentrations of 10 microliter or higher (Figure 2). The St-solution which is used for preparation of St-Ag ion solution didn't show any cytotoxic effect on the cells (Figure 1 and 2).



**Figure 1. Cytotoxic effect of stabilized-Ag solution on parental and Epirubicin-resistant H1299 cells by MTT assay.**

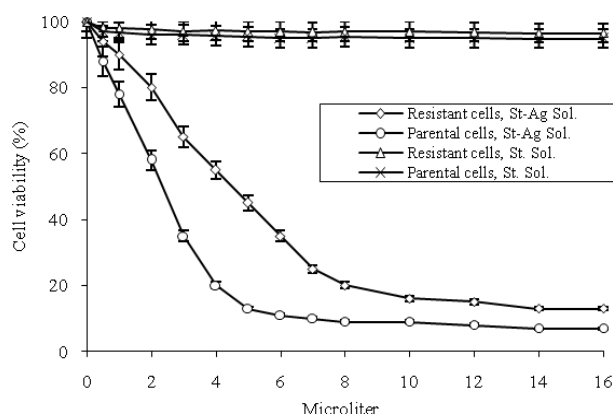
Results are presented as viability ratio compared with the control group (treated with with only the medium-untreated cells). Values were expressed as the mean of three separate experiments ( $n=3$ ).

The parental cells was found to be more sensitive to St-Ag ion solution cytotoxic effects than Epirubicin-

resistant cells after we compared the results of both assays. The Epirubicin-resistant H1299 cells was

found to be less sensitive to the toxic effect of St-Ag ion solution with IC<sub>50</sub> values of 189 µg/mL (4.84 microliter) and IC<sub>70</sub> values of 263 µg/mL (6.67 microliter) than parental cell in the CellTiter-Blue-Cell Viability Assay. On the other hand, parental

H1299 cells showed almost 2 times higher sensitivity to St-Ag ion solution toxicity with IC<sub>50</sub> values of 96 µg/mL (2.44 microliter) and IC<sub>70</sub> values of 140 µg/mL (3.45 microliter) than Epirubicin-resistant cells (Figure 2).



**Figure 2. Cytotoxic effect of stabilized-Ag solution on parental and Epirubicin-resistant H1299 cells by CellTiter-Blue viability assay.**

Results are presented as viability ratio compared with the control group (treated with with only the medium-untreated cells).

When the cells were challenged with IC<sub>50</sub> concentration of St-Ag ion solution (189 µg/mL for resistant cells and 96 µg/mL and parental cell), clear signs of oxidative stress, i.e. decreased GSH (1.5-folds in parental, 2-folds in resistant) and GPx (2-folds in parental), as well as increased lipid peroxidation (1.6-folds in parental, 2-folds in

resistant) and 8-OHdG formation (1.5-folds in parental, 2-folds in resistant) were seen. Changes in the levels of GST in both cell type and levels GPx in resistant cells were statistically insignificant (Table 1). The St-Ag ion solution has higher membrane and DNA damaging effect on resistant cells than parental cells even though resistant-cells have high GST and GPx activity levels than parental cells.

**Table 1. Effect of Stabilized-Ag solution on MDA, 8-OHdG and GSH level and antioxidant enzymes activities of parental and Epirubicin-resistant H1299 cells.**

Concentrations	MDA level (X±SE)	8-OHdG level (X±SE)	GSH level (X±SE)	GSH-Px (X±SE)	GST (X±SE)
Control (P)	0.90 ± 0.07 a	0.80 ± 0.01 a	53 + 3.1 f	8 + 2.2 ab	43 + 2.0 e
IC50 St-Ag (P)	1.40 ± 0.26 ab	1.20 ± 0.06 ab	35 + 3.0 d	4 + 1.4 a	42 + 1.4 e
IC70 St-Ag (P)	2.80 ± 0.31 c	1.60 ± 0.06 b	20 + 2.3 c	2 + 1.2 a	41 + 1.9 e
Stab. sol.(P)	0.95 ± 0.06 a	0.81 ± 0.02 a	52 + 2.8 f	7 + 2.1 ab	44 + 2.1 e
Control (R)	0.80 ± 0.06 a	0.85 ± 0.03 a	26 + 3.1 cd	14 + 1.8 b	134 + 1.1 n
IC50 St-Ag (R)	1.70 ± 0.41 b	1.70 ± 0.06 b	13 + 2.5 b	14 + 1.1 b	133 + 1.4 n
IC70 St-Ag (R)	4.03 ± 0.55 d	4.00 ± 0.06 d	7 + 1.9 ab	13 + 2.0 b	131 + 1.4 n
Stab. sol.(R)	0.85 ± 0.08 a	0.90 ± 0.02 a	26 + 3.1 cd	15 + 1.8 b	133 + 2.1 n

Results are means of eight different experiments. MDA (nmol/mg protein), 8-OHdG (ng/ml). Enzyme activities (nmol of product formed/mg of protein/min). SE: Standard Error. X: Arithmetic mean. P; parental cell. R; resistant cells.

Means in the table followed by different letters within each column present significant differences at the p ≤ 0.05 level.

Various markers of oxidative damage have been identified<sup>31</sup>. In the past, the most popular markers were designed for lipid peroxidation, such as

malondialdehyde (MDA), oxidized low density lipoprotein (LDL), MDA-modified LDL, auto-antibodies against oxidized LDL and MDA-

modified LDL, F2-isoprostane, and conjugated diene. The detection of a new carbonyl group, dityrosine and oxidized histidine has been measured to indicate protein oxidation. Markers for DNA oxidation were few. Only in recent years has 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG, or 8-oxodG) emerged as a marker of oxidative stress<sup>32</sup>. Among all purine and pyridine bases, guanine is most prone to oxidation. Upon oxidation a hydroxyl group is added to the 8th position of the guanine molecule and the oxidatively modified product 8-OHdG is one of the predominant forms of free radical-induced lesions of DNA. Oxidative modified DNA in the form of 8-OHdG can be quantified to indicate the extent of DNA damage. The induction of cytotoxic cell death can be accompanied by membrane and DNA damage. The St-Ag ion solution induced membrane and DNA damage at IC<sub>50</sub> and IC<sub>70</sub> concentrations (Table 1) than those that mediate its anticancer activities.

The St-Ag ion solution caused increasing malondialdehyde level (MDA), an end product of lipid peroxidation of membrane and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) formation, a product of oxidative DNA damages flowing specific enzymic cleavage after 8-hydroxylation of guanine base. Generally, the MDA and 8-OHdG amount in IC<sub>50</sub> and IC<sub>70</sub> St-Ag ion solution concentrations exposed cells was found to be statistically different from the control cells ( $p \leq 0.05$ ). The membrane and DNA damaging increased when the cells were exposed to the St-Ag ion solution at increasing concentrations (Table 1).

The highest membrane and DNA damages were caused by St-Ag ion solution at IC<sub>70</sub> concentration in Epirubicin-resistant cells. The cell membrane damage increased 38.8% in parental cells and 91% in resistant cells at IC<sub>70</sub> concentration compare to IC<sub>50</sub> concentration. Also, DNA damage increased 88% in parental cells and 91% in resistant cells at IC<sub>70</sub> concentration compare to IC<sub>50</sub> concentration. The Epirubicin-resistant cells was found to be more sensitive to St-Ag ion solution injury at all concentration compare to parental cells and control cells.

## DISCUSSION

In this study we investigated the differences between parental and drug-resistant cells responses against St-Ag ion solution induced injury after the

cells treated with this solution in this study. Such studies on toxic effects of silver are on cancer cells very few. A group of drug resistance cells can occur in tumors during chemotherapy. The responses of cells to chemotherapy are different. These differences play a role in therapy failures in many tumors<sup>7</sup>. The difference in the sensitivity of different cell lines can be understood in terms of their natural antioxidant levels, which is a key behind their natural defense mechanism during oxidative stress. Therefore, this probably governs the sensitivity of the cell lines upon same St-Ag ion solution exposure. In one study showed that Epirubicin-resistant H1299 cells had more GPx and GST activity, but less GSH amounts than parental H1299 cells<sup>9</sup>.

In the present study, when St-Ag ion solution induced oxidative stress as a mechanism(s) of toxicity was assessed depletion of GSH (1.5-folds in parental, 2-folds in resistant) and GPx (2-folds in parental) was seen which probably results in the shift of overall redox balance towards oxidation, leading to functional damage of cells and enhanced lipid peroxidation (1.6-folds in parental, 2-folds in resistant) and DNA oxidation (1.5-folds in parental, 2-folds in resistant). These results also suggest oxidative damage to cells after exposure to St-Ag ion solution. Results obtained by us clearly indicated that St-Ag ion solution could not inhibit GPx activity in parental cells by any direct mechanism. Therefore, the observed GPx inactivation might be due to generation of peroxyradicals after St-Ag ion solution exposure. Similar observations were reported inactivation of superoxide dismutase (SOD) due to carbon tetrachloride induced oxidative stress in rat liver and kidney cells<sup>21</sup>.

Statistically insignificant changes observed in the levels of GST in both parental and epirubicin resistant cells after treatment with St-Ag ion solution in this work is suggestive of a differential and less pronounced response by these cellular defense mechanisms as compared to GSH, GPx, lipid peroxidation and DNA oxidation. On the whole, data obtained by us clearly suggest that oxidative stress is the cause of ensuing cytotoxicity in case of St-Ag ion solution-exposed parental and resistant cells, at IC<sub>50</sub> concentrations. Many studies showed that, drug resistant cells can resist to oxidants or anticancer agent, oxidized molecule in the cells, with their higher antioxidant enzymes<sup>20</sup>. The cellular redox status was determined from the reduced

glutathione to oxidized glutathione ratio (GSH/GSSG) and the enzymes involved in glutathione metabolism, including glutathione peroxidase (GPx), glutathione S-transferase (GST) etc. Epirubicin resistant cells was found to be more sensitive to St-Ag ion solution induced membrane and DNA damage due its weak antioxidant defense mechanism. It can be caused by less GSH amount of drug resistant cells indirect mechanisms.

Consistent with previous reports silver containing solutions provoke oxidative stress<sup>22, 23</sup>. Recent studies have shown that silver nanoparticles (AgNPs) accumulation in the liver could induce cytotoxicity via oxidative cell damage<sup>24,25</sup>. One study shows that the Ag nanoparticle was noted to induce elevated levels of oxidative stress, glutathione depletion and damage to the cell membrane in human dermal and cervical cancer cell lines<sup>19</sup>. Studies on rat liver derived cell line (BRL 3A) showed that there was a significant increase in ROS and decrease in GSH levels at 25 and 50 g/mL of Ag (15, 100 nm)<sup>26</sup>. A significant elevation of lipid peroxidation and marginal GSH depletion was demonstrated in a fish model upon exposure to fullerenes<sup>27</sup>. Upon exposure to silver nanoparticles, GSH amount and SOD activity decreased while MDA amount increase in HT1080 and A431 cells. Changes in the levels of catalase and GPx in A431 cells were statistically insignificant in both cell types<sup>28</sup>. AgNO<sub>3</sub> induced cytotoxicity by reactive oxygen species (ROS) generation and suppression of reduced glutathione (GSH) in human Chang liver cells<sup>29</sup>. Present study was found consistent with previous studies.

Our results showed that St-Ag ion solution acted as an oxidizing agent on membrane and DNA causing elevation of MDA level as a result of membrane lipid peroxidation and 8-OHdG level as a result of oxidation of DNA and of depletion GSH and GPx in the cells. The responses of parental and resistant H1299 cells are different against St-Ag ion solution induced injury. Epirubicin-resistant cells having more GSH depletion were found more sensitive to St-Ag solution induced membrane and DNA damages. This result is more important, because acquired multidrug resistance is the main obstacle for the cure of lung cancer. In our previous study, the activities of enzymes involved in detoxification and antioxidant mechanisms were found higher in epirubicin-resistant H1299 cells than in parental cells<sup>9</sup>.

The St-Ag ion solution has more membrane and DNA damaging effect on drug-resistance cells, which make potentially the St-Ag ion solution interesting for cancer treatment as a anticancer drug or adjuvant agent.

### Acknowledgements

This work was supported by the Scientific Research Projects of the Administration Unit of Akdeniz University (2013.01.0115.002). The authors wish to thank Akdeniz University Scientific Research Projects Unit for financial support of this work. The authors would like to thank Assoc. Prof. Dr. Cynthia Bosquillon, University of Nottingham in the United Kingdom, for her critical review of this manuscript.

### REFERENCES

1. Rescifina A, Zagni C, Romeo G, Sortino S. Synthesis and biological activity of novel bifunctional isoxazolidinyl polycyclic aromatic hydrocarbons. *Bioorg Med Chem.* 2012;20:4978–984.
2. Martínez R, Chacon-García L. The search of DNA-intercalators as antitumoral drugs: what it worked and what did not work. *Curr Med Chem.* 2005;12:127-51.
3. Ono A, Cao S, Togashi H, Tashiro M, Fujimoto T, Machinami T, Oda S, Miyake Y, Okamoto I, Tanaka Y. Specific interactions between silver (I) ions and cytosine-cytosine pairs in DNA duplexes. *Chem Commun.* 2008;39:4825-827.
4. Shukla S, Mishra AP. Synthesis, structure, and anticancerous properties of silver complexes. *Journal of Chemistry* 2013; Article number: 527123.
5. Pedahzur R, Shuval HI, Ulitzur S. Silver and hydrogen peroxide as potential drinking water disinfectants: their bactericidal effects and possible modes of action. *Water Sci Tech.* 1997;35:87-93.
6. Ozkan A, Fışkın K. Epirubicin–HCl cytotoxicity in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. *Turkish Journal of Hematology Oncology.* 2003;13:125-33.
7. Rihova B, Strohalm J, Kobackova K. Acquired and specific immunological mechanisms co-responsible for efficacy of polymer-bound drugs. *J Cont Release.* 2002;17:97-114.
8. Tatar P, Kiraz N, Asiltürk M, Sayılkan F, Sayılkan H, Arpaç E. Antibacterial thin films on glass substrate by sol gel process. *J Inorg Organomet Polym Mater.* 2007;3:127-32.
9. Ozkan A. Lymphokine-Activated Killer cell susceptibility in epirubicin resistant and parental human non-small cell lung cancer (NSCLC). *Biologia.* 2007;62:232-37.
10. Gloeckner H, Jonuleit T, Lemke HD. Monitoring of cell viability and cell growth in a hollow-fiber

- bioreactor by use of the dye Alamar Blue (TM). *J Immunol Methods*. 2001;252:131-38.
11. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983;65:55-63.
  12. Wasowicz W, Neve J, Petretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum; importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*. 1993;39:2522-2526.
  13. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantization of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal Biochem*. 1976;72:248-54.
  14. Garcon G, Dagher Z, Zerimech F, Ledoux F, Courcot D, Aboukais A et al. Dunkerque City air pollution particulate matter-induced cytotoxicity, oxidative stress and inflammation in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicol in Vitro*. 2006;20:519-28.
  15. Habig WH, Jakoby WB. Assay for differentiation of glutathione S-transferases. *Meth Enzymol*. 1974;77:389-405.
  16. Flohe L, Gunzler WA. Glutathione peroxidase. *Meth Enzymol*. 1984;105:115-21.
  17. Beutler E. Glutathione peroxidase. In *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods*. Grune & Stratton, New York. 1975.
  18. Kirkman TW. Statistics to use [Online]. Available:<http://www.physics.csbsju.edu/stats/1996> [17 August 2008].
  19. Mukherjee SG, O'Clonadh N, Casey A, Chambers G. Comparative in vitro cytotoxicity study of silver nanoparticle on two mammalian cell lines. *Toxicol In Vitro*. 2012;26:238-51.
  20. Erdogan A, Ozkan A. A comparative study of cytotoxic, membrane and DNA damaging effects of *Origanum majorana*'s essential oil and its oxygenated monoterpene component linalool on parental and epirubicin-resistant H1299 cells. *Biologia*. 2013;8:754-61.
  21. Tirkey N, Pilkhwal S, Kuhad A, Chopra K. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbontetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol*. 2005;5:2.
  22. Harhaji L, Isakovic A, Raicevic N, Markovic Z, Todorovic-Markovic B, Nikolic N, Vranjes-Djuric S, Markovic I, Trajkovic V. Multiple mechanisms underlying the anticancer action of nanocrystalline fullerene. *Eur J Pharmacol*. 2007;568:89-98.
  23. Limbach LK, Wick P, Manser P, Grass RN, Bruinink A, Stark WJ. Exposure of engineered nanoparticles to human lung epithelial cells: influence of chemical composition and catalytic activity on oxidative stress. *Environ Sci Technol*. 2007;41:158-163.
  24. Hsin YH, Chen CF, Huang S, Shih TS, Lai PS, Chueh PJ. The apoptotic effect of nanosilver is mediated by a ROS- and JNK-dependent mechanism involving the mitochondrial pathway in NIH3T3 cells. *Toxicol Lett*. 2008;179:130-39.
  25. Kim S, Choi JE, Choi J, Chung KH, Park K, Yi J, Ryu DY. Oxidative stress dependent toxicity of silver nanoparticles in human hepatoma cells. *Toxicol In Vitro*. 2009;23:1076-84.
  26. Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, Geiss KT, Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol In Vitro*. 2005;19:975-83.
  27. Oberdörster E. Manufactured nanomaterials (Fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1058-62.
  28. Arora S, Jain J, Rajwade JM, Paknikar KM. Cellular responses induced by silver nanoparticles: In vitro studies. *Toxicol Lett*. 2008;179:93-100.
  29. Piao MJ, Kang KA, Leeb IK, Kim HS, Kim S, Choi JY et al. Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis. *Toxicol Lett*. 2011;201:92-100.
  30. [www.invitrogen.com](http://www.invitrogen.com)
  31. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford Univ. Press. 1999.
  32. Cooke MS, Evans MD, Burd RM, Patel K, Barnard A, Lunec J et al. Induction and excretion of ultraviolet-induced 8-oxo-2V-deoxyguanosine and thymine dimers in vivo: implications for PUVA. *J Invest Dermatol*. 2001;116:281 - 85.





## ARAŞTIRMA/RESEARCH

### Skin incision lengths in caesarean section

#### Sezaryende cilt insizyon uzunlukları

Mustafa Ulubay<sup>1</sup>, Mustafa Öztürk<sup>2</sup>, Ulaş Fidan<sup>1</sup>, Uğur Keskin<sup>1</sup>, Fahri Burçin Fıratlıgil<sup>1</sup>, Mehmet Ferdi Kıncı<sup>1</sup>, Müfit Cemal Yenen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gulhane Military Medical Academy, Obstetrics and Gynecology Department, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Etimesgut Military Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Ankara, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):82-86.*

#### Abstract

**Purpose:** This study aims to examine the factors affecting skin incision lengths in caesarean section.

**Materials and Methods:** We enrolled 201 pregnant women who delivered by caesarean section. Skin incision lengths in caesarean section were measured with a ruler on the first postoperative day. We categorized the patients into two groups, where group 1 had their caesarean sections performed by senior residents and group 2 by specialists. Demographic patient data, estimated fetal weights, and skin incision lengths were calculated.

**Results:** Patients age was  $28.7 \pm 4.7$  years, gravidity was  $2.2 \pm 1.0$ , parity was  $1.0 \pm 0.7$ , body mass index (BMI) was  $25.2 \pm 4.3$ , and estimated fetal weight was  $3.315 \pm 425$  g. Skin incision lengths were  $156.9 \pm 14$ ,  $159.5 \pm 13.1$ , and  $154.5 \pm 14.8$  mm for all surgeons, only senior residents and only specialists, respectively. Skin incision length was correlated with fetal weight, maternal BMI, gravidity, and parity. In additions, skin incisions made by specialists were smaller skin than those made by residents.

**Conclusion:** Surgical experience is not the only factor affecting the skin incisions in caesarean section; fetal weight, maternal BMI, gravidity, and parity also affect skin incision length.

**Key words:** Caesarean section, Pfannenstiel incision, skin incision length

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışma, sezaryen cilt insizyonlarının etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya sezaryen ile doğum yapan 201 gebe dahil edildi. Sezaryen sonrası cilt insizyon uzunlukları mezure ile postoperatif birinci günde ölçüldü. Hastalar iki grupta değerlendirildi, birinci grubu uzmanlık öğrencileri tarafından gerçekleştirilen sezaryenler oluştururken, ikinci grubu uzmanlar tarafından gerçekleştirilenler oluşturdu. Hastaların demografik verileri, beklenen fetal ağırlıkları ve insizyon uzunlukları değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaşları  $28.7 \pm 4.7$  yıl, gravida  $2.2 \pm 1.0$ , parite  $1.0 \pm 0.7$ , vücut kitle indeksleri (BMI)  $25.2 \pm 4.3$  ve beklenen fetal ağırlık  $3.315 \pm 425$  gr idi. Cilt insizyon uzunlukları tüm cerrahlar için (sadece uzmanlık öğrencisi ve uzmanlar)  $156.9 \pm 14$ ,  $159.5 \pm 13.1$ , ve  $154.5 \pm 14.8$  idi. Cilt insizyon uzunlukları, fetal ağırlık, maternal BMI, gravid ve parite ile korrele edildi. Ayrıca uzmanlar tarafından yapılan cilt insizyonları, uzmanlık öğrencilerine göre daha küçük idi.

**Sonuç:** Sezaryen cilt insizyon uzunluğu sadece cerrahi tecrübe değil, ayrıca fetal ağırlık, maternal BMI, gravid ve paritede etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sezaryen, Pfannenstiel insizyon, cilt insizyon uzunluğu

## INTRODUCTION

Caesarean section is one of the most common major abdominal surgeries in Turkey, as well as many other countries around the world<sup>1,2</sup>. The caesarean rates were reported to be 32.7% and 50% in the United States and Turkey, respectively, in 2013<sup>2,3</sup>.

This means that surgeons have been performing caesarean section operations on approximately 750.000 women in Turkey yearly.

However, caesarean section is not an aesthetic surgery. Thus, obstetric surgeons should incise the skin sufficiently to take the baby out easily without dystocia. Delay in removing the baby from the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fahri Burçin Fıratlıgil, Gülhane Military Medical Hospital, Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey. E-mail: md.fahri@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 27.06.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.07.2015

abdomen is a concern to surgeons because of the possibility of fetal asphyxia or fetal trauma due to forced abdominal pressure needed to take out the baby. As a result, surgeons must incise the skin sufficiently to easily evacuate the baby according to their surgical sense and experiences.

There are some data in the English medical literature on incision length and caesarean section. First, Ayers and Morley proposed that a skin incision length of 15 cm is sufficient to take out the baby easily<sup>4</sup>. Moreover, Finan proposed a test called the “Allis test” to verify that the caesarean skin incision is large enough to take the baby out easily<sup>5</sup>. In our study, we wanted to investigate how the surgeons determine a sufficient length for skin incisions in caesarean section. Moreover, we wanted to provide data concerning skin incision lengths in caesarean section operations. Finally, we wanted to compare the lengths of skin incisions made by residents and those made by specialists in caesarean section.

## MATERIAL AND METHODS

Ethical approval was granted for the case controlled study and we enrolled 201 pregnant women who delivered by caesarean section between 1 June 2014 and 1 January 2015. All of the patients were operated on in our institute by our senior residents or specialists. Residents were in their last year (fourth year) and operated on the patients under the supervision of specialists. All of the surgeons operated on the patients using the same caesarean technique (Pfannenstiel). Skin incision length was measured with a ruler by a first-year resident on the first postoperative day. Surgeons were not informed about the study until the data collection was complete.

### Surgical technique

Spinal or epidural anesthesia was administered for all caesarean section operations in the study. Two grams of cefazolin sodium (Cefozin 1 gram iv vial, Bilim Ilac, Istanbul, TURKEY) was given about 60 minutes before surgery to all patients except those with drug allergy. No antibiotics were prescribed to patients postoperatively. Patients were discharged on the second day after the operation.

Caesarean sections were performed through a Pfannenstiel skin incision 3 cm above the symphysis

pubis and curved laterally like a “smile” incision with a scalpel. Subcutaneous tissue was opened via blunt and sharp dissections. The fascia was opened using a scalpel or scissors. The parietal peritoneum was opened using sharp dissection. The skin, rectus muscles, and parietal peritoneum were expanded laterally using two fingers of the surgeon and assistant. Transverse lower uterine incision was performed. Then, the uterine incision was expanded laterally using the surgeon’s two fingers after amniotomy with a scalpel. The baby was delivered with the assistance of fundal pressure created by the assistant. The placenta was removed manually. Following this, the uterine incision was closed in a two-layer continuous manner with 2/0 polyglactin 910 Coated Vicryl (ETHICON Co.), and the parietal peritoneum was closed in a continuous manner with 3/0 polyglactin 910 Coated Vicryl (ETHICON Co.); the rectus muscles were not approximated. The fascia was closed with no. 1 polyglactin 910 Coated Vicryl (ETHICON Co.) and subcutaneous tissue was approximated with 3/0 polyglactin 910 Coated Vicryl (ETHICON Co.). Finally, skin was sutured with 4/0 polyglactin 910 Vicryl Rapid (ETHICON Co.) intradermally.

Pregnant women older than 18 years old with singleton, vertex presentation, term pregnancies (> 37 gestational weeks) were included in the study. Caesarean indications were previous caesarean section, cephalopelvic disproportion, maternal request for any reason. Caesarean section operations were performed by our senior residents and specialists in the working hours. Caesarean sections performed with general anesthesia, deeply fetal head engagements, breech presentation, placenta previa, multiple pregnancy, or different caesarean techniques from those explained above were excluded. Women who had hypertrophic scarring on the incision site were also excluded. Caesarean section operations in which it was difficult to take out the baby easily, or where there was forced pushing or skin incision expansion with a scalpel, were also excluded. Finally, emergency caesareans were excluded.

All of the pregnant women’s gestational ages were calculated from the date of the last menstrual period and confirmed by first trimester ultrasound. Operation times were not collected for the study.

All surgeons were divided into two groups retrospectively. The first group comprised senior residents who were in their fourth year of residency,

while the second comprised specialist who had at least five years of experience after their residency. Demographic data, incision lengths, fetal weights, and surgeons' experience levels was calculated.

**Statistical analysis**

SPSS version 15.0 (Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses. All values were initially examined graphically for departures from normality. Data were expressed as mean±standard deviation. The Mann–Whitney U test was used for comparison of subgroups for age, estimated fetal weight, maternal body mass index (BMI), gravidity, parity, and incision length. To assess correlation, the Spearman rank correlation coefficient was used. Differences were considered significant when p<0.05 for the both tails.

**RESULTS**

Patient age was 28.7±4.7, gravidity was 2.2±1.0, parity was 1.0±0.7, BMI was 25.2±4.3, and estimated fetal weight was 3,315±425 g. Group 1 (residents) operated on 96 patients and group 2 (specialists) operated on 105 patients. Incision lengths were 156.9±14, 159.5±13.1, and 154.5±14.8 mm for all surgeons, residents, and specialists, respectively. Demographic data are given in Tables 1 and 2. There were no differences between group 1 and group 2 in terms of age, gravidity, parity, or maternal BMI. In all groups, incision length directly correlated with estimated fetal weight (r=0.209, p=0.003), maternal BMI (r=0.276, p<0.001), gravidity (r=0.316, p<0.001), parity (r=0.313, p<0.001), and surgeon experience (r=-0.180 p=0.011), but did not correlate with first or previous caesarean section (Table 3).

**Table 1. Demographic characteristics for all patients**

Characteristics	Mean±Sd	Min-Max	25%	75%
Age (Years)	28.7±4.7	18-39	21	31
BMI (kg/m2)	25.2±4.3	14.9-39.7	21.9	28.3
Gravidity	2.2±1.0	1-6	2	3
Parity	1.0±0.7	0-4	1	1
Estimated Fetal Weight (gr)	3315±425	2500-4922	2990	3581
Incision length (mm)	156.9±14	127-195	146	165

BMI: Body mass index, The results are expressed as means ± Standard Deviation (S.D.)

**Table 2. Demographic charecteristics for subgroups**

	Group 1 (Residents) (n:96)	Group 2 (Specialists) (n:105)	p value
Age	28.6±4.6	28.7±4.1	NS
BMI (kg/m2)	25.1±4.3	25.3±4.3	NS
Gravidity	2.3±1.0	2.2±1.0	NS
Parity	1.0±0.7	1.0±0.7	NS
Estimated Fetal Weight (gr)	3307±377	3322±466	NS
Incision length (mm)	159.5±13.1	154.5±14.8	<0.05

BMI: Body mass index, The results are expressed as means ± Standard Deviation (S.D.)

**DISCUSSION**

There are limited data in the literature about the skin incision length in caesarean section. However, it should be known how long an incision needs to be to take the baby out of the abdomen easily. In 1987, in an attempt to determine a cut-off point for caesarean section skin incision length, Ayers and Morley suggested that Pfannenstiel skin incision of 15 cm long should be used to deliver a baby easily<sup>4</sup>.

In 1991, Finan et al. suggested using the Allis test to remove the baby from the abdomen easily [5]. They used an Allis clamp to determine whether the incision would be sufficient to deliver the baby according to Ayers and Morley's findings. Allis clamps are generally 15 cm long all over the world. Thus, Finan et al. considered that delivery would be made easier if the incision were similar length with an Allis clamp<sup>5</sup>.

In our study, we calculated that the Pfannenstiel skin incision length for all surgeons was 156.9±14

mm (min–max 127–195 mm). In addition, we compared skin incisions between residents and specialists. Residents' mean incision length was  $159.5 \pm 13.1$  mm (min–max, 132–195 mm), while that of specialists was  $154.5 \pm 14.8$  mm (min–max, 127–195 mm). There was a tendency to perform smaller incisions among specialists, and there was a statistically significant difference between residents

and specialists ( $p=0.011$ ). However, there was no statistical difference between group 1 and group 2 in terms of estimated fetal weight, gravidity, parity, or maternal BMI (Table 2). According to these findings, the specialists' smaller incisions could be explained in relation to their greater experience in surgery (minimum five years after residency).

**Table 3: Results of Spearman correlation analysis of relationships between “skin incision length” level and other laboratory parameters.**

	Skin incision length (r) n=201	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.276	<0.001*
Gravidity	0.316	<0.001*
Parity	0.313	<0.001*
Estimated Fetal weight (gr)	0.209	0.003*
First and Previous section	0.087	0.217
Resident and Specialist	-0.180	0.011*

BMI: Body mass index, \*Statistical Difference

In our study, we found that estimated fetal weight is an important factor for caesarean skin incision length. Estimated fetal weight had a positive correlation with skin incision length for both residents and specialists ( $p=0.011$ ; Table 3). In both groups, surgeons used bigger incisions in the caesarean section operation. We considered that higher estimated fetal weight makes surgeons anxious, and thus they use larger incisions. Surgeons may suppose that will be greater difficulty in removing a heavier baby from a smaller incision.

BMI is an important co-morbid condition in caesarean surgery. Obesity is associated with major complications such as wound infections and fetal macrosomia<sup>6</sup>. Panniculus can cause a wet, warm area on the skin and can lead to wound infection after a caesarean section. It can also cause separation of the wound. Thus, in this situation, incision length is an important factor when it comes to wound healing postoperatively. Skin incision length in obese patients represents a challenging decision for surgeons because of dystocia and wound infection problems. However, smaller incision and abdominal obesity could cause difficulty when taking the baby out during the operation. Consequently, surgeons made bigger incisions in obese patients in our study. We found that there is a positive correlation with longer incisions and maternal BMI ( $p<0.001$ ; Table 3). Gravidity and parity had positive correlations with skin incision length in caesarean section for both groups ( $p<0.001$ ). On the other hand, there was no statistical difference between group 1 and

group 2 concerning gravidity or parity ( $2.3 \pm 1.0$  and  $2.2 \pm 1.0$ ,  $1.0 \pm 0.7$  and  $1.0 \pm 0.7$ ). We considered that fetal losses or abortuses in previous pregnancy could make surgeons anxious during caesarean section, and this could be a cause of bigger skin incisions. We also found that first caesarean section or previous caesarean had no correlation with skin incision length.

We excluded cases in which it was difficult to take the baby out or where was a need to expand the skin incision. In all of the caesarean section cases investigated here, the baby was taken out easily. Thus, we can say that the average skin incision needed to take out the baby out easily is 156 mm in caesarean section.

We did not investigate postsurgical pain in the incision site and groin in our study. However, postsurgical pain could be related to iliohypogastric or ilioinguinal nerve injury<sup>6</sup>. There are some investigations about postsurgical pain with caesarean in the literature<sup>7</sup>. However, there are no available data related to skin incision length and postsurgical pain. This overlooked issue should be investigated in the future.

As a conclusion, we found that there is a positive correlation with BMI, estimated fetal weight, gravidity, and parity. In addition, experienced surgeons make incisions smaller in cases of caesarean section.

**REFERENCES**

1. Hall MJ, DeFrances CJ, Williams SN, Golosinskiy AG, Schwartzman A. National Hospital Discharge Survey: 2007 Summary. *Natl Vital Stat Report*. 2010;29:1-24.
2. Turkish Health Ministry. Health Statistics Yearbook 2013. Ankara: Turkish Health Ministry;2014.
3. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, Curtin SC. Births: preliminary data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*. 2014;63:1-20.
4. Ayers JW, Morley GW. Surgical incision for caesarean section. *Obstet Gynecol*. 1987;70:706-8
5. Finan MA, Mastrogiannis DS, Spellacy WN. The "Allis" test for easy caesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:772-5.
6. Rahn D, Phelan JN, Roshanravan SM, White AB, Corton MM. Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:234.
7. Kainu JP, Sarvela J, Tiippana E, Halmesmaki E, Korttila KT. Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19:4-9.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Memenin selim ve habis hastalıklarında serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ile kanser antijeni 15-3 düzeylerinin tanısal ve prognostik değeri

Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase associated lipocalin and cancer antigen 15-3 serum levels in benign and malignant breast disease

Tunç Eren<sup>1</sup>, Zeynep Anadolu<sup>1</sup>, Ferman Tevfik Özyalvaç<sup>1</sup>, İbrahim Ali Özemir<sup>1</sup>, Banu İşbilen<sup>2</sup>, Hakan Baysal<sup>1</sup>, Orhan Alimoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):87-96.*

### Abstract

**Purpose:** Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) serum levels have been shown in studies for colorectal, gastric, esophageal, liver, thyroid and lung cancer. The aim of this study was to demonstrate the differences of NGAL and cancer antigen 15-3 (CA15-3) serum levels between the groups of patients diagnosed with either breast cancer, or benign breast disorders in order to investigate the diagnostic and prognostic value of these biomarkers.

**Material and Methods:** The patients were divided into three groups as the malignancy group, the benign group, and the control group. Serum NGAL/CA15-3 levels, the presence of a breast lesion, and the type of the lesion were recorded. In the malignancy group; parameters including tumor type, invasion degree, T/N stages, lymphovascular/perineural invasion, histological grade, c-erbB2, e-cadherin, estrogen and progesteron reseptör levels were recorded, and compared between the three groups.

**Results:** Eighty four patients were enrolled to the study. The mean NGAL level was higher in the benign group. CA15-3 detection did not reveal significant difference between the study groups. In the malignant group; increased serum NGAL levels were associated with higher histological grade, while elevated CA15-3 levels were associated with positive lymph node count.

**Conclusion:** The association of elevated CA15-3 levels with metastatic lymph node counts proves that the prognostic value of this marker is higher than its diagnostic accuracy. On the other hand, serum NGAL

### Öz

**Amaç:** Kolorektal, mide, özofagus, karaciğer, tiroid ve akciğer kanserlerinde nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) salınımında artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısı alan ve memenin selim hastalıklarının saptandığı hastalar arasında plazma NGAL ve kanser antijeni 15-3 (CA15-3) düzeyi farkı olup olmadığını saptayarak, meme kanseri için NGAL ve CA15-3'ün tanısal ve prognostik değerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya dahil edilen hastalar; malignite grubu, benign grup ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Serum NGAL ve CA15-3 düzeyleri, memede lezyon varlığı ve lezyonun cinsi kayıt edildi. Malign grupta; tümör tipi, invazyon derecesi, T/N evreleri, lenfovasküler/perinöral invazyon, histolojik grad, c-erbB2, e-kadherin, östrojen ve progesteron reseptör düzeylerini içeren parametreler kayıt edilerek bu üç grup arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Seksen dört hasta çalışmaya dahil edildi. Benign grupta ortalama serum NGAL seviyesi diğer gruplardan yüksek bulundu. CA15-3 ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Malign grupta yüksek serum NGAL seviyelerinin histolojik grad ile ilişkili olduğu, artmış CA15-3 düzeylerinin ise pozitif lenf nodu sayısı ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Çalışmamızdaki artmış CA15-3 serum düzeylerinin metastatik lenf nodu sayısı ile ilişkisi bu belirtecin prognostik değerinin tanısal doğruluğundan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Diğer yandan, serum NGAL ölçümlerinde alınan sonuçlar ise NGAL'ın diğer kanser türlerine kıyasla meme kanserindeki tanısal değerinin daha

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tunç Eren, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey E-mail: drtunceren@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 20.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.09.2015

detection results reveal that the diagnostic value of NGAL for breast cancer is lower when compared to other cancer types.

**Key words:** Breast disease, cancer antigen 15-3 (CA15-3), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

## GİRİŞ

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra dünyada en sık görülen malignite olup kadınlarda en yaygın görülen kanser tipidir ve tüm kadın kanserlerinin %23'ünü oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN 2008 veritabanı tahminine göre, 2015 yılında meme kanserli yeni hasta sayısı 1620000, meme kanserinden kaybedilecek kadın sayısı ise 540000 olacaktır. Ülkemizdeki insidansının doğu bölgelerimizde 20/100000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100000 olduğu tahmin edilmektedir<sup>2</sup>. Bu veriler meme kanserinde erken tanı gerekliliğini çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Meme kanserinde biomarker olarak kanser antijeni 15-3 (cancer antigen 15-3, CA15-3), karsinoembriyonik antijen (carcinoembryonic antigen, CEA) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2/neu) ile ilgili çalışmalar mevcuttur<sup>3-5</sup>. Bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllüklerinde sınırlamalar olması nedeniyle meme kanserinde kullanılabilecek bağımsız tek bir parametre henüz tanımlanamamıştır.

CA15-3, geniş transmembran bir glikoprotein olan Müsin 1 (Mucin 1, MUC1) geninin ürünüdür. MUC1 proteini aynı zamanda polimorfik epitelyal müsin ve epitelyal membran antijeni olarak da bilinir<sup>6</sup>. Bu proteinin ekstrasellüler kısmı kanser durumunda glikozile olmakta ve salınımı artmaktadır. Fizyolojik olarak hücre içi ve dışı matris etkileşimini azaltarak hücre adezyonunda rol oynayan MUC1 proteininin kanser invazyonunda salınımının arttığı düşünülmektedir<sup>6</sup>. CA 15-3, başta meme kanseri olmak üzere glandüler kanser hücrelerinden salınır ve normal meme MUC1 geninden üretilen proteinden farklıdır. Tedavi sonrası takipte, CA15-3 düzeyinin artması ya da azalması anlamlıdır.

Ardeşik ölçümlerde CA15-3 düzeyinde önceki değere göre %25'ten daha yüksek oranda artma hastalığın ilerlediğini, %25'ten daha yüksek oranda azalma hastalığın tedaviye yanıt verdiğini, %25'ten daha az oranda azalma ise hastalığın stabil kaldığını düşündürür<sup>7</sup>.

düşük olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Meme hastalıkları, kanser antijeni 15-3 (CA15-3), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstrasellüler yerleşimli lipokalin protein ailesinin bir üyesidir<sup>8</sup>. Kromozom 9q34 lokusunda yer alan bir gen tarafından kodlanan NGAL, 198 aminoasitten oluşan bir protein olup 25 kiloDalton (kDa) ağırlığındadır<sup>9</sup>. Retinoidler, steroidler ve demir dahil küçük lipofilik ligandları bağlayan ve taşıyan ligand bağlayıcı bir bölge içerir<sup>10</sup>. Bu bağlanma gücü sayesinde bakterilerle demir bağlama yarışına girerek bakteriyostatik etki gösterir<sup>11</sup>. Bu fonksiyonları dışında habis hücrelerde, apoptozisi inhibe ettiği (örn. tiroid kanseri), invazyon ve anjiyogenezi artırdığı (örn. pankreas kanseri), progresyon ve metastazı artırdığı (örn. meme ve kolon kanseri) gösterilmiştir<sup>10</sup>. Yapılan çalışmalarda deri, tiroid, meme, over, endometrium, kolon, akciğer, karaciğer, safra yolları, özofagus, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli doku ve organlardan kaynaklanan kanserlerde ve aynı zamanda inflamatuvar, iskemik ve metabolik bozukluklar da dahil olmak üzere pek çok hastalıkta, dokularda ve vücut sıvılarında NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir<sup>10</sup>.

NGAL ve CA15-3 salınımı ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi ise ortaya koyan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısı alan hastalar, memenin selim hastalıklarının saptandığı hastalar ve meme kontrollerinde sağlıklı olarak saptanan hastalar arasında plazma NGAL ve CA15-3 düzeylerinin karşılaştırılması yoluyla meme kanseri için NGAL ve CA15-3'ün tanısallık ve prognostik değerini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2014 – Aralık 2014 tarihleri arasında kurumumuz Genel Cerrahi Kliniği'nde tetkik ve tedavi edilen toplam 84 kadın hasta dahil edildi. Meme kanseri tanısıyla tedavi edilen hastalar “malign grup”u, memenin selim hastalıkları nedeniyle tetkik ve tedavi edilen hastalar “benign grup”u ve tetkiklerinde memede lezyon saptanmayarak rutin taramalar ile takip altında tutulan sağlıklı hastalar “kontrol grubu”nu oluşturmaktaydı. Çalışma,

kurumumuz Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve tüm hastalardan yazılı, imzalı onam alınmıştır.

Tüm hastalardan 5 cc kan alındı. Numuneler antikoagülan içermeyen jelli tüplerde maksimum bir saat içerisinde 2500 g'de (yerçekimsel ivme - gravitational acceleration - g) 10 dakika santrifüj edildi. Serum CA15-3 düzeyleri; kemilüminesans analizöründe [Architect i1000SR© 2015 Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA] ölçüldü. NGAL düzeyleri; İnsan NGAL/Lipokalin-2 Eliza Kiti (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, NGAL, Human ELISA Kit© Aviscera Bioscience, Inc, California, USA; SK00233-01] ile üreticinin protokolüne uyularak ölçüldü.

Tüm hastaların demografik verileri, mammografi (MG), ultrasonografi (US), manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulguları ile biyopsi sonuçları kayıt edildi. Cerrahi uygulanan hastalardan rezeke edilen tüm piyesler aynı patoloji ekibi tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede tümör tipi, invazyon derecesi, T/N evreleri, lenfovasküler/perinöral invazyon, histolojik grad, c-erbB2 (HER2/neu), e-kadherin, östrojen ve progesteron reseptör düzeylerini içeren parametreler kayıt edildi. Kanser evrelemesi AJCC (American Joint Committee on Cancer) sistemine göre yapıldı.

Bulguların istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows

19.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız örnekler t testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Toplam 84 hastalık çalışma grubunda malign grup 28 (%33.33), benign grup 29 (%34.53) ve kontrol grubu 27 (%32.14) hastadan oluşmakta olup ortalama yaş 55.5 (19-81) idi. Yaş, kronik hastalık (diyabet - DM, hipertansiyon - HT, kronik obstrüktif akciğer hastalığı - KOAH, konjestif kalp yetersizliği - KKY) varlığı ve ASA skoru (American Society of Anesthesiologists score) değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olup bu bulgular gruplar arasındaki hasta dağılımının homojen olduğunu göstermekteydi (Tablo 1).

**Tablo 1. Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması.**

	<b>Malign Grup (n=28)</b>	<b>Benign Grup (n=29)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=27)</b>	<b>p</b>
Yaş	55.32±11.72	56.17±11.53	54.96±12.50	0.926
<b>Kronik hastalık</b>				
Diabetes	6 (%50)	3 (%25)	3 (%25)	0.901
KOAH	2 (%28.6)	2 (%28.6)	3 (%42.9)	
Hipertansiyon	15 (%37.5)	13 (%32.5)	12 (%30)	
Kronik kalp yetmezliği	1 (%100)	-	-	
Yok	9 (%27.3)	13 (%39.4)	11 (%33.3)	
<b>ASA</b>				
1	9 (%27.3)	13 (%39.4)	11 (%33.3)	0.608
2	19 (%37.3)	16 (%31.4)	16 (%31.4)	

Çalışmamızda uygulanan mammografik görüntülemelerde kontrol grubunun çoğunlukla BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) 0-1, selim hastalık grubunun BIRADS 2-3 ve kanser grubunun BIRADS 4-5-6 hastalardan oluştuğu görülmüştür. Selim hastalık grubunda BIRADS 4 kategorisindeki bir hastanın US görüntüsü malignite şüpheli olması üzerine yapılan

eksizyonel biyopsi materyalinin patolojik sonucu fibroadenom ile uyumlu gelmiştir. US'nin %96.4 gibi oldukça yüksek bir oranda maligniteyi saptadığı yalnızca bir hastada mammografide BIRADS 0 ve US'de fibrokistik lezyon olarak tariflendiği halde lezyonun MR incelemede malign intensite göstermesi ile malignitenin saptanabildiği görülmüştür (Tablo 2).



Tablo 2. Gruplar arasında radyolojik bulguların karşılaştırılması.

	Malign Grup (n=28)	Benign Grup (n=29)	Kontrol Grubu (n=27)	p
<u>Mamografi (n=83)</u>				
BIRADS 0	9 (%42.9)	4 (%19)	8 (%38.1)	<0.001**
BIRADS 1	-	-	16 (%100)	
BIRADS 2	-	16 (%88.9)	2 (%11.1)	
BIRADS 3	-	7 (%100)	-	
BIRADS 4	8 (%87.5)	1 (%12.5)	-	
BIRADS 5	9 (%100)	-	-	
BIRADS 6	3 (%100)	-	-	
<u>Patern</u>				
A	3 (%21.4)	3 (%21.4)	8 (%57.1)	0.269
B	21 (%35)	23 (%88.3)	16 (%26.7)	
C	4 (%57.1)	2 (%28.6)	1 (14.3)	
D	-	1 (%50)	1 (%50)	
Mammografi yapılmamış	-	-	1 (%100)	
<u>Ultrason</u>				
Benign (diğer)	-	10 (%100)	-	<0.001**
Basit kist	-	2 (%100)	-	
Fibroadenom	-	11 (%100)	-	
Fibrokist	1 (%25)	3 (%75)	-	
Kompleks kist	-	2 (%100)	-	
Malignite şüpheli lezyon	27 (%96.4)	1 (%3.6)	-	
Normal	-	-	16 (%100)	
Ultrason yapılmamış	-	-	11 (%100)	
<u>MR</u>				
Diffüzyon Kısıtlılığı (D)	1 (%100)	-	-	0.001**
Malign intensite eğrisi (S)	6 (%100)	-	-	
D + S	1 (%100)	-	-	
D ya da S yok	7 (%58.3)	5 (%41.7)	-	
MR yapılmamış	13 (%20.3)	24 (%37.5)	27 (%42.2)	

\*\*p&lt;0.01

Benign gruptaki 22 hastaya US eşliğinde biyopsi yapılmış olup bunların 12'si (%54.54) fibroadenom, 3'ü (%13.63) fibrokistik lobül, 7'si (%54.54) ise diğer benign lezyonlar olarak raporlandırılmıştır. Bu grupta, 7 hastaya ise biyopsi endikasyonu konulmamıştır. Cerrahi girişimler değerlendirildiğinde; benign grupta 19 (%65.51) hastaya total kitle eksizyonu uygulanmış, malign gruptaki hastaların ise tümü (%100) onkolojik prensiplere uygun olarak ameliyat edilmiştir.

Ameliyat sonrası patoloji sonuçlarına göre, total kitle eksizyonu uygulanan tüm hastalarda selim lezyon; kanser cerrahisi uygulanan hastaların 24'ünde (%85.7) invaziv duktal karsinom, üçünde (%10.7) invaziv lobüler karsinom ve birinde (%3.5) in situ duktal karsinom (ductal carcinoma in situ, DCIS) saptanmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan hastalardan sekizi (%29.63) BIRADS 0 ve US bulguları normal, 16'si

(%59.26) BIRADS 1 ve ikisi (%7.41) BIRADS 2 kategorisinde olup herhangi bir tanısal veya tedavisel işleme tabi tutulmamış, rutin takiplerinin devamı için önerilerle kontrole çağırılmışlardır.

Malign grupta ortalama CA15-3 değeri  $38.20 \pm 76.69$  U/ml iken benign grupta ortalama  $14.28 \pm 7.23$  U/ml ve kontrol grubunda ortalama  $14.57 \pm 5.59$  U/ml ölçülmüştür. Malign grupta elde edilen ortalama CA15-3 değeri diğer gruplardan sayısal olarak belirgin yükseklik gösterse de bu değer istatistiksel analizler sonucunda anlamlılık kazanmamıştır ( $p=0.077$ ) (Tablo 3).

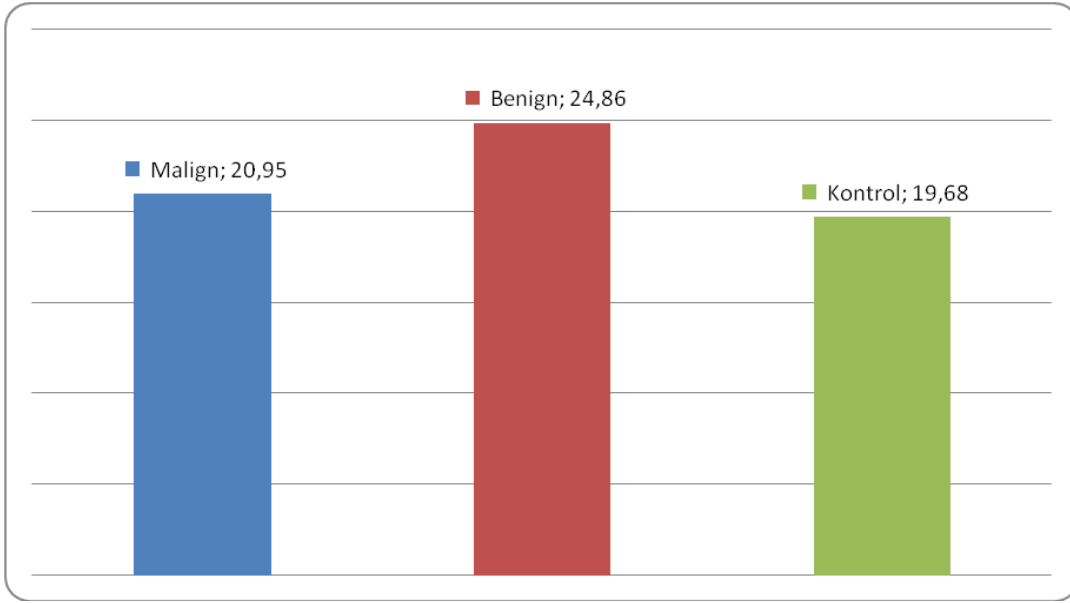
Malign gruptaki ortalama NGAL değeri  $20.95 \pm 4.30$  ng/ml iken benign grupta bu değer  $24.86 \pm 6.43$  ng/ml bulunmuş olup benign grup ortalama NGAL değeri malign gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0.009$ ). Kontrol grubunun ortalama NGAL değeri ise  $19.68 \pm 4.69$  ng/ml olup yine istatistiksel analiz sonucunda benign grup ortalama

NGAL değeri, kontrol grubuna göre anlamlı (Şekil 1). derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ) (Tablo 3,

**Tablo 3. Gruplar arasında NGAL ve CA 15-3 değerlerinin karşılaştırılması.**

	Malign Grup (n=28)	Benign Grup (n=29)	Kontrol Grubu (n=27)	p
CA15-3 (U/ml)	38.20±76.69	14.28±7.23	14.57±5.59	0.077
NGAL (ng/ml)	20.95±4.30	24.86±6.43	19.68±4.69	0.001**

\*\* $p<0.01$



**Şekil 1. Gruplar arasında NGAL değerlerinin karşılaştırılması.**

Kanser grubundaki 28 hastanın 12'sinde (%42.86) aksiller lenf nodu (LN) metastazı saptanmış olup CA15-3 değeri ile metastatik LN sayısı arasında %54 düzeyinde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p=0.003$ ). Diğer yandan, kanser grubunda CA15-3 düzeyleri ile östrojen reseptörü (estrogen receptor, ER) (aralık: %0-90), progesteron reseptörü (progesterone receptor, PR) (aralık: %0-90) ve Ki-67 proliferasyon indeksi (aralık: %1-70) yüzdeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla;  $p=0.195$ ,  $p=0.658$  ve  $p=0.544$ ).

Ek olarak, kanser grubunda; patolojik tip, lokal ileri tümör varlığı, T evresi, N evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, c-erbB2, e-kadherin pozitifliği, histolojik grad ile CA15-3 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4). Kanser grubunun NGAL düzeyleri ile pozitif LN sayısı, ER, PR, ve Ki-67

indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0.641$ ,  $p=0.863$ ,  $p=0.200$  ve  $p=0.409$ ). Ek olarak, kanser grubundaki patolojik tip, lokal ileri tümör varlığı, T ve N evreleri, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, c-erbB2, e-kadherin pozitifliği parametreleri ile NGAL değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 5).

Diğer yandan, malign grupta histolojik grad ile NGAL değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmuştur. Histolojik grad değerlendirildiğinde; iki (%7.14) hastada Grad 1, 18 (%64.29) hastada Grad 2 ve sekiz (%28.57) hastada Grad 3 gözlenmiştir. Grad 2 grubunda ortalama NGAL değeri  $22,52±3.10$  ng/ml ölçülmüş olup bu değer diğer histolojik grad gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0.028$ ) (Tablo 5).

**Tablo 4. Kanser grubunda CA15-3 değerlerinin histopatolojik bulgular ile karşılaştırılması.**

		n (hasta sayısı)	CA15-3		p
			Ortalama (U/ml)	Standart sapma	
Patolojik tip	Duktal	24	40.56	82.53	0.914
	Lobüler	3	28.16	22.23	
	DCIS	1	11.70	0	
Lokal ileri tümör	Yok	25	26.78	42.80	0.654
	Cilt invazyonu	1	15.50	0	
	Kas invazyonu	2	192.35	252.08	
T Evresi	in situ	1	11.70	0	0.261
	1	9	34.02	65.51	
	2	14	23.64	25.97	
	3	1	20.70	0	
	4	3	133.40	205.40	
N Evresi	0	17	32.83	87.17	0.957
	1	7	50.75	70.87	
	2	3	45.23	50.29	
	3	1	20.70	0	
Lenfovasküler invazyon	Yok	19	18.86	21.34	0.194
	Var	9	79.05	126.73	
Perinöral invazyon	Yok	20	23.74	43.86	0.116
	Var	8	74.37	123.99	
c-erbB2	0	22	31.93	76.35	0.402
	1	2	109.95	138.94	
	2	4	36.85	44.44	
e-kadherin	Pozitif	17	51.37	96.76	0.266
	Negatif	11	17.85	12.28	
Histolojik grad	1	2	10.55	8.27	0.528
	2	18	29.98	49.39	
	3	8	63.62	124.98	

## TARTIŞMA

CA15-3, meme kanseri hastalarının takiplerinde sıklıkla kullanılan bir kanser antijeni olup prognostik bir tümör belirteci olarak genel kabul görmektedir. Donepudi ve ark, CA15-3'ün erken evre meme tümörlerinde tanısal değerinin zayıf olduğunu [12], Duffy ve ark. ise erken ve lokalize hastalıkta CA15-3'ün serum değerlerinin nadiren yükseldiğini bildirmişlerdir [13]. Çalışmamızda; malign grupta ortalama CA15-3 değeri  $38.20 \pm 76.69$  U/ml iken benign grupta ortalama  $14.28 \pm 7.23$  U/ml ve kontrol grubunda ortalama  $14.57 \pm 5.59$  U/ml ölçülmüştür. Kanser grubunda elde edilen ortalama CA15-3 değeri, diğer gruplardan sayısal olarak belirgin yükseklik gösterse de bu değer istatistiksel analizler sonucunda anlamlılık kazanmamıştır ( $p=0.077$ ).

Di Gioia ve ark, CA 15-3'ü inceledikleri çalışmalarında bu tümör belirtecinin artmış tümör çapı, artmış metastatik lenf nodu (LN) sayısı, negatif hormon reseptörü durumu ve HER2 pozitifliği gibi

kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [14]. Park ve ark, 740 hastalık çalışmalarında preoperatif yüksek CA15-3 seviyelerinin  $>5$  cm tümör çapı,  $\geq 4$  sayıda metastatik LN ve  $\geq 3$  kanser evresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [6]. Çalışmamızdaki kanser grubunun verilerinin karşılaştırılmasında patolojik tip, lokal ileri tümör varlığı, T evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, c-erbB2 (HER2/neu), e-kadherin pozitifliği, histolojik grad prognostik parametreleri ile CA15-3 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4).

Kanser grubunda bulunan 28 hastanın biri (%3.57) Tis, dokuzu (%32.15) T1, 14'ü (%50.00) T2, biri (%3.57) T3 ve üçü (%10.71) T4 evresinde olup toplamda 24 hastanın erken evrede (Evre I-II) tanı aldıkları görülmektedir. Bulgularımız ışığında bizim serimizde de erken T evresinde CA15-3 değerlerinin tanısal duyarlılığının düşük olduğu görüşü ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda kanser grubunda CA15-3

değeri ile metastatik LN sayısı arasında %54 düzeyinde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.003). Dolayısıyla, bizim verilerimize göre de metastatik LN sayısı arttıkça bu tümör belirtecinin seviyeleri yükselmektedir. CA15-

3'ün meme kanseri tanısından ziyade meme kanserli hastaların tanımlayıcı tedavileri sonrasında takiplerinde kullanılmasının daha elverişli olduğu görüşündeyiz.

**Tablo 5. Kanser grubunda NGAL değerlerinin histopatolojik bulgular ile karşılaştırılması.**

		n	NGAL		p
			Ortalama (U/ml)	Standart sapma	
Patolojik tip	Duktal	24	20.79	4.31	0.193
	Lobüller	3	19.71	2.37	
	DCIS	1	28.47	0	
Lokal ileri tümör	Yok	25	21.20	4.49	0.674
	Cilt invazyonu	1	18.19	0	
	Kas invazyonu	2	19.17	0.86	
T Evresi	in situ	1	28.47	0	0.300
	1	9	22.14	3.70	
	2	14	20.13	4.78	
	3	1	20.59	0	
	4	3	18.84	0.83	
N Evresi	0	17	20.40	5.07	0.271
	1	7	21.61	3.20	
	2	3	22.60	2.40	
	3	1	20.59	0	
Lenfovasküler invazyon	Yok	19	21.07	4.92	0.827
	Var	9	20.68	2.81	
Perinöral invazyon	Yok	20	21.13	4.86	0.724
	Var	8	20.48	2.62	
c-erbB2	0	22	20.39	4.35	0.073
	1	2	27.56	1.28	
	2	4	20.72	1.55	
e-kadherin	Pozitif	17	20.38	4.62	0.394
	Negatif	11	21.83	3.82	
Histolojik grad	1	2	18.71	6.98	0.028*
	2	18	22.52	3.10	
	3	8	20.95	4.30	

\*p<0.05

Aynı zamanda “neu ilişkili lipokalin (neu related lipocalin, NRL)”, “onkojen 42p3 (oncogene 24p3)”, “uterokalin (uterocalin)” ve “lipokalin 2 (lipocalin 2)” isimleri ile de anılan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), demire yanıt veren ve primordiyal hücrelerin diferansiyasyonunda kritik öneme sahip olan genleri regüle ederek, daha embriyonal dönemden başlamak üzere bazı insan dokularının büyümesi, gelişmesi ve diferansiyasyonunda görev alıyor gibi görünmektedir<sup>15,16</sup>. NGAL sentezi,

neoplazi oluşumunu tetikleyen faktörler tarafından indüklendiği için bu proteinin karsinogenez ve tümör gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir<sup>16-18</sup>. NGAL aşırı ekspresyonunun indüksiyonunun hücreler arası adezyonu azalttığı, hücre-matriks birleşimini artırdığı, hücre hareketini ve in vitro olarak kanser hücrelerinin invazyonunu artırdığı gösterilmiştir<sup>19</sup>.

NGAL'ın özofagus, mide ve kolorektal kanserler de dahil olmak üzere gastrointestinal sistemde kanser gelişiminde rol oynadığını gösteren kanıtlar artmakta

olsa da meme kanseri üzerine etkisi netleştirilememiştir<sup>20-23</sup>. Ameliyat sonrasında yapılan TNM evrelemesinin meme kanseri olgularında en güçlü prognostik gösterge olduğu hali hazırda kabul edilmektedir. Evre yükseldikçe hastaların sağ kalımı genel olarak düşse de olguların bir bölümünde TNM evresi klinik sonuçlarla ilgisiz olarak sadece neoplazinin anatomik yayılımını ortaya koymaktan öteye gidememektedir. Bu nedenle meme kanseri için prognostik değeri olan başka belirteçlere de ihtiyaç duyulmakta ve çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmektedir.

NGAL seviyelerindeki değişiklikler inflamatuvar süreçler ve tümör gelişimi durumlarında ortaya çıkabilmektedir<sup>10</sup>. Provatooulou ve ark, 113 hastalık çalışmalarında NGAL'in meme kanseri taramasında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>24</sup>. Wang ve ark, dört çalışmayı inceleyerek yayımladıkları meta-analizlerinde NGAL'in meme kanseri olgularında %64 duyarlılık ve %87 özgüllükle tanısal açıdan önemli bir belirteç olabileceğini bildirmişler, ancak bu derlemeye dahil edilen çalışmaların sadece belirli bir bölgedeki hastaları kapsıyor olması, hasta sayısının az olması ve örneklerin sadece immünohistokimyasal yöntemle çalışılmış olmasının söz konusu meta-analizin kısıtlamalarını oluşturduğunu belirtmişlerdir<sup>25</sup>. Bizim çalışmamızda, örneklerin ELISA yöntemi ile çalışmış olması ise bu meta-analizdeki çalışmaların ortak metodolojilerine göre farklılık oluşturmaktadır.

NGAL'in meme kanserinde kötü prognostik bir faktör olabileceğini ve azalmış sağ kalım ile ilişkisini savunan yayınlar mevcuttur<sup>24,26</sup>. Wenner ve ark, neoadjuvan kemoterapi alan 652 meme kanseri hastası üzerinde patolojik tam yanıt ve sağ kalım oranlarını değerlendirerek yaptıkları çalışmalarında; NGAL ekspresyonunun negatif hormon reseptörü durumu ile korele olduğunu ve NGAL'in daha kısa hastalıklı sağ kalım ile ilişkili, dolayısıyla kötü prognozu predikte eden bağımsız bir faktör olduğunu bildirmişlerdir<sup>27</sup>.

Diğer yandan, Stoezs ve ark, NGAL geninin 17 insan dokusundan ikisinde az-orta düzeyde saptandığını, bu iki dokunun meme ve akciğer dokusu olduğunu ve meme kanserinde NGAL ekspresyonunun heterojenite gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada meme tümörlerinde NGAL düzeylerinin ölçülemeyecek kadar az düzeyde olmaktan aşırı düzeylerde yüksek değerlere kadar geniş bir spektrumda ölçülebildiği, NGAL ekspresyon eden meme tümörlerinde NGAL'in meme

duktusları içerisinde biriktiği gösterilmiş, ER ve PR negatifliği ile ilişkili, HER-2/neu ve sağ kalım ile ise ilişkisiz olduğu bulunmuştur<sup>28</sup>. Cramer ve ark, meme kanserinde NGAL düzeylerini inceledikleri deneysel çalışmalarında NGAL'in meme kanseri gelişimi, tümör çapı, metastaz gelişimi ya da agresif kanser tipi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir<sup>29</sup>.

In vitro çalışmalarda NGAL'in ektopik ekspresyonu ya da ekspresyonunun susturulmasının meme kanseri hücrelerinin üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Diğer yandan NGAL'in transforme olmamış ancak ölümsüz (immortal) hale gelen meme epitel hücreleri üzerine etkisi, meme kanseri hücrelerine olan etkisinden farklılık göstermektedir. Immortal hale getirilmiş normal meme epitel dizisine rekombinant NGAL eklenmesinin hücre kolonilerinde anlamlı bir artışa neden olduğu gözlenmiş olup bu bulgu NGAL'in daha çok normal meme epitel hücrelerindeki proliferasyonu stimüle ettiğini düşündürmektedir<sup>28,29</sup>.

Çalışmamızdaki benign gruptaki ortalama NGAL değeri gerek malign gruptan gerekse de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla; p=0.009 ve p=0.001). Malign grup içerisindeki değerlendirmelerde; patolojik tip, lokal ileri tümör varlığı, T / N evreleri, ER, PR, Ki-67 indeksi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, c-erbB2 pozitifliği, e-kadherin pozitifliği prognostik parametreleri ile NGAL değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 5). Histolojik gradı 2 saptanan hastaların oranı diğer histolojik grad gruplarına göre daha fazla bulunmuş olsa da NGAL seviyelerinin değişiklik gösterebildiği meme tümörü olgularında elde edilen bu bulgunun klinik önemi de tartışmalıdır (p=0.028) (Tablo 5).

Memenin selim ve habis hastalıklarında NGAL ile ilişkili bulguların biyolojik prensiplerini izah etmek güçtür. Bu konuda yayımlanmış olan literatür incelendiğinde çelişkili sonuçların mevcut olduğu görülmektedir. Çalışmamızın verileri de bahsi geçen yayınlardan bazıları ile çalışmakta olup bunun nedeni hasta sayısının az olmasından kaynaklanan rastlantısal bulgular elde etmiş olmamız olabilir.

Artmış tümör çapı ve metastatik lenf nodu (LN) tutulumu ile ilişkili olduğu, erken ve lokalize hastalıkta tanısal değerinin zayıf olduğu bilinen CA15-3'ün çalışmamızdaki kanser grubunda elde edilen ortalama değeri diğer gruplardan belirgin yükseklik gösterse de bu değer istatistiksel analizler

sonucunda anlamlılık kazanmamıştır. CA15-3 değeri ile metastatik LN sayısı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Biz de bu istatistiki veriye dayanarak serimizdeki hastaların çoğunluğunun erken evre olarak kabul gören Evre 1 ve 2 hastalardan oluşması nedeniyle CA15-3 değerlerinin tanısal duyarlılığının düşük saptandığı ve meme kanseri tanısından ziyade meme kanserli hastaların postoperatif takibinde kullanılmasının daha elverişli olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan bazı deneysel çalışmalarda NGAL düzeylerinin meme kanserinde heterojenite gösterdiği, hatta NGAL'ın ektopik ekspresyonunun normal meme epitel hücrelerinde proliferasyona neden olsa da meme kanseri hücrelerini etkilemediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda; meme kanserli hastalardaki ortalama NGAL seviyesinin kontrol grubundan yüksek olmayışı NGAL salınımindaki heterojenitenin, memenin selim lezyonlarındaki ortalama NGAL seviyesinin diğer iki gruptan yüksek olması ise artmış benign tip proliferasyonun bir göstergesi olarak açıklanabilir. Bulgularımıza göre NGAL'in meme kanserinde tanısal ve prognostik açıdan değeri tartışmalı olup bu konunun aydınlatılması amacıyla daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2000;50:7-33.
- Ozmen V. Breast cancer in the world and Turkey. J Breast Health. 2008;4:7-12.
- Gion M, Mione R, Leon AE, Lüftner D, Molina R, Possinger K et al. CA27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. Eur J Cancer. 2001;37:355-63.
- Lüftner D, Lücke C, Possinger K. Serum HER-2/neu in the management of breast cancer patients. Clin Biochem. 2003;36:233-40.
- Wang Y, Fang F, Shi C, Zhang X, Liu L, Li J et al. Evaluation of a method for the simultaneous detection of multiple tumor markers using a multiplex suspension bead array. Clin Biochem. 2012;45:1394-8.
- Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH et al. Preoperative CA15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. Ann Oncol. 2008;19:675-81.
- Ali HQ, Mahdi NK, Al-Jowher MH. The value of CA15-3 in diagnosis, prognosis and treatment response in women with breast cancer. J Pak Med Assoc. 2013;63:1138-41.
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem. 1993;268:10425-432.
- Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. Am J Kidney Dis. 2008;52:595-605.
- Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. Biochim Biophys Acta. 2012;1826:129-69.
- Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. Nature 2004;432:917-21.
- Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkateshan P. Breast cancer statistics and markers. J Cancer Res Ther. 2014;10:506-11.
- Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer. Clin Chim Acta. 2010;411:1869-74.
- Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. Clin Chim Acta. 2015;440:16-22.
- Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil associated-gelatinase lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. J Biol Chem. 2005;280:7875-82.
- Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, Fazio MR, Bono C, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: a new protein enters the scene. Cancer Lett. 2010;288:10-16.
- Bratt T. Lipocalins and cancer. Biochim Biophys Acta. 2000;1482:318-26.
- Hanai J, Mammoto T, Seth P, Mori K, Karumanchi SA, Barasch J et al. Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells. J Biol Chem. 2005;280:13641-47.
- Hu L, Hittelman W, Lu T, Ji P, Arlinghaus R, Shmulevich I et al. NGAL decreases E-cadherin-mediated cell-cell adhesion and increases cell motility and invasion through Rac1 in colon carcinoma cells. Lab Invest. 2009;89:531-48.
- Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, Zhou SM, Yang GG, Wang OC et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) expression in primary rectal cancer. BMC Cancer. 2009;9:134.
- Kubben FJ, Sier CF, Hawinkels LJ, Tschesche H, van Duijn W, Zuidwijk K et al. Clinical evidence for a protective role of lipocalin-2 against MMP-9 autodegradation and the impact for gastric cancer. Eur J Cancer.2007;43:1869-76.

22. Zhang H, Xu L, Xiao D, Xie J, Zeng H, Wang Z et al. Upregulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in oesophageal squamous cell carcinoma: significant correlation with cell differentiation and tumour invasion. *J Clin Pathol.* 2007;60:555-61.
23. Sun Y, Yokoi K, Li H, Gao J, Hu L, Liu B et al. NGAL expression is elevated in both colorectal adenoma-carcinoma sequence and cancer progression and enhances tumorigenesis in xenograft mouse models. *Clin Cancer Res.* 2011;17:4331-40.
24. Provatopoulou X, Gounaris A, Kalogera E, Zagouri F, Flessas I, Goussetis E et al. Circulating levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and their complex MMP-9/NGAL in breast cancer disease. *BMC Cancer.* 2009;9:390.
25. Wang Y, Zeng T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein as a biomarker in the diagnosis of breast cancer: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013;1:479-83.
26. Stoesz SP, Friedl A, Haag JD, Lindstrom MJ, Clark GM, Gould MN. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *Int J Cancer.* 1998;79:565-72.
27. Wenners AS, Mehta K, Loibl S, Park H, Mueller B, Arnold N et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts response to neoadjuvant chemotherapy and clinical outcome in primary human breast cancer. *PLoS One.* 2012;7:e45826.
28. Cramer EP, Glenthøj A, Häger M, Juncker-Jensen A, Engelholm LH, Santoni-Rugiu E et al. No Effect of NGAL/lipocalin-2 on aggressiveness of cancer in the MMTV-PyMT/FVB/N mouse model for breast cancer. *PLoS One.* 2012;7:e39646.
29. Tong Z, Wu X, Ovcharenko D, Zhu J, Chen CS, Kehrer JP. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J.* 2005;391:441-8.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

### Kawasaki hastalığı: 21 olgunun değerlendirilmesi

Kawasaki disease: review of 21 cases

Cem Arat<sup>1</sup>, Yeşim Acar<sup>1</sup>, Yelda Türkmenoğlu<sup>1</sup>, Talip Sayar<sup>1</sup>, Saniye Berna Hamilçkan<sup>1</sup>, Soner Sazak<sup>1</sup>, Ozan Yüksel<sup>1</sup>, Emine Türkkkan<sup>1</sup>, Mehmet Bedir Akyol<sup>2</sup>, Vefik Arca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye;

<sup>2</sup>SB Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye;

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):97-104.*

#### Abstract

**Purpose:** Kawasaki disease is common in children and is an acute systemic vasculitis affecting coronary arteries. Kawasaki disease has multisystemic nature with a variety of presenting symptoms. Without treatment 20- 25% of Kawasaki disease patients develop coronary artery aneurysms. Our goal is to summarize the clinical data of patients treated with Kawasaki disease at our clinics.

**Material and Methods:** Clinical features, laboratory findings, diagnosis and treatment of 21 patients with Kawasaki disease hospitalized at Turkish Ministry of Health Okmeydanı Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics during January 2009 to January 2015 were retrospectively evaluated.

**Results:** The patients were between 9 and 67 months old (median 27.52± 18.78), 71.4% (n:15) were male. The duration of disease before diagnosis was 7.1±3.48 days, median 6 days. All patients had fever. The most common clinical features were oral cavity changes 95.2% (n:20), rash 85.7% (n:18), conjunctival injection 71.4% (n:15), extremity changes 61,9% (n:13), cervical lymphadenopathy 57.1% (n:12). We also observed sterile pyuria in 33.3%, desquamation of perianal area 28.6 %, aseptic meningitis in 9.5%, hydrops of the gallbladder 4.8%. 19.1% patients had incomplete Kawasaki disease. 6 patients, 28.5% had coronary artery abnormalities. Intravenous immunoglobulin treatment failure was observed in 9.5% of patients, one of them was diagnosed as macrophage activation syndrome.

**Conclusion:** Kawasaki disease has difficulty in diagnosis because of having broad spectrum of presenting symptoms. Early diagnosis and treatment is very important in preventing coronary artery abnormalities.

**Key words:** Kawasaki disease, fever, children, macrophage activation syndrome

#### Öz

**Amaç:** Kawasaki hastalığı çocuklarda görülen, farklı semptomlarla ortaya çıkan, koroner arterleri tutan akut multisistemik bir vaskülitir. Tedavi edilmeyen hastaların %20-25'inde koroner arter anomalisi gelişir. Burada amacımız hastanemizde Kawasaki hastalığı nedeniyle tedavi verilen hastaların klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** SB İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine Ocak 2009 ile Ocak 2015 arasında Kawasaki hastalığı nedeniyle yatırılan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, tanı ve tedavileri sonuçları arşiv dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaşları 9 ile 67 ay arasındaki 21 Kawasaki hastalığı olgusunun yaş ortalaması 27.52±18.78 idi. Hastaların 15 (%71,4)'ü erkekti. Tanı alma süresi 7.10±3.48 ortalama 6 gün idi. Tüm hastalarda ateş bulunmaktaydı, oral kavite lezyonları %95.2 (n:20), döküntü %85.7 (n: 18), konjonktival injeksiyon %71.4 (n:15), ekstremitte değişiklikleri % 61.9 (n: 13) ve lenfadenopati %57.1 (n:12) olguda görüldü. Ayrıca olguların %33.3'ünde steril pyüri, perianal deskuamasyon %28.6'sında, %9.5 'unda aseptik menenjit ve %4.8 hastada safra kesesi hidropsu gözlemlendi. Hastaların %19.1'i inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı aldı. Koroner arter anomalisi %28.5 (n:6) hastada görüldü. İntravenöz immunglobulin yanıtızsızlığı %9.5 (n: 2) hastada izlendi, onlardan birine makrofaj aktivasyon sendromu tanısı konuldu.

**Sonuç:** Kawasaki hastalığı farklı klinik görünüşleri olması nedeniyle tanı zorluğu olan bir hastalıktır. Koroner arter anomalilerini önlemek için hastalığın erken tanı ve tedavisi çok önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Kawasaki hastalığı, ateş, çocuklar, makrofaj aktivasyon sendromu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yelda Türkmenoğlu, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Turkey. E-mail: yldrtrkmgngl@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 03.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 09.08.2015



## GİRİŞ

Kawasaki hastalığı (KH) sıklıkla infantları ve küçük çocukları etkileyen, genellikle kendini sınırlayan, ancak tedavisiz bırakılırsa % 25 olguda koroner arterlerde kalıcı deformasyona ve myokard infarktüsüne neden olabilen bir akut febril multisistem vaskülitidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm çocukluk çağı vaskülitlerinden %23 oranında KH sorumludur<sup>1</sup>. İlk kez 1967 yılında Japonya' da Tomisaku Kawasaki tarafından 50 olguda tanımlanmıştır<sup>2</sup>. Ülkemizde ise KH ilk defa 1976 yılında bildirilmiştir<sup>3</sup>.

Kawasaki hastalığında olguların yaklaşık %85'i beş yaş altındaki çocuklardır. Erkek çocuklarda kızlara oranla 1.5 kat daha sık görülmektedir<sup>4,5</sup>. Etyolojisi bilinmeyen bu hastalık Asya toplumlarında ve

özellikle Japonya 'da yüksek görülme hızına sahiptir, 5 yaş altı çocuklarda 100.000' de 188, Kuzey Amerika'da beyaz ırkta daha az olmak üzere sıklık 100.000'de 9-32 arasında değişmektedir<sup>5-8</sup>.

Kawasaki hastalığının tanısı American Heart Association (AHA) tarafından önerilen tanı kriterleri ile konulmaktadır (Tablo 1)<sup>8</sup>. Klasik KH tanı kriterleri en az 5 gün ateşle beraber 2-3 ana kriter bulunan inkomplet KH ( iKH ) olguları için yetersiz kalmaktadır. Bu olgulara ekokardiyografide (EKO) koroner arterlerde patolojik görünüm varlığında iKH tanısından söz edilmektedir. Kabul edilen genel görüşe göre koroner lümen çapının 5 yaş altındaki çocuklarda 3 mm, 5 yaş üzerinde ise 4 mm' den fazla olması, koroner lümeninde belirgin düzensizlik veya 1,5 kata ulaşan segment genişlemesi durumunda iKH tanısı konulabilmektedir.

**Tablo 1. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri**

En az beş gün devam eden sebebi bulunamayan, antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş ve aşağıdaki 5 ana kriterlerden en az 4'ü;
Belirgin eksudatif bulber konjunktival hiperemi
Ağız ve farinkste eritem, çilek görünümlü dil ve kırmızı, çatlamış dudaklar
Morbiliiform, makülopapüler ya da skarlatiniform olabilen ya da eritema multiformeyi andırabilen, polimorf, yaygın, eritemli döküntü
Ekstremitelerde değişiklikler akut evrede: ekstremitelerde distallerinde, ellerde ve ayaklarda endürasyon, el ayarlarında ve ayak tabanında eritem subakut evrede: periungual soyulma el ve ayaklarda ( 2. veya 3. haftada )
Tek taraflı, en az 1.5 cm çapında bir veya daha fazla servikal lenfadenopati
Başka bir nedenle açıklanamayan hastalık

Ancak, 2 -3 ana kriteri olan ve akut dönemde EKO bulguları normal bulunan hastaların erken tanı almaları büyük zorluk gösterdiğinden, yine AHA tarafından destekleyici laboratuvar kriterleri önerilmiştir<sup>8</sup>. Bu hastalarda C- Reaktif Protein (CRP)

ve /veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği varsa destekleyici ek laboratuvar kriterlerinden 3 ve fazlasının bulunması halinde iKH tanısı konulması, tedavi verilmesi ve EKO ile izlem önerilmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2. Kawasaki hastalığının destekleyici laboratuvar tanı kriterleri**

En az beş gün devam eden nedeni bulunamayan, antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş ve 5 ana kriterlerden 2 - 3 kriter varlığında, CRP> 3.0 mg / dl ve / veya ESH> 40 mm olan hastalarda:
Destekleyici laboratuvar kriterlerinden 3 ve fazla kriter varlığı
serum albümin < 3.0g/dl
yaşa göre anemi
Alanin aminotransferaz (ALT) >40 IU/L
yedinci günden sonra trombositoz (plt > 450.000)
5-lökositoz (WBC > 15.000)
lökositüri (idrar WBC >10 / hpf)

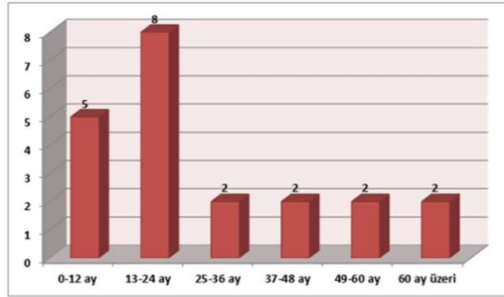
Hastalığa akut dönemde tanı konması ve tedavi başlanması kardiyak morbiditenin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla çalışmamızda kliniğimizde AHA kriterlerine göre

KH tanısı alan hastaların klinik, laboratuvar, tedavi ve izlem sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kriterler gözönüne alınarak Ocak 2009 ile Ocak 2015 tarihleri arasında S.B. İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde KH tanısı ile tedavi verilen 25 hasta yatış dosyalarından değerlendirildi, dört olgu AHA kriterlerini karşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı, kalan 21 olgu çalışmaya alındı. Dosyalardan ateş süresi anamnez ve yatış sırasındaki kayıtlara göre hesaplandı. Tanı süresi ateşin başlamasından tanıya kadar geçen süre olarak belirlendi. İlk 14 gün içinde tanı alan hastalar akut KH, 2 -6 hafta arası tanı alanlar ise subakut KH olarak değerlendirildi. Ateşle beraber 4 veya fazla kriteri olan olgular komplet KH (kKH) olarak değerlendirildi.

Hastaların ateş etyolojisine yönelik olarak kan, beyin omurilik sıvısı, idrar ve boğaz kültürleri alındı, serolojik testler yapıldı. Nedeni açıklanamayan en az 5 gün süren ateş olmasına rağmen klinik bulguları tam olmayan, 2 ya da 3 ana kriteri olan hastalar ekokardiyografide koroner tutulum varlığında iKH kabul edildi, EKO'su normal olan hastalar ise destekleyici laboratuvar kriterleri ile tekrar değerlendirildi (Tablo B). İki veya üç ana kriterle beraber CRP ve/veya ESH yüksekliği olan hastalarda ek olarak 3 ve fazla destekleyici laboratuvar bulgusu olması halinde iKH tanısı



Şekil 1. Olguların yaşa (ay) göre dağılımı (n)

Hastaların yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2009 ve 2010 yıllarında 5'er hastanın (% 23.8), 2011 ve 2012 yılında 2'şer hastanın (% 9.5), 2013 yılında 1 (% 4.8) ve 2014 yılında 6 hastanın (% 28.6) başvurduğu görüldü (Şekil 2).

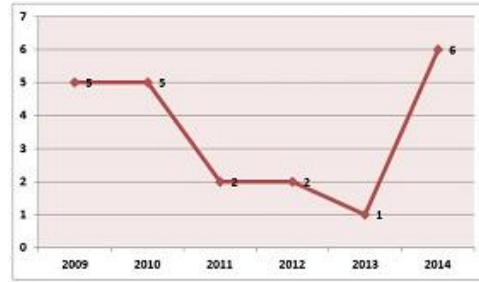
Hastaların en sık (% 33.3) kış ve en az ise (% 19.0) ilkbahar mevsiminde başvurduğu, ay olarak ise en sık (% 19.0) şubat ayında başvurduğu ve nisan ve aralık aylarında hiç başvuru olmadığı gözlemlendi (Şekil 3 ve 4).

konuldu. Tanı alan tüm hastalara İntravenöz İmmunglobulin (İVİG) 2 gm/kg tek doz, 12 saat sürekli infüzyon ve asetil salisilik asit (ASA) 80-100 mg/kg/gün dozunda 14 gün, sonrasında 5 mg/kg/gün 4-6 hafta süre ile verildi. İVİG ve ASA verildikten 48-72 saat sonra ateşin devam etmesi tedaviye cevapsızlık olarak kabul edildi.

Bu çalışmada KH tanısı konulan 21 olgunun klinik gidişi, laboratuvar ve izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 15.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum gibi) kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 15'i (% 71.4) erkek ve 6'sı (% 28.6) kız olmak üzere toplam 21 hasta dahil edildi. Erkek/kız oranı 2,5 idi. Hastaların yaşları 9 ay ile 67 ay arasında değişmekte olup ortalaması  $27.52 \pm 18.78$  ay (median: 20 ay) idi. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde en sık (% 38.1) 13- 24 ay arasında, ikinci sıklıkta (% 23.8) ise 0-12 ay arasında bulunduğu gözlemlendi. Olguların % 90.5'i (n: 19) beş yaş altında idi (Şekil 1).



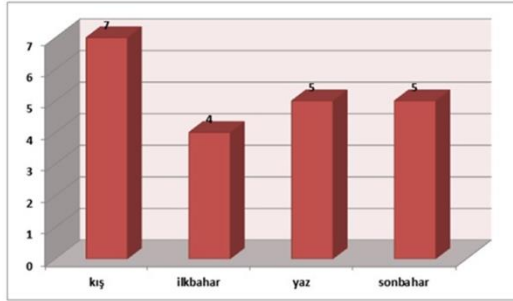
Şekil 2: Olguların yıllara göre dağılımı (n)

Hastaların tanı alma zamanı 4 ile 15 gün arasında değişmekte olup ortalaması  $7.10 \pm 3.48$  gün (median: 6gün) idi. Tanı anında hastalık evresi hastaların % 90.5'inde (n: 19) akut ve % 9.5' unda (n: 2) subakut evredeydi. Tüm hastalarda ateş bulunmakta idi. En sık görülen belirti % 95.2 (n: 20) olgu ile orofaringeal mukozada değişiklik idi. Tanı anında bir olguda döküntü kaybolmuştu, antibiyotik reaksiyonu olarak değerlendirilen bir döküntüsü olduğu yatış dosyasından anlaşıldı. Hastaların fizik

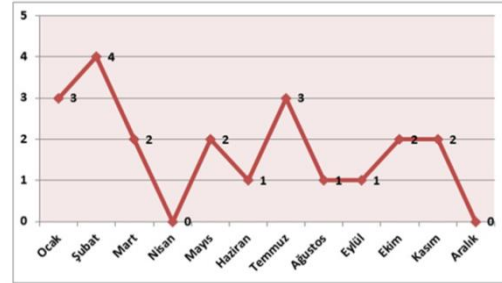
ve laboratuvar bulguları Tablo 1'dedir(Tablo 1). Hastalarımızın ortalama laboratuvar değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Toplam 21 olgudan 17'si (% 80.9) komplet KH olgusu olup hepsi 5 yaşın altında idi. Hastaların % 66.6' sında (n: 14 ) EKO bulguları başlangıçta ve izleminde gözlenmedi. Toplamda % 28.5 (n: 6) hastada koroner patoloji bulundu. Komplet KH tanılı 17 olgunun % 23.5'inde (n:4) koroner damarlarda genişleme ve ayrıca bir hastada mitral yetmezlik gözlemlendi. İnkomplet KH tanılı 4 olgunun 2'sinde koroner damarlarda patoloji vardı. Koroner

arterlerde 3 mm'den fazla genişleme görülen % 19.1 (n: 4) hasta bulunmakta idi, iki hastada hem sağ hem de sol koroner arterin etkilendiği görüldü, geri kalan iki hastada ise birinde sol, diğerinde ise sağ koroner arter etkilendi. Diğer iki hastada ise koroner damarlarda belirginlik ve parlaklık gözlemlendi. EKO bulguları normal olan ve subakut dönemde tanı alan artritli olguda da lökositöz, anemi, rombositoz ve pyüri saptanırken safra kesesi hidropsu olan hastada lökositöz, anemi, ALT yüksekliği ve trombositöz görüldü.



Şekil 3. Olguların başvuru mevsimine göre dağılımı



Şekil 4. Olguların başvuru ayına göre dağılımı (n)

Tablo 1. Hastaların fizik ve laboratuvar bulguları

	N	%
Ateş	21	100.0
Orofarengeal mukozada değişiklik	20	95,2
Döküntü	18	85,7
Konjunktival enjeksiyon	15	71,4
El-ayaklarda değişiklik	13	61.9
Lenfadenopati (submandibular)	12 (1)	57.1 (4,8)
Ek bulgular		
Perianal soyulma	6	28.6
Aseptik menenjit	2	9.5
Artrit	1	4.8
Alt solunum yolu enfeksiyonu	2	9.5
Safra kesesi hidropsu	1	4.8
Febril konvulziyon	1	4.8
Makrofaj Aktivasyon Sendromu	1	4.8
Laboratuvar		
Lökositöz > 15000	11	52.3
Anemi (yaşa göre)	14	66.6
CRP > 6g /dl	21	100
ESH> 40mm/saat	19	90.5
Piyüri	7	33.3
ALT yüksekliği	6	28.6
AST yüksekliği	11	52.3
Trombositöz>450.000 (7.gün sonrası)	13	61.9
Albümin < 3g/dl	3	14.4

**Tablo 2. Hastaların ortalama laboratuvar değerleri**

	ort	ss	median	Min	max
lökosit	15730	6857.12	15500	5400	32000
hemogloblin	10.28	1.14	10.50	7.50	11.60
sedimentasyon	77.29	33.54	71	26	140
CRP	123.60	69.02	101	43	324
Tromboist	487023.8	253690.5	534000	62500	842000
AST	50.33	26.52	45	24	122
ALT	46.24	60.28	25	6	269

Tüm hastalara IVIG 2 g/kg 12 saatlik infüzyon ve ASA 80-100 mg/kg/gün dört dozda verildi. Ateşlerinin düşmemesi nedeniyle beş hastaya ikinci doz IVIG uygulandı , ancak 2 hastada ateşin devam etmesi nedeniyle pulse metilprednizolon verildi. IVIG cevapsız hastalardan birinde koroner dilatasyon gelişti, metilprednizolon tedavisi yetersiz gelen diğer 5 yaş erkek hastada ise kardiyak patoloji gözlenmedi, ancak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişmesi nedeniyle ek olarak siklosporin A verildi. IVIG cevapsızlığı% 9.5 (n: 2) olguda görüldü.

## TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı çocukluk yaş grubunda edinilmiş kalp hastalıkları arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Ülkemizde Kawasaki hastalığı insidansını bildiren çalışma olmayıp değişik merkezlerden yapılan olgu serileri bulunmaktadır<sup>9-14</sup>. Ancak 2007 yılında yapılmış ulusal çocukluk çağı vaskülit taramasında KH insidansı % 9 olarak tespit edilmiştir<sup>9</sup>.

Kliniğimizde 2009 ile 2015 yılları arasındaki altı yıllık sürede KH tanısı alan 15'i (%71.4) erkek toplam 21 olgu değerlendirildi. Erkek/kız oranı 2,5/1 idi. KH'da olguların % 80- 85' i beş yaş altında ve erkek/kız oranı 1.4/1-2.6/1 arasında bildirilmektedir<sup>7,9-14</sup>. Bizim olgu serimizdeki hastalarımızın % 90.3'ü (n:19) ise 5 yaşın altındaydı.

Yurdumuzda yapılan çalışmalarda yıllara göre farklı sonuçlara ulaşılmaktadır. Olgularımızın yıllara göre dağılımına bakıldığında en sık 2014, 2009 ve 2010 yıllarında tanı alan hasta olduğu görüldü. Etyolojisi halen belli olmayan hastalıkta viral etkenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir<sup>7</sup>. Benzer şekilde bazı çalışmalarda KH'nın mevsimsel dağılım gösterdiği bildirilmektedir. Yunanistan'da bir çalışmada ilkbahar ve yaz aylarında daha sık görüldüğü gözlenmiştir<sup>15</sup>. Bazı çalışmalarda ise olguların sıklıkla kış ve ilkbahar mevsimlerinde

görüldüğünden sözedilmektedir<sup>11,16</sup>. Kayıran ve ark. nın yaptığı çalışmada ise bizim olgu serimizde olduğu gibi en sık şubat ayında görüldüğü bildirilmiştir.

Ülkemizde eski çalışmalarda tanı alma süreleri ikinci veya üçüncü haftalardadır<sup>11</sup>. Yeni çalışmalarda ise ortalama tanı süresi 8 gün olarak bildirilmektedir<sup>12</sup>. Kliniğimize başvuran hastaların tanı alma süresi 4 ile 15 gün arasında değişmekte olup ortalaması 7.10 ± 3.48 gün (median: 6 gün) idi. Tanı anında hastalarımızın % 90.5'i (n: 19) akut ve % 9.5' u (n: 2) subakut evredeydi. Yıllarıçinde bu hastalığın özelliklerinin bilinmesi daha erken tanı konulmasına olanak sağlamaktadır. Çalışma grubumuzdaki hastaların akut evrede tanı oranının yüksek ve tanı sürelerinin kısa olması geçmiş yıllara göre KH konusunda farkındalığın artmış olmasına bağlandı.

Kawasaki hastalığının klasik beş tanı kriteri olan morbiliform döküntü, bilateral konjonktival hiperemi, oral kavite lezyonları, servikal LAP ve ekstremitte değişiklikleri tüm olgularda ve aynı zamanda görülmemektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada konjonktival hiperemi ve oral kavite lezyonları % 87.5, servikal LAP % 70.8, döküntü % 66.7 ve ekstremitte değişiklikleri % 50 oranında gözlenmiştir<sup>13</sup>. Ekstremitte değişiklikleri ve LAP en az bildirilen kriterler arasındadır<sup>15</sup>. Ekici<sup>14</sup> ve ark. ise en sık bulgu olarak oral mukoza lezyonlarını bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda da klasik KH kriterleri sıklık sırasına göre orofarengeal mukozada değişiklik % 95.2 (n: 20), döküntü % 85.7 (n: 18), bilateral konjonktival enjeksiyon % 71.4 (n: 15), el ve ayaklarda değişiklik % 61.9 (n: 13), LAP % 57.1 (n: 12) olguda gözlendi.

KH' na eşlik eden bulgular arasında aseptik menenjit, steril pyüri, alt solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit, febril konvülsiyon, artrit, safra kesesi hidropsu, perineal soyulma, BCG'it görülebilir<sup>5,6,8,15,16</sup>. Ayrıca bu bulgular değişik sıralama ve zamanlama ile karşımıza çıkabilir. Bizim

olgularımızda da perianal soyulma, steril pyüri, aseptik menenjit, alt solunum yolu enfeksiyonu, safra kesesi hidropsu, artrit, febril konvülsiyon ve MAS görülmüştü.

Komplet KH olguları dışında beş gün ateşle beraber dörtten az kriter varlığında inkomplet KH'dan sözedilmektedir. Tanı konamamış ateşli çocuklarda klasik KH tanı kriterleri yetersiz kalmakta ve koroner arterlerde patoloji oluşma riski artmaktadır. Tüm Kawasaki hastaları arasında inkomplet olgular ise % 16,4–38,5 oranında bildirilmektedir<sup>14,18,19</sup>. KH'da klinik yelpazenin geniş olması nedeniyle inkomplet KH tanısı zorluk yaratmakta ve koroner tutulum açısından riskin daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir<sup>19</sup>. Bazı çalışmalarda komplet ve inkomplet KH olan olgularda kardiyak tutulum açısından fark olmadığı bildirilmektedir<sup>20</sup>. Koroner arter anevrizması (CAA) görüntüsü dışında ayrıca koroner lümeninde belirgin düzensizlik, parlaklık veya 1,5 kata ulaşan segment genişlemesi KH'na özgü diğer özelliklerdir<sup>8</sup>. Kawasaki Hastalığı tanısı konan çocuklarda koroner arter değişiklikleri dışında myokardit, mitral ve aort kapaklarında regürjitasyon, perikardiyal füzyon, düşük kardiyak outputa bağlı şok tablosu bildirilmiştir<sup>18</sup>. Bizim hastalarımızın % 19.1'ini (n: 4) inkomplet olgular oluşturmakta idi, ikisinde normal EKO bulguları gözlenirken , diğer iki hastada koroner arterlerde genişleme bulundu. Komplet KH'lı olgularımızdan % 23.5'unda (n: 4) koroner damarlarda patoloji gözlemlendi. Toplam hastalarımız içinde %28.5 oranında koroner arter patolojisi görüldü. Ülkemizde Ekici<sup>14</sup> ve ark.da benzer şekilde inkomplet olgularda % 33.3 ve tüm Kawasaki olgularında % 26.5 oranında koroner arter hastalığı saptamışlardır.

KH şüphesi olan CRP ve/veya ESH yüksek bulunan hastalarda AHA destekleyici laboratuvar bulgularının olması halinde iKH tanısı konularak erken tedavi verilmesi gerektiği önerilmektedir. Subakut dönemde başvuran ve kardiyak patoloji bulunmayan iki hastaya AHA laboratuvar kriterlerini karşılaması nedeniyle iKH tanısı konuldu. Bu hastalardan birinin izleminde safra kesesi hidropsu gelişmişti. Çocuklarda KH'ya bağlı safra kesesi hidropsu nadir olmayarak görülmekte ve akut batınla karışabilmektedir, bu olgulara koroner arter hastalığı genellikle eşlik etmemektedir<sup>21,22,23</sup>.

İVİG tedavisinin ilk 7-10 gün içerisinde verilmesinin koroner tutulumu % 25 'den % 5'e düşürdüğü bildirilmektedir<sup>8,18</sup>. Bir yaş altı veya büyük yaş, erkek cinsiyet, ateşin persiste etmesi, İVİG

cevapsızlığı, yüksek trombosit sayısı, yüksek CRP ve düşük albümin düzeyleri koroner tutulum riskini arttıran faktörlerdir<sup>24-28</sup>. Bizim de koroner arterlerde genişleme görülen olgularımızdan üçü erkekti ve bir yaş altındaki erkek hastamızda erken ve tekrarlanan İVİG tedavisine rağmen CAA gelişmişti. Hastalarımızın biri hariç tümü ilk aylarda düzelmiş olup diğeri izlem altındadır.

Standart İVİG ve ASA verildikten 36 saat sonra ateşin devamı halinde ikinci doz İVİG önerilmektedir. İVİG tedavisine cevapsızlık olguların yaklaşık % 10-15 kadarını oluşturmaktadır<sup>8,14,29</sup>. Standart tedaviye cevapsız olgularda 2.ci doz İVİG, ateşin devamı halinde steroidler, plazma exchange, ulinastatin, abcximab, infliximab, siklofosamid ve siklosporin A kullanımı bildirilmiştir<sup>15,30</sup>. Bizim çalışmamızda da İVİG tedavisine cevapsızlık % 9.5 (n:2) olarak saptanmıştı. İkinci doz İVİG sonrası ateşi düşmeyen iki hastamızdan biri yüksek doz steroidle, MAS gelişen diğeri ise ek olarak siklosporin A verilmesiyle düzelmiştir.

MAS, Kawasaki Hastalığı zemininde nadir gelişen, ancak mortalitesi yüksek olan bir komplikasyondur. KH nedeniyle izlenen olgularda % 1.1- 1.9 oranında MAS görüldüğü bildirilmiştir, tanıda yükselmiş ALT, AST, trigliseridler, ferritin ve azalmış fibrinojen önemlidir<sup>30-32</sup>. Ülkemizde Kawasaki hastalığı seyrinde MAS gelişen olgu bildiğimiz kadarıyla gözlenmemiştir. Tedavisinde pulse metilprednizolon, İL- 1 antagonistleri, anakinra, siklosporin A önerilmektedir<sup>30-32</sup>. Bizim hastamız da siklosporin A tedavisi sonrası düzelmiştir.

Kawasaki hastalığı farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilen, ancak tedavi edilmediğinde kardiyak komplikasyonları olabilen ve mortaliteye yolaçabilen bir hastalıktır. Özellikle uzamış ve tedaviye cevapsız ateşli çocuklarda akla gelmesi gereken bu hastalığa ilk bir haftada tanı konulması ve tedavi başlanması koroner damarların korunması açısından önemlidir. Kawasaki hastalığı şüphesinde eksik bulgu ile gelen hastalara mutlaka destekleyici laboratuvar kriterleri ve EKO izlemi ile tanı konulmalı ve erken tedavi verilmesinden çekinilmemelidir.

**İstatistik konusundaki yardımlarından dolayı Dr. Seher Gökçe'ye teşekkür ederiz.**

**KAYNAKLAR**

1. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol.* 1996;23:1968-74.
2. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi.* 1967;16:178- 222.
3. Özsoylü Ş, Akgün NA. Akut febril mukokütanöz lenf bezi sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1976;19:57-60.
4. Tezer H, Seçmeer G. Kawasaki hastalığında yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2005;36:105-10.
5. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol.* 2008;18:167-72.
6. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003;112:495-501.
7. Lloyd AJ, Walker C, Wilkinso M. Kawasaki disease: is it caused by an infectious agent? *Br J Biomed Sci.* 2001;58:112- 8.
8. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2004;110:2747-71.
9. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26:196-200.
10. Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. Kawasaki hastalığı: dokuz olgunun takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1999;42:469-78.
11. Kasapçopur Ö, Beker DB, Çalışkan S, Özdoğan H. Kawasaki sendromu. *Türk Pediatri Arşivi.* 2000;35:160-3.
12. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki hastalığı: 11 olgunun değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2004;47:167-71.
13. Ozdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr.* 2010;56:260-2.
14. Ekici F, Kocabaş A, Çetin I. Is there any difference in clinical features of Turkish children with Kawasaki disease? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14:646-7.
15. Alexopoulos A, Vekiou A, Lycopoulou L, Tavena A, Lagona E, Kakourou T. Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:580- 8.
16. Shamsizadeh A, Ziaei Kajbaf T, Razavi M, Cheraghian B. Clinical and epidemiological characteristics of Kawasaki disease. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7:e 11014.
17. Kayıran SM, Dindar A, Gürakan B. An evaluation of children with Kawasaki disease in Istanbul: a retrospective follow-up study. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65:1261-5.
18. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y et. al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10-to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94:1379-85.
19. Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics.* 2010;125:e234-41 doi: 10.1542/peds.2009-0606.
20. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr.* 2012;171:657-62.
21. Coşkun Y, Bayraktaroğlu Z, Gökalp A, Cil A, Özkutlu S. Kawasaki disease associated with gallbladder hydrops. *Türk J Pediatr.* 1995;37:269-73.
22. Bosse KR, Lee GE, Treat JR, Smal RM. A 7-year-old boy with abdominal pain, fever, and rash. *Pediatr Ann.* 2013;42:275-7.
23. Falcini F, Cimaz R, Calabri GB, Picco P, Martini G, Marazzi MG, et al. Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:421-6.
24. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, Uehara R, Tsuchiya K, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr.* 2012;171:651-6.
25. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp Pediatr.* 2014;4:233-8.
26. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation.* 2007;116:174-9.
27. Yeom JS, Woo HO, Park JS, Park ES, Seo JH, Youn HS. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr.* 2013;56:377-82.
28. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ae R, Nakamura Y, et al. Cardiac lesions initial laboratory data in Kawasaki Disease: a nationwide survey in Japan. *J Epidemiol.* 2015;25:189-93.
29. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2006;47:759-72.
30. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:548-52.
31. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in

- acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:527-31.
32. Wang W, Gong F, Zhu W, Fu Z, Zhang Q. Macrophage activation syndrome in Kawasaki Disease: More common than we thought? *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:405-10.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Molecular genetics of renal cell carcinoma: polybromo 1 and set domain containing 2 genes

Renal hücreli karsinomun moleküler genetiği: polybromo 1 ve SET domain içeren 2 gen

Nadhun J. Ismaiel<sup>1</sup>, Rozhgar A. Khailany<sup>1</sup>, Hazha J. Hidayat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Salahaddin, College of Science, Department of Biology, <sup>2</sup>College of Education, Department of Biology, Iraq

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):105-111.*

### Abstract

**Purpose:** Renal cell carcinoma (RCC) is genetically characterized by the recurrent loss of the short arm of chromosome 3. Classically, Von Hippel Lindau (VHL) was the only frequently mutated gene in RCC. Recently, several novel frequent mutations of histone modifying and chromatin remodeling genes, including PBRM1 and SETD2, were identified. In the present study, we aimed to determine the possible relationship between PBRM1 and SETD2 genes, and renal cell carcinoma by molecular techniques.

**Material and Methods:** Screening possible mutation and determining mRNA expression level of PBRM1 and SETD2 genes in 20 pairs of tumor and normal samples of RCC patients were performed by nucleotide sequencer and reverse transcription- polymerase chain reaction (RT-PCR).

**Results:** The mRNA expression levels of both genes were significantly reduced in tumor samples when compared with the control samples. As a result of mutational analysis, a single insertion nucleotide polymorphism in exon 12 of SETD2 gene was detected in one patient.

**Conclusion:** Reduced mRNA expression level of PBRM1 and SETD2 might be risk factor for RCC development. Further analysis is warranted to investigate responsible genes rather than PBRM1 and SETD2 in RCC.

**Key words:** Renal cell carcinoma, PBRM1, SETD2, DNA sequencing, reverse transcriptase-PCR

### Öz

**Amaç:** Renal hücreli karsinoma (RCC) 3. kromozomun kısa kolundaki tekrar kayıpları ile karakterizedir. Klasik olarak Von Hippel Lindau sendromunda sadece RCC gen mutasyonu sıklıkla görülmekteydi. Son zamanlarda PBRM1 ve SETD2 yi içeren histon modifikasyon ve kromatin remodeling genlerinde de mutasyonlar yoğunlukla tanımlanmıştır. Bu çalışmada moleküler teknikler ile PBRM1 ve SETD2 genleri ile RCC arasındaki muhtemel ilişkiyi belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** RCC hastalarından alınan normal ve tümöral dokuda PBRM1 ve SETD2 genlerinin mRNA ekspresyon seviyeleri ve olası mutasyonları nükleotid sekanslama ve Reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile belirlendi.

**Bulgular:** Kontrol ile kıyaslandığında her iki gen için de mRNA ekspresyon değerleri tümöral dokuda anlamlı derecede azalmıştır. Mutasyon analiz sonuçlarına göre 1 hastanın SETD2 geninin 12 nolu exonunda tek insersiyon nükleotid polimorfizmi saptandı.

**Sonuç:** PBRM1 ve SETD2 mRNA ekspresyon seviyelerinin azalması RCC gelişmesi için risk faktörü olabilir. Gelecekte RCC de SETD2 ve PBRM1 in dışında farklı genlerinde araştırılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Renal hücreli karsinom, PBRM1, SETD2, DNA sekanslama, revers transkriptaz-PCR

## INTRODUCTION

Renal cell carcinoma is the third most common urologic malignancy and the seventh most common

cancer overall<sup>1</sup>. Kidney cancer generally refers to any cancer arising in the kidney or renal pelvis, but most of the tumors considered in the present study are renal cell carcinomas (RCCs), which arise from cells

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rozhgar Abdullah Mohammed , Salahaddin University, College of Sciences, Department of Biology, E-mail: rozhgarbio@yahoo.com or rozhgar.mohammed@su.edu.krd).  
Geliş tarihi/Received: 05.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 17.08.2015



in the tubules of the filtration portion of the kidney<sup>1</sup>. RCCs include different subtypes (clear cell RCC, papillary RCC, chromophobe RCC and collecting duct RCC), and each of the RCC subtypes has a unique genetic abnormality and exhibits different biologic behavior<sup>2,3,4</sup>. The risk factors of RCC are not known clearly<sup>5</sup>. Epidemiologic evidence indicates that male gender, age beyond 50 years and end stage renal disease are risk factors for developing RCC<sup>6</sup>. Genetic and environment are two important risk factors of renal cancers<sup>5,7</sup>. Most RCCs are sporadic, the cell changes occur long after birth, possibly due to cancer-causing chemicals or other environment risk factors<sup>8</sup>. Hereditary forms of RCC represent less than 5% of the cases; none the less, they have played a pivotal role in understanding and characterizing the molecular pathway involved in sporadic RCC<sup>9</sup>. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of renal cancer have recently been identified leading to the development of targeted therapy with improved survival compared to cytokines and chemotherapeutic agent<sup>10</sup>.

Classically, RCC is characterized by inactivation of the VHL tumor suppressor gene in the majority of cases<sup>11-13</sup>. Mutation of VHL alone is not sufficient to cause RCC cases<sup>13</sup>. Recently, large scale targeted and whole exome sequencing studies of RCC have identified other frequently mutated genes including polybromo 1 (PBRM1) and SET domain containing 2 (SETD2)<sup>13</sup>. The PBRM1 is a tumor suppressor gene, located on the short (p) arm of chromosome 3 at position 21<sup>2</sup>. The PBRM1 gene is comprised of six bromodomains involved in binding acetylated lysine residues on histone tails<sup>2</sup>. It functions in chromatin biology; encodes the polybromo 1 (BAF 180) protein, which is the chromatin targeting subunit of the polybromo complex SWI/SNF<sup>13</sup>. Knock-down of PBRM1 gene enhanced colony formation and migration of cancer cells, suggesting this gene acts as a negative regulator of cell proliferation<sup>14,15</sup>. SETD2 is a tumor suppressor gene; it is located on chromosome 3p21.31<sup>15</sup>. The SETD2 gene was found by the analysis of accumulated transcripts containing premature termination codons and encodes a histone methyltransferase, which is responsible for trimethylation of the lysine residue at position 36 of histone H3 and may play a role in suppressing tumor development<sup>1,2</sup>. The importance of PBRM1 and SETD2 genes in RCC is reinforced by their position close to the VHL gene on chromosome

3p<sup>16</sup>. Thus deletion of this region simultaneously removes one copy of each gene<sup>16</sup>.

In the present study, in order to investigate the possible role of PBRM1 and SETD2 genes in RCC, we aimed to investigate the probable mutation and mRNA expression level of PBRM1 and SETD2 genes in RCC patients by monitoring nucleotide sequencing and RT-PCR techniques.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

In the present study 20 pairs of tumor and normal samples of renal cell carcinoma patients (9 pairs clear cell, 7 pairs papillary, 4 pairs chromophobe) were obtained by primary surgery at the Rizgary hospital in Erbil, Iraq. The obtained tissues were placed into liquid nitrogen directly after the biopsy and kept at -80°C until DNA and RNA extraction. The study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance with the guidelines of the declaration of Helsinki.

### DNA sequencing and mutation analysis

DNA samples from renal biopsied tissues were extracted using a commercial extraction kit (Bioneer, AccuPrep Genomic DNA Extraction Kit, Korea) according to the manufacture's instruction. Quantification and qualification of DNA concentration was performed using NanoDrop (ND-1000, USA). Mutation analysis of exon 4 in PBRM1 and exon 12 in SETD2 were performed using DNA sequencing analysis. Primers were designed by employing primer-BLAST (Table 1).

PCR amplification was conducted using a gradient thermal cycler device (Eppendorf, Germany), 50 µL reaction mixture was prepared in PCR tubes containing 1.5 µL DNA template, 25 µL OnePCRTM master mix (GeneDirex, Korea), 1 µL forward primer, 1 µL reverse primer and 21.5 µL ddH<sub>2</sub>O. The cycling conditions comprised of initial denaturation at 95°C for 4 min, 35 cycles of denaturation at 95°C for 30 sec, annealing temperatures in Table 1 for 30 sec and extension at 72°C for 30 sec, and final extension at 72°C for 4 min. The PCR products of PBRM1 and SETD2 genes were analyzed on a 2.0% agarose gel and stained with ethidium bromide.

In order to monitor the probable mutations of the selected regions of PBRM1 and SETD2 genes, the 15 DNA fragments (5 normal samples and 10 tumor samples) were excised from the agarose gel and analyzed by ABI 3130 nucleotide sequencer.

### RT-PCR and mRNA expression analysis

RNA samples from renal biopsy tissue were obtained using the extraction kit (Bioneer, ExiPrep™ Tissue total RNA kit, Korea) according to the manufacture's instruction. Quantification and qualification of total RNA concentration was performed using NanoDrop (ND- 1000, USA). In the present study, complementary DNA (cDNA) was synthesized using the AccuPower Cyclescript RT PreMix dNs kit (Bioneer, Korea). cDNAs were amplified by semi- quantitative reverse transcriptase- PCR and utilized the expression primers (Table 1). glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene was used as a housekeeping gene for the normalization of PBRM1 and SETD2 gene expressions data<sup>4</sup>. PCR reaction

and condition was performed using MJ Research, AB Applied Biosystem thermal cycler. 50 µL reaction mixture was prepared in PCR tubes containing 2 µL cDNA template, 25 µL OnePCRTM master mix (GeneDirex, Korea), 1 µL forward primer, 1 µL reverse primer and 22 µL ddH<sub>2</sub>O. The cycling conditions comprised of initial denaturation at 95°C for 4 min, 35 cycles of denaturation at 95°C for 30 sec, annealing temperatures in Table 1 for 30 sec and extension at 72°C for 30 sec, and final extension at 72°C for 4 min. Expression alterations were demonstrated by agarose gel electrophoresis (2% W/V) in the presence of ethidium bromid. The mRNA expression level was quantified by ImageJ software program (V1.46r) (15). The statistical analysis of gene expression was carried out using Wilcoxon signed rank test, significance was assumed at value of  $p \leq 0.05$ . The statistical tests were made by employing SPSS software (V.16).

**Table 1. The primers utilized for PCR amplification.**

Primer	Primer sequence	Expected size of PCR product (bp)	Annealing temperature (°C)
F-PBRM1 exon 4	CAGATTCTCCTGAATATAAAGCCGC	143	55.2
R-PBRM1 exon 4	TCCTTCAGTCACTGTGCCCT		
F-SETD2 exon 12	TATAAAGACTTTGGAACACTTGCCC	660	55.1
R-SETD2 exon 12	TTTAGGTCTTTCCAACGTGCCAGG		
F-PBRM1ex	CGGAGGAGCAATAGCAGCAG	454	55
R-PBRM1ex	CTGGAAGTCAGCAGTGAGCA		
F-SETD2ex	AAATGTTTCTGCGGATCAGCCAA	250	55.8
R-SETD2ex	CTGTATGAGTTCCAGACAGGTAAGT		
F-GAPDHex	GGTCCACCACCCTGTTGCTGT	456	59.4
R-GAPDHex	AGACCACAGTCGATGCCATCAC		

## RESULTS

### Mutation screening

The DNA sequence of PBRM1 and SETD2 genes were obtained from the NCBI website, to compare the resulting DNA sequence of patient and normal samples (Query Sequence) with the reference sequence (Subject Sequence). only one sample was detected in the study with a single nucleotide polymorphism in the SETD2 gene in a sample of clear cell RCC. Figure 1 indicates and reveals the

mutated sequence. However, no sequence variation was found in the PBRM1 gene.

### Gene expression

The mRNA sequences of exon 1, 2, 3 and 4 for PBRM1, and the mRNA sequences of exon 9 and 10 for SETD2 gene were separated by 2% agarose gel electrophoresis. Figure 2 shows and reveals the expression alteration result. Expression level of mRNA of PBRM1 and SETD2 were obtained from 20 pairs of tumor and normal samples. Quantity of mRNA expression of PBRM1 (Figure 3, A) and SETD2 (Figure 3, B) tumor samples were

decreased when compared to mRNA expression of normal samples. Quantity of mRNA expression of PBRM1/GAPDH and SETD2/GAPDH (Figure 3) tumor samples were significantly down-regulated when compared to mRNA expression of normal samples. (PBRM1/GAPDH:  $p=0.001$ /SETD2/GAPDH:  $p=0.001$ ).  $N=20$ ,  $p<0.05$ . When the specimens were subdivided according to the

subtypes of RCC; the clear cell, Papillary and Chromophobe types of RCC displayed the significantly low expression of PBRM1 and SETD2 (Table 2).

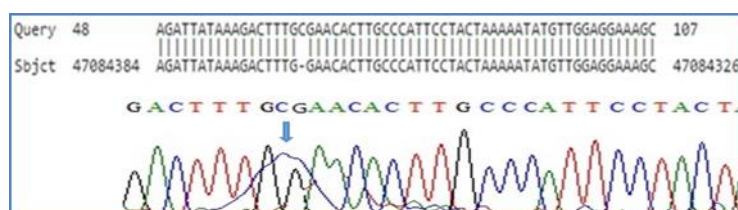


Figure 1. DNA sequencing results showing a frame-shift mutation in a clear cell RCC patient as a result of cytosine insertion (84610< C) in exon 12 of SETD2 gene.



Figure 2. The mRNA expression results of 2% agarose gel electrophoresis staining with ethidium bromide: A) PBRM1 and GAPDH genes expression in normal controls and tumor samples in RCC; B) SETD2 and GAPDH genes expression in normal controls and tumor samples in RCC. N= normal sample; T= tumor sample.

## DISCUSSION

PBRM1 and SETD2 are two of the chromatin remodeling and histone modifying genes in human. We aimed to determine probable mutations and mRNA expression level of both genes in renal cell carcinoma patients. Many expression profiling researchers have reported the potential of gene expression models to distinguish between histologic subtypes of RCC such as conventional clear cell RCCs, oncocytomas, chromophobe carcinomas, papillary type 1 and 2 carcinomas of the renal pelvis<sup>15</sup>. Recent mRNA expression analyses have showed PBRM1 and SETD2 genes as a diagnostic marker for RCC<sup>13</sup>.

In our study, the mRNA expression levels of PBRM1 and SETD2 genes were significantly decreased (down-regulated) as shown in Figure 2,3 and 4. Similarly, Khailany et al. reported the down-regulation of VHL, PBRM1 and SETD2 expression. Loss of the PBRM1 gene expression was seen in several ccRCC cell lines as well as in 70% of clear cell RCC patient samples<sup>17</sup>. This finding confirms

recently published data that most, if not all, truncating mutations found in ccRCC affect PBRM1 production<sup>17</sup>.

A global view of the mRNA expression patterns and deregulated pathways may provide a more accurate picture of renal cancer including its clinical behavior<sup>9</sup>. However, the function and role of most of these genes in tumor development are unknown, and some may even be by standard genes that play no role in tumorigenesis<sup>9</sup>. Nevertheless, these signatures may serve as effective biomarkers because of their unique differential expression patterns<sup>9</sup>. RCC, with different histopathological features, genetic expression and clinical behavior, is a heterogeneous disease with many subtypes<sup>4</sup>.

The most common subtypes of RCC are clear cell (70 to 80%), papillary (14 to 17%), and chromophobe (4 to 8%). Expression level of all RCC subtypes of PBRM1 and SETD2 genes are significantly decreased among patients (Table 2). Depending on our data, reduced gene expression of PBRM1 and SETD2 are useful markers for

diagnosis in clear cell, Papillary and Chromophobe subtypes of RCC patients.

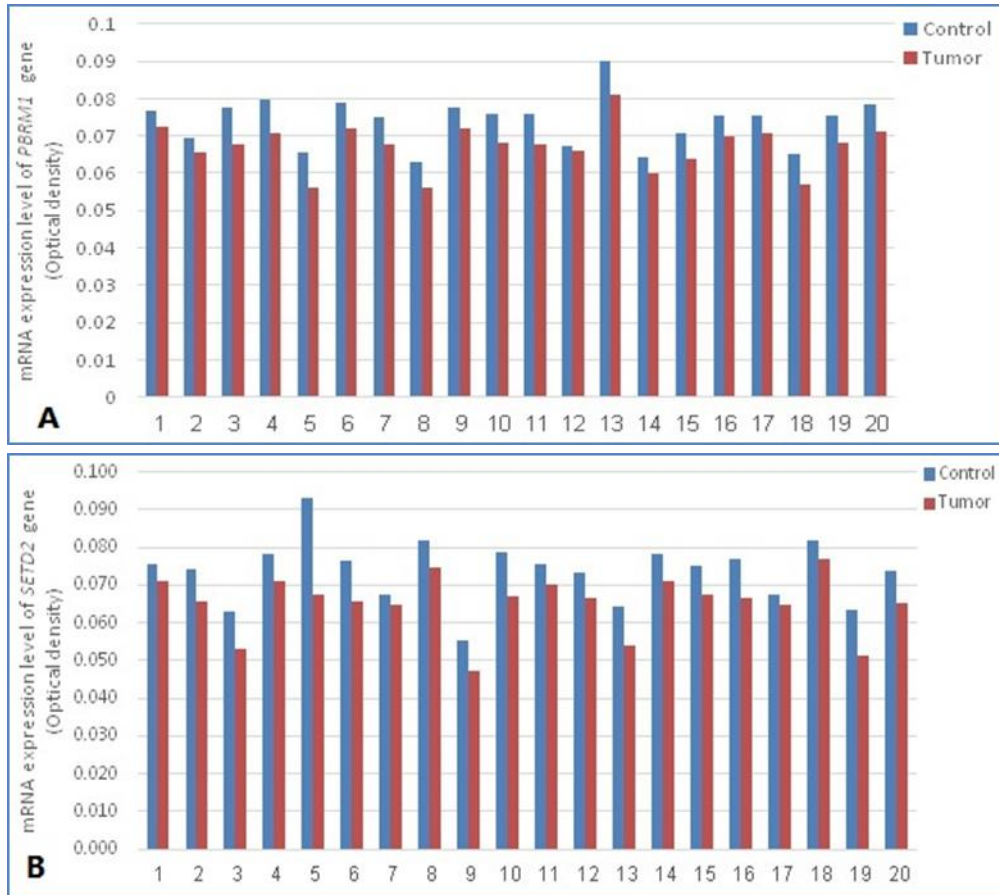


Figure 3. A. The mRNA expression level of normal control and tumor samples according to PBRM1/GAPDH gene; B) The mRNA expression level of normal control and tumor samples according to SETD2/GAPDH gene.

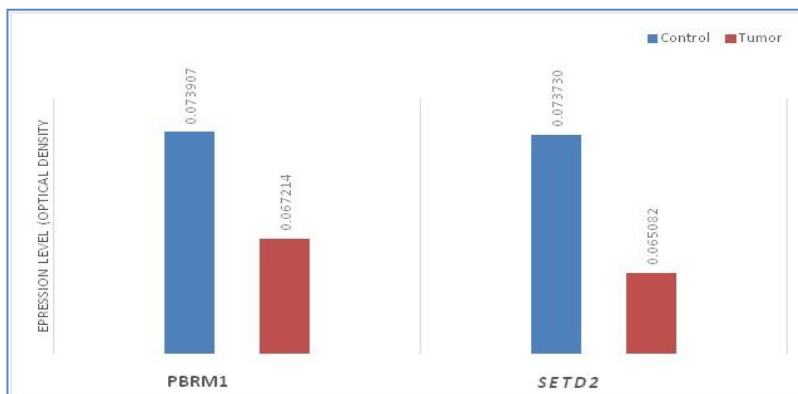


Figure 4. Statistical results of the mRNA expression level of PBRM1/GAPDH, and SETD2/GAPDH genes in both normal and tumor samples

**Table 2. The statistical results of renal cell carcinoma subtypes.**

Subtype	Total number	p value
<b>PBRM1 gene</b>		
Clear cell RCC	9	0.000
Papillary RCC	7	0.000
Chromophobe RCC	4	0.020
<b>SETD2 gene</b>		
Clear cell RCC	9	0.000
Papillary RCC	7	0.001
Chromophobe RCC	4	0.002

Recently, several frequently mutated genes in RCC including PBRM1 and SETD2 were identified<sup>11,13</sup>. Hence the mutation status of VHL alone is quite unlikely to be useful as a biomarker for disease aggressiveness<sup>18</sup>. However, a new phylogenetic assessment of tumor heterogeneity in RCC suggested that mutations of chromatin modulators are secondary events and contribute to invasive and metastatic phenotypes<sup>18</sup>.

In the present study, we detected a point insertion mutation of exon 12 (84610< C) in SETD2 gene (Figure 1), the clinicopathological features of the mutated case includes; 57 years old, female gender, left kidney and papillary RCC subtype. However, it was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). There is no significant relationship between RCC pathogenesis and nucleotide sequence of SETD2 suggesting that somatic mutation may not be a cause of SETD2 inactivation. This finding suggests that further investigation of SETD2 gene alterations as possible risk factors for ccRCC would be valuable.

Epigenetic alterations are the hallmarks of cancer cells and their roles in renal tumor development and progression<sup>2</sup>. According to the last 10 years report, epigenetic alterations also play an important role in renal tumorigenesis<sup>2</sup>. This is of special interest in RCC because large-scale sequencing analysis revealed that candidate tumor suppressor genes are mutated in < 10% of tumors with exclusion of the PBRM1 and VHL genes<sup>2</sup>. Aberrant DNA methylation, altered chromatin remodeling/histone onco-modifications and deregulated microRNA expression not only contribute to the emergence and progression of RCTs, owing to their ubiquity, but they also constitute a promising class of biomarkers tailored for disease detection, diagnosis, assessment of prognosis, and prediction of response to therapy<sup>2</sup>.

In conclusion, our findings indicate the interaction between expression alterations of PBRM1 and SETD2 genes and RCC. The mRNA expression level of PBRM1 and SETD2 genes were significantly down-regulated. In order to understand the investigation between RCC and molecular biomarkers; further analysis is necessary.

## REFERENCES

1. Goen Q, Dale J, Yang WL, Phan J, Moffitt R, Petros JA, Datta MW, Amin MB, Wang MD and Young AN. Advances in molecular classification of renal neoplasms. *Histol Histopathol.* 2006;21:325-39.
2. Rozhgar A. Are VHL, PBRM1 and SETD2 genes distinctive diagnostic markers for kidney cancer? a molecular investigation (MSc dissertation). Gaziantep, Gaziantep University, 2013.
3. Hari K, Kyle O, Luiza C, Sweaty K, Randall B and Fernando J. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *Am J Cancer Res.* 2011;2:240-54.
4. Bayraktar E, Igci M, Erturhan S, Igci YZ, Karakok M, Gogebakan B et al. Reduced gene expression of Bikunin as a prognostic marker for renal cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2014;36:107-11.
5. Pelengaris S, Khan M. *The Molecular Biology of Cancer*, 2nd ed. Germany, Wiley, 2013.
6. Handa K, Kreiger N. Diet patterns and the risk of renal cell carcinoma. *Public Health Nutr.* 2002; 5:757-67.
7. Rajer M. Kidney cancer. *Radiol Oncol.* 2007;41:64-71.
8. Hannah L, Tien H. Systemic VHL gene functions and the VHL disease. *FEBS Lett.* 2012;586:1562-9.
9. Junker K, Ficarra V, Kwon ED, Leibovich BC, Thompson RH, Oosterwijk E. Potential role of genetic markers in the management of kidney cancer. *Eur Urol.* 2013;63:333-40.
10. John SP. Molecular targeted therapy in advanced renal cell carcinoma: a review of its recent past and a glimpse into the near future. *Indian J Urol.* 2009;25:427-36.

11. Varela I, Raine K, Huang K, Stephens P. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011;469:539–42.
12. Michelle J, Gerald C, Sharon L. Role of the VHL (von Hippel–Lindau) gene in renal cancer: a multifunctional tumour suppressor. *Biochem Soc Trans*. 2008;36:472-8.
13. Gossage L, Muhammed M, Andrew F, Conrad P, Anne W, Beverley H et al. Clinical and pathological impact of VHL, PBRM1, BAP1, SETD2, KDM6A, and JARID1c in clear cell renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53:38- 51.
14. Kiyama R, Zhu Y, Aoyagi T. *Renal Tumor*, 3rd ed. UK, InTech, 2013.
15. Khailany R.A, Igcı M, Bayraktar E, Erturhan S, Karakok M, Arslan A. 2015. VHL, PBRM1 and SETD2 genes in kidney cancer. A molecular investigation. *International Journal of Medical, Health, Biomedical and Pharmaceutical Engineering*. 2015;9:389-92.
16. James WF, Shahrokh F. The changing face of renal cell carcinoma: the impact of systematic genetic sequencing on our understanding of this tumor's biology. *Eur Urol*. 2013;63:848-54.
17. Pawlowski R, Mühl SM, Sulser T, Krek W, Moch H, Schraml P. Loss of PBRM1 expression is associated with renal cell carcinoma progression. *Int J Cancer*. 2013;132:E11-7.
18. Ari H, Ying-Bei C, James W, Mithat G, Omar A, Adriana H et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2012;63:848–54.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

### Periton diyalizi hastalarında izoflavonların ateroskleroz üzerine etkileri

Effect of isoflavones on atherosclerosis in peritoneal dialysis patients

Fatih Şahpaz<sup>1</sup>, Ayhan Doğukan<sup>2</sup>, Mustafa Neçati Dağlı<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):112-120.*

#### Abstract

**Purpose:** Cardiovascular disease is an important cause of morbidity and mortality in patients with renal failure. Patients with chronic renal failure are significantly susceptible to atherosclerosis. Our aim is to investigate the effect of isoflavone upon atherosclerosis and inflammation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.

**Material and Methods:** Fifty eight patients undergoing peritoneal dialysis were enrolled in the study. The Patients have been separated into two groups. The first group with a plasebo, the second group with 40 mg soy isoflavones (Isoflavin®, Mikro-Gen) 2 times per day was given to patients during 12 weeks. Two of them because of gastrointestinal side effects leaved the study and the study was completed with 56 patients. Before and after the treatment of isoflavone total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, hs-CRP, homocysteine, intima-media thickness, arterial stiffness values were measured and statistical analyses was made.

**Results:** The levels of intima-media thickness, arterial stiffness and one of the inflammation marker hs-CRP was statistically lower after the treatment with isoflavones than the beginning of treatment.

**Conclusion:** Finally; it can be supplied useful effects on inflammatory and atherosclerotic process by using of isoflavones which has antilipogenic, antihypertensive and improving vascular health properties in end stage renal disease.

**Key words:** Inflammation, peritoneal dialysis, isoflavone, intima-media thickness

#### Öz

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezlikli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda çeşitli faktörlerin etkisi ile ateroskleroza belirgin yatkınlık söz konusudur. Bu çalışmada amacımız antioksidan özelliği olan izoflavonun sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve inflamasyon üzerine olan etkilerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 58 periton diyalizi uygulayan hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba plasebo, ikinci gruptaki diyaliz hastalarına günde iki kez oral yolla 40 mg soya izoflavonları (Isoflavin® tablet, Mikro-Gen) 12 hafta süresince verildi. Hastalardan iki tanesi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle çalışmadan ayrıldığı için 56 hasta ile çalışma tamamlandı. Tüm hastaların izoflavon tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, hs-CRP, homosistein, carotis intima media kalınlığı, arteriyel stıfnes değerleri ölçülerek istatistiksel analizleri yapıldı.

**Bulgular:** On iki hafta süresince verilen izoflavon tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre inflamasyon belirtilerlerinden biri olan hs-CRP ve carotis intima media kalınlığı, arteriyel stıfnes değerleri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptandı.

**Sonuç:** Antilipojenik, antihipertansif ve vasküler sağlığı geliştirici özellikleri bulunan soya izoflavonlarının kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımı ile inflamatuvar, aterojenetik süreç üzerine faydalı etkiler sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** İnflamasyon, periton diyalizi, izoflavon, intima media kalınlığı

## GİRİŞ

Periton diyalizi hastalarında hem kolesterolden hem de trigliserid zengin Apo-B içeren lipoprotein

seviyelerinin hemodiyaliz hastalarına oranla daha fazla arttığı görülmüştür. Bu lipoproteinlerin aterojenik potansiyelinin iyi bilindiği için hemodiyaliz hastalarında kötü olan lipid profilinin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatih Şahpaz, Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Turkey. E-mail: fsahpaz1@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 30.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 08.11.2015

periton diyalizi hastalarında daha da kötü olduğu sonucuna varılabilir<sup>1</sup>.

Endotel hasarı ya da endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişimi için ilk basamaktır<sup>2</sup>. Ateroskleroza yol açan endotel disfonksiyonunun olası nedenleri; artmış ve modifiye olmuş LDL, serbest oksijen radikalleri, hipertansiyon, diyabet, genetik farklılıklar, artmış plazma homosistein konsantrasyonlarıdır. Epidemiyolojik çalışmalar ile beslenme ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki daha iyi belirlenmiştir<sup>3</sup>. Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalitenin en yaygın sebebidir. Bu hasta popülasyonundaki % 50'sinden fazlasından sorumludur. Son dönem böbrek hastalığındaki koroner arter hastalığı oranı nonüremik popülasyondan fazladır<sup>4</sup>. Yüksek CRP artmış inflamasyon markeri olup IL-1, IL-6 ve TNF gibi proinflamatuvar bir sitokindir ve diyaliz gören popülasyonda mortalite göstergesidir<sup>5</sup>.

İzoflavon grubunda genistein, daidzein yer almaktadır<sup>6</sup>. İzoflavonlar over, endometriyum, akciğer, kolon ve mide kanseri gibi çeşitli kanserlere, kardiyovasküler hastalıklara, osteoporoz ve çeşitli kronik hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir<sup>7</sup>. Soya izoflavonların etki mekanizmalarından bir tanesi de antioksidan özellikleridir. İzoflavonların, özellikle de genistein ve daidzeinin serbest radikaller üzerine baskılayıcı etkileri mevcuttur<sup>8,9</sup>. İzoflavonlar hücrelerdeki oksidatif hasardaki azalmayı, antioksidan savunma mekanizmalarını uyararak indirekt yollarla da yapabilirler<sup>10</sup>. Genistein meme ve prostat kanseri ve kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir<sup>11,12</sup>. Kanser önleyici etkilerinin yanında, genisteinin antitümör, antioksidan ve anti inflamatuvar etkileride mevcuttur<sup>13,14</sup>. Genistein LDL kolesterolü oksidatif hasara karşı korur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda hem sıvı hem de lipofilik fazda genisteinin en potent antioksidan olduğunu göstermiştir<sup>15</sup>.

Memelilerdeki östrojen aterosklerotik koroner arterlerde endotelyumla ilişkili olan dilatasyonu artırır. Östradiol gibi soya izoflavonları da kalsiyum antagonisti mekanizmayla koroner arterleri gevşetir<sup>16</sup>. Soya izoflavonlarının premenopozal ve menapozal kadınlarda arteryel elastikiyet üzerine yararlı etkileri, hormon replasman tedavisi alanlardan daha iyi olduğu rapor edilmiştir<sup>17</sup>. Yapılan çalışmada soya izoflavonlarının vasküler aktiviteye etki ederek kardiyoprotektif rolü konusunda fikir birliğine

varılmıştır<sup>18,19</sup>. İzoflavonların kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakta yüksek potansiyele sahip olduğu ve lipit seviyelerini düşürmekte hormon replasman tedavisine alternatif olabileceği bildirilmektedir<sup>20</sup>. Genistein Ateroskleroz oluşumunda ilk basamağı oluşturan arter duvarı değişikliklerinde rol alan tirozinkinaz enzimlerini inhibe eder. Genisteinin etkileri hiperlipidemik hücrelerde daha önemlidir<sup>21,22</sup>. Genistein aynı zamanda aterosklerotik lezyon oluşumundaki hücre adezyonunu inhibe edebilir, trombosit aktive edici faktörü değiştirebilir ve hücre proliferasyonunu inhibe edebilir. Yapılan araştırmalarda genisteinin düz kas replikasyon aktivitesini inhibe ettiği, böylece arter duvarlarında plak oluşumunu önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir<sup>23,24</sup>.

Genisteinin in vitro olarak trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>25,26</sup>. Schone ve Guidy<sup>27</sup> reaktif oksijen parçacıklarının trombositlerde üretildiğini ve bu parçacıkların tirozin fosfatazları inhibe ettiğini, bunun da proteinlerin fosforilasyonu ve trombosit aktivasyonunun bozulması ile sonuçlandığını bildirdiler. Araştırmacılar genisteinin reseptör aracılı reaktif oksijen parçacıkları üretimini azalttığını ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Trombosit agregasyonu için tirozinkinaz fosforilasyonunu gereklidir. Genisteinin trombosit agregasyonunu inhibe etmedeki etkisi, onun iyi çalışılmış tirozinkinaz aktivitesini inhibe etmedeki yeteneğine bağlanmıştır<sup>28</sup>. Bu çalışmada amacımız antioksidan özelliği olan izoflavonun sürekli ayakta periton diyalizi uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve inflamasyon üzerine olan etkilerini incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve bir yıldan daha uzun süredir periton diyalizi uygulayan 20 yaş üstü 58 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunda 27 kişi mevcuttu. Önceki yıllarda 2 aydan uzun süre hemodiyaliz uygulayan, çalışmanın 1 ay öncesinden daha yakın zamanda peritonit geçiren, geçirilmiş paratiroidektomi operasyonu olan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üç aydan uzun süre alüminyum içeren ilaçlar ve steroid grubu ilaç alan hastalar, enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olanlar, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalarda çalışmaya dahil



edilmedi. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Ayrıca Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alındı.

SAPD hastaları her hastada bir değişim izodextrin ( Extraneal, Eczacıbaşı Baxter ) olmak üzere çeşitli konsantrasyonlarda (%1.36, %2.27, %3.86 Glukoz ) Dianeal (Eczacıbaşı Baxter, İstanbul) marka PD solüsyonu ile günde 4 değişim yaparak standart SAPD tedavisi uyguluyorlardı. Hastalardan 2 tanesi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle çalışmadan ayrıldı için kalan 56 hasta ile çalışma tamamlandı.

Hastalar benzer yaş ve cins, periton diyalizi süresi, lipit parametreleri özelliklerine göre iki gruba ayrıldı. Hastalar ve uygulayıcı hekimler kimin hangi grupta olduğunu bilmez şekilde çift kör yöntemi uygulandı. Hastaların bir grubuna genistein içeren izoflavon tablet sabah ve akşam günde iki defa 40 mg Soya izoflavonları (Isoflavin®, Mikro-Gen) 12 hafta süreyle verildi. Hastaların diğer grubuna benzer özellikte plasebo tabletler verildi.

Çalışmanın başlangıç ve sonunda lipit profili, hCRP, homosistein, folik asit, vit B12 düzeyleri çalışıldı. Karotis damar çapı, arteriyel sertlik (pulse wave velocity vb.) ve kalp boşluklarına ait ölçümler Kardiyoloji Uzmanı tarafından ekokardiyografi ile değerlendirildi. (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer). Karotis arter değerlendirme modunda, her iki karotis comminisin sistolik ve diastolik çapları ve intima media kalınlıkları ölçülerek ortalamaları alındı.

### Laboratuvar analizi

Kan örneklerinden; böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ile total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi. hsCRP, Dade Behring kitleri ile nefelometrik olarak immünoloji laboratuvarında ölçüldü.

### Karotis intima-medya kalınlığının ölçümü

Tüm hastaların ekokardiyografileri ve karotis arter incelemeleri, hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri belirtilmeden aynı kardiyolog tarafından, en az 15 dakika istirahat sonrası uygun pozisyonda yapıldı. Her iki karotid arter bifurkasyonun yaklaşık 1,5-2 cm öncesi ve sonrası, soft ve kalsifiye plak varlığı açısından incelendi. Tüm hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, aterosklerozun indirekt bulgusu

olan karotis intima-medya kalınlıkları ölçüldü. Sağ ve sol ana karotid arterlerde IMK(Intima media kalınlığı) değerleri proksimalde, servikal düzeydeki 1/3 segmentinde, distalde ise karotis bulb 1 cm proksimalinde olacak şekilde dört ayrı bölgeden elde edildi. Karotis IMK, dijital görüntülerden, Q-LAB (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer) programı kullanılarak otomatik olarak ölçüldü. Elde edilen dört ölçümün ortalaması esas alındı. Ayrıca aynı cihaz ile tüm katılımcıların karotid arterinde aterosklerotik plak varlığı açısından incelemesi yapıldı ve aterosklerotik plak varlığı; kalsifiye ve kalsifiye olmayan plak olarak belirlendi.

### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden biri olan student-t testi kullanıldı.  $P < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Bu çalışmaya periton diyalizi(PD) uygulayan 58 hasta ve sağlıklı 27 birey alındı. Kontrol grubunda 16 kadın, 11 erkek vardı, yaş ortalamaları  $39.07 \pm 10.57$  yıl idi. Kontrol grubundaki olguların kolesterol değeri  $186.6 \pm 42.3$  mg/dl, LDL  $117.1 \pm 31.6$  mg/dl, HDL  $52.1 \pm 19.6$  mg/dl, TG  $114.9 \pm 62.8$  mg/dl olarak saptandı. Olguların hassas CRP ( hCRP ) değeri  $4.1 \pm 2.6$  mg/dl, Homosistein  $11.1 \pm 5$  umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media ortalama kalınlığı  $0.66 \pm 0.08$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes  $487.9 \pm 223.6$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  olarak saptandı.

İki hasta GİS intoleransı sebebiyle çalışmadan ayrıldı. Kalan 56 hastanın 38'i erkek, 18'i kadındı. Hastalar benzer yaş ve cins, devam eden periton diyalizi süresi, lipit parametreleri özelliklerine göre iki gruba ayrıldı.

İzoflavon verilen grupta 30 hasta vardı. İki hasta GİS intoleransı sebebiyle çalışmadan ayrıldı. Geriye kalan 28 hastayla çalışma tamamlandı. Yaş ortalamaları  $44 \pm 12$  ve devam eden PD süresi  $36.2 \pm 24.6$  aydı. Hastaların 19'u erkek, 9'u kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri  $220.6 \pm 62.8$  mg/dl, LDL  $137.1 \pm 43.1$  mg/dl, HDL  $37.7 \pm 7.3$  mg/dl, TG  $228.1 \pm 146.5$  mg/dl olarak

saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri  $219 \pm 65.3$  mg/dl, LDL  $142.1 \pm 44.9$  mg/dl, HDL  $37.3 \pm 7.4$  mg/dl, TG  $227 \pm 187.6$  mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri  $6.3 \pm 3.5$  mg/dl, Homosistein  $27.1 \pm 16.1$  umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri  $4.7 \pm 2.9$  mg/dl, Homosistein  $25.1 \pm 14.6$  umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi  $0.83 \pm 0.11$  mm iken, tedavi sonrası  $0.69 \pm 0.09$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $906.1 \pm 130.4$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $585.2 \pm 39$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi. Birinci grupta izoflavon alan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipid profillerinde, homosistein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Karotisten ölçülen intima media kalınlığı, arteriyel stifnes ve hCRP tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla, T – Testi,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ( $p = 0,02$ ) Hastaların tedavi öncesi sistolik kan basıncı  $131,8 \pm 26,8$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $87,1 \pm 18,8$  mmHg iken, tedavi sonrası sistolik kan basıncı  $123,4 \pm 23,8$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $77,6 \pm 15,8$  mmHg olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1)..

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri**

	İzoflavon Öncesi	İzoflavon Sonrası	Plasebo Öncesi	Plasebo Sonrası	Kontrol
Cins (K/E)	28 (9/19)	28 (9/19)	28 (9/19)	28 (9/19)	27 (16/11)
Yaş (yıl)	44±12	-	43±13	-	39±10.5
Periton diyalizi süresi (ay)	36.2±24.6	-	37.5±26	-	-
Sistolik KB (mmHg)	131.8±26.8	123.4±23.8	133.2±27.9	131.9±26.8	125.4±25.7
Diastolik KB (mmHg)	87.1±18.8	77.6±15.8	88.6±19.7	87.8±17.9	75.7±19.6
Kolesterol (mg/dl)	220.5±62.8	219±65.5	219.5±2.8	222.8±75.9	186.5±42
LDL (mg/dl)	137±43	142±44.9	138.1±42.1	140.9±64.8	117±31.6
HDL (mg/dl)	37.7±7.2	37.3±7.4	35.7±8.4	34.9±7.7	52.1±19.5
TG (mg/dl)	228±146	227±187	237.1±247	239±197.6	114±62.8
hCRP(mg/dl)	6.31±3.5	4.76±2.9	6.8±4.5	6.7±5.1	4±2.5
Homosistein (umol/l)	27.1±16	25±14.6	28.6±13.1	29.2±18.6	11.1±5
İntima media kalınlığı (mm)	0.83±0.11	0.69±0.09	0.85±0.1	0.87±0.1	0.66±0.08
Arteriyel stifnes (dyne/cm <sup>2</sup> $\times 10^{-6}$ )	906±130	585±39	931.3±166	929±148	487.9±223

hCRP: hassas CRP

Plasebo verilen grupta 28 hasta mevcuttu birinci grupta benzer yaş ve cins özelliklerine sahipti. Yaş ortalamaları  $43 \pm 13$  yıl ve devam eden PD süresi  $37.5 \pm 26$  aydı. Hastaların 19'u erkek, 9'u kadındı. Plasebo öncesi hastaların kolesterol değeri  $219.5 \pm 52.8$  mg/dl, LDL  $138.1 \pm 42.1$  mg/dl, HDL  $35.7 \pm 8.4$  mg/dl, TG  $237.1 \pm 247.7$  mg/dl olarak saptandı. Plasebo sonrası kolesterol değeri  $222.7 \pm 75.9$  mg/dl, LDL  $140.9 \pm 64.8$  mg/dl, HDL  $34.9 \pm 7.7$  mg/dl, TG  $239 \pm 197.6$  mg/dl. Plasebo öncesi hastaların hCRP değeri  $6.8 \pm 4.5$  mg/dl, Homosistein  $28.6 \pm 26.1$  umol/l idi. Plasebo sonrası hCRP değeri  $6.7 \pm 5.1$  mg/dl, Homosistein  $29.1 \pm 28.6$  umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı plasebo öncesi  $0.85 \pm 0.11$  mm, plasebo sonrası  $0.86 \pm 0.1$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $931,3 \pm 166,1$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $929.1 \pm 148.6$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi.

İkinci grupta plasebo alan hastaların plasebo öncesi ve plasebo sonrası lipid profillerinde, hCRP değeri, homosistein, intima media kalınlığı ve arteriyel stifnes değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Birinci grupta izoflavon verilen 28 hasta vardı. Bu hastalardan tedavi öncesi total kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan 11 hasta ayrıca tekrar değerlendirildi. Yaş ortalamaları  $49 \pm 10$  yıl ve devam eden PD süresi  $42.2 \pm 28.5$  aydı. Hastaların 6 erkek, 5 kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri  $288.5 \pm 36.8$  mg/dl, LDL  $181.5 \pm 38.4$  mg/dl, HDL  $43.7 \pm 8.2$  mg/dl, TG  $284.2 \pm 163$  mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri  $269 \pm 58.5$  mg/dl, LDL  $176.5 \pm 28$  mg/dl, HDL  $39.6 \pm 7.7$  mg/dl, TG  $307 \pm 151$  mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri  $6.2 \pm 4.1$  mg/dl, Homosistein  $27.7 \pm 14.7$  umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri  $3.8 \pm 2.1$  mg/dl, Homosistein  $25.3 \pm 15.6$  umol/l idi.

Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi  $1,22 \pm 0,13$  mm, tedavi sonrası  $0,98 \pm 0,1$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $1001,1 \pm 506,1$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $581,2 \pm 204$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi. Kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipit profillerinde, homosistein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı, arteriyel stifnes ve hCRP tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ , sırasıyla).

Birinci grupta izoflavon verilen 28 hasta vardı. Bu hastalardan tedavi öncesi total kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan 17 hasta ayrıca tekrar değerlendirildi. Yaş ortalamaları  $43 \pm 13$  yıl ve devam eden PD süresi  $38,8 \pm 29,5$  aydı. Hastaların 13 erkek, 4 kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri  $167,5 \pm 18,8$  mg/dl, LDL  $104,5 \pm 13,4$  mg/dl, HDL  $33,7 \pm 4,2$  mg/dl, TG  $184,2 \pm 122$  mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri  $179 \pm 47,5$  mg/dl, LDL  $119,5 \pm 35$  mg/dl, HDL  $33,6 \pm 5,1$  mg/dl, TG  $217 \pm 123$  mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri  $6,1 \pm 3,1$  mg/dl, Homosistein  $29,3 \pm 18,7$  umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri  $5,8 \pm 3,3$  mg/dl, Homosistein  $27,3 \pm 14,6$  umol/l idi.

Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi  $1,15 \pm 0,07$  mm, tedavi sonrası  $0,97 \pm 0,09$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $900,1 \pm 896,1$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $631,2 \pm 186$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi. Kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipit profillerinde, homosistein, arteriyel stifnes ve hCRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı değerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,005$ ).

## TARTIŞMA

Kalp damar hastalıkları son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Serum lipit seviyesindeki bozukluklar aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur<sup>29</sup>. Birçok çalışmada, SAPD hastalarının hemodiyaliz hastalarına oranla daha aterojenik lipit profiline sahip olduğu görülmüştür<sup>30,31</sup>.

Epidemiyolojik kanıtlar batılı ülkelere göre güneydoğu Asya ülkelerinde SDBY hastalarındaki morbidite ve mortalitenin daha az olduğunu göstermiştir. Japonya'daki diyaliz hastalarındaki bir yıllık mortalite hızı Amerika'daki hastalardan %50 daha azdır<sup>32,33</sup>. Güneydoğu Asya ülkelerinde batılı ülkelere göre daha fazla soya fasulyesi tüketilmektedir. Soya proteinlerinin hipolipidemik ve antihipertansif etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca; kolesterol düşürücü, vasküler sağlığı geliştirici, kemik mineral dansitesini koruyucu ve menapozal semptomları azaltıcı etkileri de bulunmuştur<sup>34</sup>.

Yapılan çalışmalarda soya proteini tüketiminin serum kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı azalmaya ve HDL kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artışa neden olduğu bulunmuştur. Serum kolesterol ve LDL kolesterol değerlerindeki azalma olguların başlangıç kolesterol seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Soya izoflavonları yapısal olarak östrojenlere benzerler, östrojen reseptörlerine bağlanarak benzer mekanizma ile serum kolesterolünü düşürüyor olabilirler<sup>35</sup>. Hiperlipidemik faktörler hemodiyaliz hastalarında yüksek kardiyovasküler mortalite riskine katkıda bulunur. Hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarında soya proteini alımının lipit düşürücü etkileri gösterilmiştir<sup>34,35</sup>. Shu-Tzu ve ark.'nın soy proteinlerinin normolipidemik ve hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarındaki etkilerini araştırdıkları çalışmada, 19 hiperlipidemik ve 18 normolipidemik hemodiyaliz hastası çalışmaya alınmış, hastalara 12 hafta boyunca 30 gr/gün soy proteini verilmiştir. Hiperlipidemik grupta total kolesterol %18,6, trigliserid %43,1, LDL %25,8 azalırken, HDL'de %18 artış gözlenmiştir. Buna karşılık, normolipidemik hemodiyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanamamıştır<sup>38</sup>. Bizim çalışmamızda verilen soya proteini tedavisinin SAPD hastalarında lipit profili üzerine değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda hiperlipidemik grup ayrıca değerlendirildiğinde, tedavi sonrası hiperlipidemik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmamıştır. Bu çalışmada sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan hastalara 12 hafta süresince günde iki defa verilen izoflavon tablet tedavisinin anti-lipidemik etkilerinin dışında arteriyel sertlik ve inflamasyon üzerine etkisinin olup olmadığı da incelenmiştir.

Östradiol gibi soya izoflavonları da kalsiyum antagonisti mekanizmayla koroner arterleri

gevşetir<sup>16</sup>. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir *in vivo* çalışmada soya izoflavonlarının endotelyum dilatasyonunu artırdığı ve koroner arterlerin kollajen tarafından indüklenen platelet aktivasyonunun oluşturduğu daraltıcı yanıtları baskıladığı görülmüştür<sup>39</sup>. Avustralya Melbourne Baker Medical Araştırma Enstitüsünde 21 menapozal kadına 10 haftadan fazla süreyle günlük 80 mg/gün izoflavon (45 mg genistein) verilmiş, yaşla azalan sistemik arteriyel elastikiyette, çalışma grubundaki kadınlarda plasebo ile kıyaslandığında plaseboya göre anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Soya izoflavonlarının premenapozal ve menapozal kadınlarda arteriyel elastikiyet üzerine yararlı etkilerinin, hormon replasman tedavisi alanlardan daha iyi olduğu rapor edilmiştir<sup>17</sup>. Biz soya izoflavonu tedavisi sonrası arteriyel elastikiyette istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Arteriyel stifnes tedavi öncesi  $906.1 \pm 130,4 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $585.2 \pm 39 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$  idi ( $p < 0.05$ ).

Güncel birçok çalışmada soya izoflavonlarının vasküler aktiviteye etki ederek kardiyoprotektif bir rol oynadığı konusunda fikir birliğine varılmıştır<sup>18,19</sup>. Üçlü karşılaştırmalı, kontrollü bir çalışmada hipertansif ve normotansif 60 postmenapozal kadına günlük 101 mg izoflavon içeren soya yemekleri verilmiş, kontrol diyeti alanlarla soya diyeti alanlar karşılaştırıldığında, diyete soya eklenmesinin hem hipertansif hem de normotansif bireylerde sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürdüğü gösterilmiştir<sup>40</sup>. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

Son dönem böbrek yetmezliğinde hCRP mortalitenin hem kardiyovasküler hem de diğer nedenleri için güçlü bir prediktörü olup oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon ve endotelial disfonksiyonla yakından ilişkilidir<sup>41</sup>. Soya proteinlerinin mikrobisleyici komponenti olan izoflavonların birçok deneysel model ve hastalık durumlarında antiinflatuvar özelliklerinin olduğu rapor edilmiştir. Paolo Fanti ve ark.' yaptıkları bir çalışmada soya proteinlerinin hemodiyaliz hastalarındaki inflamasyon üzerine etkisini araştırmışlardır<sup>42</sup>. Çift kör plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmaya CRP > 10 mg/l olan 32 kronik hemodiyaliz hastası alınmış; bir gruba soya proteininden zengin diyet, kontrol grubuna ise soya proteini içermeyen süt bazlı bir diyet verilmiştir. Sekiz hafta sonunda soya proteininden zengin diyet

alan grupta bazale göre izoflavon seviyesi 5-10 kat artmıştı. Soya proteininden zengin diyet alan grupta CRP, interlökin-6 ve TNF-alfa istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşmüştü. Bu çalışma sonucunda, SDBY'de mortalitenin önemli sebeplerinden olan sistemik inflamasyonun önlenmesine yönelik soya proteinlerinin faydalı etkileri gösterilmiştir. Bu veri izoflavonlardan zengin soya proteinlerinin diyaliz hastalarında inflamasyon ve nütrisyonel durum üzerine faydalarının olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hCRP düzeylerinde izoflavon tedavisi ile tedavi öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu izlendi. Soya ve izoflavonlar gibi fitoöstrojenlerden zengin olan soya ürünlerinin tüketiminin çok yönlü etkileri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. İzoflavonların bu yararlı etkilerinin antioksidan aktivitelere bağlı olduğu düşünülmüştür. İzoflavonlar hücrelerdeki oksidatif hasardaki azalmayı antioksidan savunma mekanizmalarını uyarma gibi indirek yollarla da yapabilirler<sup>10</sup>. Birçok farmakolojik özelliklere sahip bir fitoöstrojen olan genisteinin anti-tümör, antioksidan ve anti-inflatuvar etkileri olduğu bildirilmektedir<sup>14,43</sup>.

Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin hazırlar. Yapılan pek çok klinik çalışma göstermiştir ki yüksek homosistein düzeyleri koroner, serebral ve periferik damarlarda artmış aterosklerotik tutulum oranları ile birliktedir<sup>44</sup>. Homosistein seviyesinin renal yetmezlikte yükseldiğinin gösterilmesi nefrologların ilgisini çekmiştir. Serum homosistein seviyeleri ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmesine rağmen üremik hastalarda yüksek homosistein düzeyinin major sebebi homosisteinin azalmış renal atılımı olmayabilir. Homosisteinin hızlandırdığı aterosklerozun patolojik mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Genetik hastalıklar ve nütrisyonel durum, homosistein prevalansını etkileyebilir. Bostom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üremik hastalarda böbrek yetmezliğinin etyolojisi, diyaliz süresi, diyaliz türü ve renal fonksiyonların homosistein seviyeleri üzerine bağımsız ve belirgin bir etki gösterdiğine dair hiçbir bulguya rastlamamışlardır<sup>45</sup>. Bizim çalışmamızda periton diyalizi hastalarında kontrol grubuna göre homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur. Periton diyalizi hastalarında izoflavon tedavisi öncesi ve sonrası homosistein

düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir düşme saptanmıştır.

Böbrek yetmezlikli hastalarda, genel popülasyona göre karotid İMK ve plak sayısında artış görülmektedir<sup>46,47,48</sup>. Güvenilir ve invazif olmayan bir girişim olan B-mode ultrasonografinin kullanıma girmesi; klinik aterosklerozun teşhisi ve monitörizasyonuna olanak sağlamıştır<sup>49</sup>. Bizim çalışmamızda, Maeda ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde<sup>46</sup>; periton diyalizi hastalarında, kontrol grubuna oranla İMK'de belirgin artış saptanmıştır. Dolu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotid intima media kalınlığı hemodiyaliz grubunda  $0.73 \pm 0.1$  mm, SAPD grubunda  $0.75 \pm 0.1$  mm ve kontrol grubunda  $0.57 \pm 0.04$  mm saptanmıştır (105). Çalışmamızda karotisten ölçülen İMK tedavi öncesi  $0,83 \pm 0,11$  mm, tedavi sonrası  $0,69 \pm 0,09$  mm olarak saptandı. İzoflavon tedavisi sonrası periton diyalizi hastalarında İMK'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi.

Teede ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izoflavonların arteriyel stifnesi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya çift kör plasebo kontrollü randomize olarak 46 erkek, 34 bayan, 80 sağlıklı birey alınmıştır. Yaş ortalamaları 45–75 yıl arasında değişmekteydi. Katılımcılar 15 hafta boyunca izlenmiş. Olgulara 80 mg genistein ihtiva eden tabletler ya da plasebo tabletleri verilmiştir. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası arteriyel stifnesi, endotel fonksiyonları, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapılmış, çalışma sonucunda izoflavon kullanan grupta arteriyel stifneste istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda SAPD hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre arteriyel stifnesi anlamlı bir şekilde yüksekti ve izoflavon tedavisi sonrası arteriyel stifneste istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Çalışmamızda karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnesi tedavi öncesi  $906,1 \pm 130,4$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  iken tedavi sonrası  $585,2 \pm 39$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi.

Sonuç olarak periton diyalizi hastalarında bulunan oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengesizlik inflamasyona ve kardiyovasküler morbidite mortaliteye sebep olmaktadır. Hipolipidemik, antihipertansif ve aterosklerozu önleyici özellikleri gösterilmiş olan soya izoflavonlarının periton diyalizi hastalarında güvenli bir şekilde kullanımı ile antioksidatif sistem üzerine olumlu etkiler elde edilerek inflamatuvar ve aterosklerotik süreç üzerine faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bulgularımızın hasta sayısının daha

fazla olduğu, daha uzun süreli, özellikle morbitite ve mortalite ile ilişkiyi belirleyecek başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int.* 1999;55:1536-42.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
3. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I et al. Mediterranean  $\alpha$ -linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343:1454-9.
4. Siamopoulos KC, Elisaf M. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int.* 1997;17:227-31.
5. Zoccali C, Benedetto AF, Mallamaci F. Inflammation is associated with carotid arteriosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens.* 2000;18:1207-13.
6. Fritsche S, Steinhart H. Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. *Eur Food Res Technol.* 1999;209:153-79.
7. Stark A, Madar Z. Phytoestrogens a review of recent findings. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:561-72.
8. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch Biochem Biophys.* 1998;356:133-41.
9. Giles D, Wei H. Effect of structurally related flavones/isoflavones on hydrogen peroxide production and oxidative DNA damage in phorbol ester-stimulated HL-60 cells. *Nutr Cancer.* 1997;29:77-82.
10. Cai K, Wei F. Effect of dietary genistein on antioxidant enzyme activities in senescent mice. *Nutr Cancer.* 1996;25:1-7.
11. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry.* 2002;60:205-11.
12. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem.* 1987;262:5592-5.
13. Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. *Drug Metabol Drug Interact.* 2000;17:261-89.
14. Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm.* 2000;57:135-55.
15. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological in liposomal system. *Arc Biochem Biophys.* 1998;15:133-41.

16. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, MacLeod K et al. Plant derived estrogens relax coronary arteries in vitro by a calcium antagonistic mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1977-85.
17. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3392-8.
18. Chin-Dusting JP, Fisher IJ, Lewis TV, Piekarska A, Nestel PJ, et al. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implication for a cardioprotective role. *Br J Pharmacol.* 2001;133:595-605.
19. Nevala R, Paukku K, Korpela R, Vapaatalo H. Calcium-sensitive potassium channel inhibitors antagonize genistein- and daidzein-induced arterial relaxation in vitro. *Life Sci.* 2001;69:1407-17.
20. Ariyo AA, Villablanca AC. Estrogens and lipids: can HRT designer estrogens, and phytoestrogens reduce cardiovascular risk markers after menopause? *Postgrad Med.* 2002;111:23-30.
21. Raines EW. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesions. *J Nutr.* 1995;125:624-30.
22. Schonherr E, Kinsella MG, Wight TN. Genistein selectively inhibits platelet derived growth factor-stimulated versican biosynthesis in monkey arterial smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys.* 1997;339:351-61.
23. Vincent A, Ruan M, Fitzpatrick LA. Gender differences in the effect of genistein on vascular smooth muscle cells: a possible cardioprotective effect? *J Gen Specif Med.* 2001;4:28-34.
24. Pan W, Ikeda K, Takebe M, Yamori Y. Genistein, daidzein and glycitein inhibit growth and DNA synthesis of aortic smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr.* 2001;13:1154-8.
25. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol.* 2002;22:53-7.
26. Liu W, Song ZJ, Liang NC. Effect of genistein on aggregation and cytosolic free calcium in pig platelets *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1998;19:54-542.
27. Schone NW, Guidry CA. Genistein inhibits reactive oxygen species (ROS) formation during activation of rat platelets. *The FASEB J.* 1996;10:43-50.
28. Wang X, Yanagi S, Yang C, Inatome R, Yamamura H. Tyrosine phosphorylation and Syk activation are involved in thrombin-induced aggregation of epinephrine-potentiated platelets. *J Biochem.* 1997;121:325-30.
29. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:67-72.
30. Özdemir FN, Güz G, Sezer S, Arat Z, Turan M, Haberal M. Atherosclerosis risk is higher in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients than in hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2001;25:448-52.
31. Avram MM, Fein PA, Antignani A, Mittman N, Mushnick RA, Lustig AR et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med.* 1989;87:55-60.X
32. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol.* 2007;10:2644-8.
33. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y et al. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: a nation wide cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:899-904.X
34. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phyto-estrogens. *Obstet Gynecol.* 1996;87:897-904.
35. Aderson JW. Phytoestrogen effects in humans relative to risk for cardiovascular diseases, breast cancer, osteoporosis, and menopausal symptoms. Pavlik EJ (editor). *Estrogens, Progestins, and Their Antagonists.* Boston: Birkhauser. 1996;51-71.
36. D'Amico G, Gentile MG. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:151-7.
37. Ranich T, Bhathena SJ, Velasquez MT. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr.* 2001;11:183-93.
38. Chen S, Ferng S, Yang C, Peng S, Lee H, Chen JR. Variable effects of soy protein on plazma lipids in hyperlipidemic and normolipidemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1099-1106. X
39. Williams JK, Clarkson TB. Dietary soy isoflavones inhibit in-vivo constrictor responses of coronary arteries to collagen-induced platelet activation. *Coron Artery Dis.* 1998;9:759-64.
40. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2002;137:273-84.
41. Stenvinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it. *Blood Purif.* 2005;23:72-8.
42. Fantì P, Asmis R, Stephenson TJ, Sawaya BP, Franke AA. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation--correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2239-46.

43. Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. *Drug Metabol Drug Interact.* 2000;17:261-89.
44. Chauveau P, Chadeaux B. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int.* 1993;43:72-7.
45. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: Prevalance, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int.* 1997;52:10-20.
46. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, Furasyo N, Shigematsu M et al. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis.* 2003;169:183-92.
47. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int.* 1995;48:820-6.
48. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, Lautamatti V, Kallio T, Huhtala H et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure-the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis.* 2003;171:295-302.
49. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter and intra observer variability. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17:225-30.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Knowledge, attitudes and behaviors of patients with chronic diseases about smoking and use of Maras powder

Kronik hastalığı olan hastaların sigara ve Maraş otu kullanımı konusunda bilgi tutum ve davranışları

Hamit Sırrı Keten<sup>1</sup>, Mustafa Çelik<sup>2</sup>, Özgür Ersoy<sup>3</sup>, Hüseyin Ücer<sup>2</sup>, Oğuz Işık<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kurtul Family Health Center, Department of Family Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Department of Family Medicine, Medical Faculty, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup>Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):121-128.*

### Abstract

**Purpose:** This study aims to find out the frequency of smoking and use of Maras powder, which are commonly used in our region, among patients with chronic disease and evaluate knowledge, attitudes and behaviors of patients with chronic disease about smoking and use of Maras powder.

**Material and Methods:** A total of 859 patients with a chronic disease admitted to 12 Family Health Centers in Kahramanmaraş were included in the study. Hypertension, diabetes mellitus, chronic renal failure, asthma, and heart diseases were among included chronic disease. There were 15 questions used to evaluate knowledge of smoking.

**Results:** Ages of participants ranged between 18 and 86 years, with a mean age of 45.7±14.1 years (min.=18, max.=86). Among 859 participants 481 (56.0%) were male and 378 (44.0%) were female. Two-hundred and nine patients (24.3%) were regular smokers, 24 patients (2.8%) were occasional smokers, 222 patients (25.8%) were ex-smokers and 404 patients (47.0%) were never smokers. 81 patients (9.4%) were using Maras powder and 18 patients (2.1%) were both smoking and using Maras powder. There was not a significant relation between smoking and Maras powder use.

**Conclusion:** Obtained findings revealed that smoking and use of Maras powder were quite common among chronic disease patients who need to be free from tobacco products use. Furthermore, knowledge, attitudes and behaviors of these patients were detected to be insufficient.

**Key words:** Smoke, tobacco, chronic disease

### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada bölgemizde yaygın olarak kullanılan sigara ve Maraş otunun kronik hastalığı olan hastalarda kullanım sıklığı ile kullanıcıların bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Kahramanmaraş ilindeki 12 aile sağlığı merkezine başvuran hastalardan kronik hastalığı olan 859 hasta dahil edildi. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, astım ve kalp hastalığı kronik hastalık olarak kabul edildi. Katılımcıların sigara konusunda bilgi durumu 15 soru ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalaması 45.7±14.1 (min.=18, maks.=86) idi. Çalışmaya katılan 859 olgunun 481'i (%56.0) erkek, 378'i (%44.0) kadın idi. Katılımcıların 209'u (%24.3) düzenli, 24'ü (%2.8) ise ara sıra sigara kullandığını, 222'si (%25.8) sigara içmeyi bıraktığını ve 404'ü (%47.0) hayatında hiç sigara içmediğini belirtti. Hastaların 81'i (%9.4) Maraş otu, 18'i (%2.1) ise hem sigara hemde Maraş otu kullanmaktaydı. Sigara kullanımı ile Maraş otu kullanımı arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Sigaranın zararları konusunda bilgi skoru ortalaması sigara içen grupta 11.5±2.4, sigara içmeyen grupta ise 11.7±2.4 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda kesinlikle tütün ürünleri kullanılmaları gereken kronik hastalığı olan hastaların sigara ve Maraş otunu önemli oranlarda kullandıkları ve bu maddeler konusunda bilgi tutum ve davranışlarının yetersiz olduğunu belirledik.

**Anahtar kelimeler:** Sigara, tütün, kronik hastalık



## INTRODUCTION

Tobacco use is one of the most important causes of morbidity and mortality<sup>1</sup>. According to data from the World Health Organization (WHO), 1.3 billion people smoke in the world. It is estimated that 47% of the males and 12% of the females smoke<sup>2</sup>. Based on a report "Global Tobacco Epidemics" issued by the WHO in 2009, the rate of smokers aged over 18 years in Turkey is 33.4%, and 50.6% and 16.6% of the smokers are male and female respectively<sup>3</sup>. The WHO estimated that over 25% of the male smokers and 5% of the female smokers in Turkey will die from tobacco use<sup>4</sup>. Several studies from Turkey revealed that 15.6%-33.3% of the patients with chronic diseases were smokers<sup>5,6</sup>.

Maras powder is a kind of smokeless tobacco most frequently used in the Mediterranean region of Turkey<sup>7</sup>. It is obtained by crashing leaves of the tobacco plant *Nicotiana rustica* linn, mixing obtained powder with ashes of oak and slightly moistening the obtained mixture<sup>8</sup>. About one tea spoon of Maras powder is slightly moistened, wrapped in a piece of paper used in cigarette manufacturing and smoked or the powder is placed in the inner part of the lower lip or upper lip and absorbed. A study performed in Kahramanmaraş, Turkey, showed that 16.8% of the people living in this city (25.1% of the males and 1.4% of the females) were using Maras powder<sup>9</sup>.

While there are several studies investigating prevalence of smoking among patients with chronic diseases, there exists no studies regarding the prevalence of Maras powder usage among patients with chronic diseases and the patients' knowledge, attitude and behaviors about Maras powder. In the present study, the prevalence of Maras powder usage as well as smoking among patients with chronic diseases was researched for the first time in the literature. Furthermore, the patients' knowledge, attitude and behaviors of Maras powder and smoking were investigated, and we also aimed to contribute to preventive healthcare measures against tobacco consumption.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design

This study was conducted in Kahramanmaraş city which is a province in the South region of Turkey

with an approximate population of one million. In 12 regions of Kahramanmaraş city, 36 family health centers give service. A total of 12 family health centers representing one from each 12 regions was assigned as data collection centers. The patients with chronic diseases who applied to these family health centers for medical examination between 01.01.2013 and 01.06.2013 were informed about the study. The illiterate and visually handicapped ones, the ones with mental diseases, generally poor condition and chronic diseases of two or more were excluded from the study.

Of 1659 patients with chronic diseases who were informed about the study, 859 (51.7%) accepted to take part in the study. Hypertension, diabetes mellitus (DM), chronic renal failure (CRF), asthma and heart disease (HD) were considered as chronic diseases. Patients with more than one chronic disease were not included in the study. All the patients included gave written informed consent. Ethical committee for Clinical Research in Medical Faculty at Kahramanmaraş Sütçü İmam University approved the study in accordance with Helsinki Declaration.

### Data collection

A questionnaire developed by the researcher and composed of open-ended and yes-no questions was used to collect data. The first part of the questionnaire included questions about sociodemographic features and disease history and the second part included questions about knowledge of harmful effects of Maras powder. The final part of the questionnaire was composed of questions about features of smoking and Maras powder use. The classification system created by the WHO was adapted to classify smoking status as in the following<sup>10</sup>: the patients smoking at least one cigarette a day for the past 30 days were considered as a regular smoker, those smoking less frequently than smoking a cigarette every day as occasional smoker, those who did not smoke more than 100 cigarettes in their life and still did not smoke at the time of the study as never smoker and those who smoked more than 100 cigarettes in their life but did not smoke in the previous 30 days as ex-smoker. There were 15 questions used to evaluate knowledge of smoking. Each correct answer was scored as 1 point and the total score to be obtained for this part is 15.

### Statistical analysis

Obtained data were analyzed with SPSS 20.0. Mean values, frequencies and standard deviations were determined. Chi-square test was used to determine differences in behavior and attitudes between smokers and Maras powder users. One-way ANOVA was used to determine differences between three or more groups.  $p < 0.05$  was accepted as significant.

### RESULTS

The mean age of the patients was  $45.7 \pm 14.3$  years (min=18, max=86). Out of 859 patients, 481 (56.0%) were male and 378 (44.0%) were female. Of all the patients included, 305 (35.5%) had hypertension, 229 (26.7%) had DM, 155 (18.0%) had asthma, 92 (10.7%) had HD and 78 (9.1%) had CRF. The mean duration of chronic diseases was  $6.5 \pm 5.1$  years (min=1, max=45). Socio-demographic features of the patients are presented in Table 1.

**Table 1. Sociodemographic features of the participants (n=858)**

Sociodemographic variables	n	%
Gender		
Male	481	56.0
Female	378	44.0
Marital status		
Married	633	73.7
Single	133	15.5
Divorced	32	3.7
Widow/widower	61	7.1
Place of living		
Urban	768	89.4
Rural	91	10.6
Financial status		
Low	348	43.4
Moderate	404	50.4
High	49	6.1
Education level		
Lower than High school	365	42.5
High school and higher than high school	494	57.5
Occupation		
White collars	170	19.8
Blue collars	145	16.9
Tradesman	135	15.7
Retired	147	17.1
Housewife	175	20.4
Farmer	87	10.1

Two-hundred and nine patients (24.3%) were regular smokers, 24 patients (2.8%) were occasional smokers, 222 patients (25.8%) were ex-smokers and 404 patients (47.0%) were never smokers. Two-hundred and thirty-three patients (27.1%) were smoking, 81 patients (9.4%) were using Maras powder and 18 patients (2.1%) were both smoking and using Maras powder. There was not a significant relation between smoking and Maras powder use ( $p=0.297$ ). The distribution of smoking frequencies

by types of chronic diseases is presented in Table 2. The number of cigarettes consumed daily was  $17.2 \pm 11.2$  SD (min=1, max=80). According to data collected with Fagerström Nicotine Dependency Scale, of all the patients smoking, 51 (22.4%) had very severe dependency, 66 (28.9%) had severe dependency, 23 (10.1%) had moderate dependency, 47 (20.6%) had mild dependency and 41 (18.0%) had very mild dependency.

**Table 2. Distribution of frequencies of smoking and maras powder use by sociodemographic features and chronic diseases**

Sociodemographic features and chronic diseases		Smoking		p*	Maras powder use		p**
		n	%		n	%	
Gender							
	Male	153	31.8	<0.001	77	16.0	<0.001
	Female	80	21.2		4	1.1	
Financial status							
	Low	86	24.7	0.223	38	10.9	0.317
	Moderate	122	30.2		39	9.7	
	High	15	30.6		2	4.1	
Education levels							
	Lower than high school	72	19.7	<0.001	51	14.0	<0.001
	High school and higher than high school	161	32.6		30	6.1	
Place of living							
	Urban	212	27.6	0.358	65	8.5	0.005
	Rural	21	23.1		16	17.6	
Chronic diseases							
	Hypertension	75	24.6	0.228	24	7.9	0.010
	CRF	17	21.8		16	20.5	
	DM	70	30.6		18	7.9	
	Asthma	40	25.8		13	8.4	
	HD	31	33.7		10	10.9	
Occupation							
	Tradesman	56	41.5	<0.001	14	10.4	<0.001
	White collars	49	28.8		10	5.9	
	Blue collars	46	31.7		26	17.9	
	Retired	36	24.5		17	11.6	
	Housewife	20	11.4		1	0.6	
	Farmers	26	29.9		13	14.9	

\*Intragroup significance for smokers. ; \*\* Intragroup significance for Maras powder users. P<0.05 was considered significant.

A hundred and eighty-one smokers (77.6%) tried to quit smoking till the time of the study, 27 smokers (11.5%) received medical help to quit smoking and 118 smokers (48.4%) were wanted to quit smoking. The mean score for knowledge of harmful effects of smoking was  $11.5 \pm 2.4$  in the smoking group and  $11.7 \pm 2.4$  in the non-smoking group without a significant difference ( $p=0.388$ ).

The patients with hypertension got  $11.6 \pm 2.3$ , the patients with CRF got  $11.9 \pm 2.1$ , the patients with DM got  $11.4 \pm 2.4$ , the patients with asthma got  $11.7 \pm 2.6$  and the patients with HD got  $11.9 \pm 2.1$ . Types of chronic diseases did not significantly affect

the mean score for knowledge of harmful effects of smoking ( $p=0.293$ ). The answers to questions about harmful effects of smoking are presented in Table 3. Features of attitudes and behavior in the smokers are shown in Table 4.

Eighty-one patients (9.4%) were Maras powder users and 18 (2.1%) were both smoker and Maras powder users. The distribution of frequencies of Maras powder use by types of diseases is presented in Table 2. The number of Maras powder use a day was  $12.0 \pm 8.2$  (min=2, max=50). Duration of Maras powder use was  $16.7 \pm 13.1$  years (min=1, max=44).

**Table 3. Rates of correct answers to questions about harmful effects of smoking**

Items	Smokers n (%)	Non-smokers n (%)	All participants n (%)	p
Smoking is harmful to health. (A*)	230 (98.7)	619 (98.9)	849 (98.8)	0.736
Smoking increases the incidence of lung cancer. (A)	228 (97.9)	611 (97.6)	839 (97.7)	0.829
Smoking damages the lungs and causes cough with sputum. (A)	231 (99.1)	613 (97.9)	844 (98.3)	0.378
Smoking causes heart disease. (A)	225 (96.6)	574 (91.7)	799 (93)	0.013
Smoking by pregnant women is harmful to their babies in their womb. (A)	225 (96.6)	599 (95.7)	824 (95.9)	0.562
Smoking increases the risk of development of larynx cancer. (A)	219 (94.0)	578 (92.3)	797 (92.8)	0.403
Smoking reduces duration of living. (A)	217 (93.1)	581 (92.8)	798 (92.9)	0.870
Smoking increases the incidence of oral cancer. (A)	208 (89.3)	526 (84.0)	734 (85.4)	0.053
Smoking is addictive like heroine. (A)	197 (84.5)	499 (79.7)	696 (81.0)	0.108
Cigarettes with filters are less harmful than those without filters. (W*)	73 (31.3)	204 (32.6)	277 (32.2)	0.726
If you do not inhale the smoke of cigarettes, smoking is not very harmful. (W)	133 (57.1)	395 (63.1)	528 (61.5)	0.107
Smoking fewer than five cigarettes a day is not very harmful. (W)	141 (60.5)	435 (69.5)	576 (67.1)	0.013
Cigarettes with low nicotine (light cigarettes) are considerably less harmful. (W)	107 (45.9)	309 (49.4)	416 (48.4)	0.370
Smoking increases the risk of stroke. (A)	199 (85.4)	475 (75.9)	674 (78.5)	0.003
It is easy to give up smoking. (W)	52 (22.3)	293 (46.8)	345 (40.2)	<0.001

\*A= Accurate information, W=Wrong information

**Table 4. The smokers' attitudes and behavior about their smoking habits (n=228)**

Items	Agree n (%)	Neutral n(%)	Disagree n (%)
I know how my diseases will be affected if I continue smoking.	171 (75.0)	31 (13.6)	26 (11.4)
I get very nervous when I do not smoke.	192 (84.2)	2 (0.9)	34 (14.9)
I feel that my life is meaningless and tasteless when I do not smoke.	175 (76.8)	5 (2.2)	48 (21.1)
I feel as if I have no support in life.	186 (81.6)	4 (1.8)	38 (16.7)
I think that receiving medical help will make it will be easier to stop smoking.	91 (39.9)	60 (26.3)	77 (33.8)

Forty-three patients (53.1%) started to use it to stop smoking, 26 patients (32.1%) started to use it after a friend offered it, 8 patients (9.9%) started to use it because they wondered about it and 4 patients (4.9%) started to use it due to stress. Of all the patients using Maras powder, 32 (39.5%) tried to quit the powder and 38 (46.9%) wanted to quit Maras powder use. Two patients (2.5%) received medical help to stop Maras powder use. Knowledge,

attitudes and behavior related to Maras powder use are presented in Table 4.

## DISCUSSION

In the present study on patients with chronic diseases, 24.3% of the patients were regular smokers and 2.8% of the patients were occasional smokers, which is consistent with the literature. In a study from Turkey, 20.2% of the patients diagnosed as hypertension were found to have smoking

dependence<sup>11</sup>. Twenty-three point five percent of the patients with DM from China<sup>12</sup>, 12.1% of the patients with DM from Kenya<sup>13</sup>, 23% of the patients with DM from Denmark<sup>14</sup> and 23.8% of the patients with DM from Canada<sup>15</sup> were found to be smokers. The rate of smokers among patients with CRF was 16.4% in Japan<sup>16</sup> and 28.2% in the USA<sup>17</sup>. İnan et al. from Turkey reported that 33.3% of the patients with asthma were active smokers<sup>6</sup>.

In a study in Latin America, the rate of male and female smokers among the patients at risk of cardiovascular diseases (patients with DM, hypertension, obesity and hyperlipidemia) was 32.2% and 19.5% respectively<sup>18</sup>. In a study by Tohidi et al. from Iran, 27% of the males with CRF and 5.9% of the females with CRF were smokers<sup>19</sup>. Consistent with the literature, this study revealed that the rate of male smokers with chronic diseases was higher than that of the female smokers. In this study, high education levels were found to be a risk factor of smoking, which is compatible with the literature. Another study in Kahramanmaraş, Turkey, also revealed that as education levels increased so did the rate of smoking<sup>9</sup>.

In this study, 77.6% of the smokers noted that they tried to quit smoking and 48.4% of the smokers said that they wanted to stop smoking. Cory et al. reported that 50.8% of the smokers with chronic diseases tried to give up smoking<sup>20</sup>. In a study on patients with DM in Canada, 49.5% of the participants attempted to give up smoking after they were diagnosed as diabetes and 18.9% of them succeeded in quitting smoking, but 30.6% of the participants failed to do so<sup>15</sup>. In addition, in another study by Newson et al. from Canada, the rate of the smokers diagnosed with a chronic disease decreased from 14.4% before the diagnosis to 10.8% after the diagnosis<sup>21</sup>. It is obvious that the rate of the smokers with chronic diseases attempted to stop smoking was higher in the present study than that reported in the literature.

The items “Cigarettes with low nicotine are considerably less harmful” and “Cigarettes with filters are less harmful than those without filters” were the ones correctly responded by the lowest rate of the patients. This finding shows that the patients did not have accurate information about cigarettes and harmful effects of smoking. It may be that in Turkey new cigarettes are introduced by cigarette

manufacturers as if they were innocent (cigarettes with filters and cigarettes with low nicotine).

In the present study, the smokers and the non-smokers had nearly the same scores for knowledge of harmful effects of smoking. In addition, the smokers had higher education levels. These findings suggest that smokers need more information about harmful effects of smoking and continue to smoke although they know effects of smoking since it is addictive.

In this study, the rate of the male Maras powder users was higher than that of the female Maras powder users. In another study<sup>9</sup> in Kahramanmaraş, the rate of the male Maras powder users was 25.1% and the rate of female Maras powder users was 1.4%. Toombak is another type of smokeless tobacco widely used in the world. In a study from Sudan<sup>22</sup>, the rate of male Toombak users was 23% and the rate of female Toombak users was 1.7%. Another type of smokeless tobacco is snus. In a study from Sweden<sup>23</sup>, the rate of male snus users was 16% and the rate of female snus users was 3%. It is obvious that the rates of male and female smokeless tobacco users determined in the present study are lower than those reported in the literature. This can be explained by the fact that the participants in this study had chronic diseases and had attempts to stop using Maras powder. The findings that the rate of the male Maras powder users was higher than that of the female Maras powder users can be due to the fact that using smokeless tobacco is male behavior.

In this study, we also found that a higher rate of the patients with lower education levels used Maras powder. In addition, the rate of the Maras powder users living in rural areas was higher than that of the Maras powder users living in urban areas. Compatible with the results of this study, Kafas reported that a higher rate of Maras powder users had low education levels<sup>9</sup>. This suggests that people with low sociocultural status tend to consume Maras powder.

In this study, the rate of Maras powder use was the highest among patients with chronic renal failure. It may be that these patients stay indoors for long periods of time and tend to use Maras powder since smoking is forbidden indoors. Most of the Maras powder users noted that they started using this smokeless tobacco to be able to quit smoking. They used it as a method of stopping smoking. This

suggests that patients should be offered appropriate education programs to convince them that using Maras powder is not a way to quit smoking and has serious negative effects on health.

It was striking that the rate of Maras powder users who knew that the powder is harmful to health and that it is difficult to give it up was low. In addition, the rate of Maras powder users who thought using the powder is less harmful than smoking was considerably high. In fact, this powder is addictive like cigarettes and cannot be considered less harmful than cigarettes. The idea that Maras powder is less damaging than smoking might have caused the powder to be used as an alternative to stop smoking.

In the present study we detected that Maras powder and cigarette are consumed in significant frequency

among patients with chronic diseases. Besides, it was determined that the male consumed cigarette more frequently than the female.

We revealed that the knowledge level, attitudes and behaviors of patients with chronic disease about smoking and use of Maras powder were inadequate. It was found that the people consuming Maras powder did not know sufficiently about the harm of Maras powder and that they considered Maras powder as an alternative method to quit smoking. It was determined that preventive health policies of the physicians were not adequate in terms of prevention of tobacco and tobacco product usage in patients with chronic disease. It is of great significance to announce the risks of Maras powder and cigarette consumption on health by the media, courses or conferences.

**Table 5. The Maras powder users' knowledge, attitudes and behavior about their maras powder use habits**

Items	Agree n (%)	Neutral n (%)	Disagree n (%)
I know how my disease will be affected if I continue to use Maras powder.	36 (44.4)	29 (35.8)	16 (19.8)
I get very nervous when I do not use Maras powder.	43 (53.1)	4 (4.9)	34 (42.0)
I feel that my life is meaningless and tasteless when I do not use Maras powder.	36 (44.4)	4 (4.9)	41 (50.6)
I feel as if I have no support in life when I do not use Maras powder.	40 (49.4)	1 (1.2)	40 (49.4)
I think receiving medical help will make it easier to stop using Maras powder.	29 (35.8)	15 (18.5)	37 (45.7)
I do not stop using Maras powder since it is less harmful than smoking.	38 (46.9)	6 (7.4)	37 (45.7)
Using Maras powder in indoors such as schools, cinemas, libraries and hospitals is forbidden.	25 (30.9)	12 (14.8)	44 (54.3)
Maras powder is harmful to health.	63 (77.8)	2 (2.5)	16 (19.8)
I can stop using Maras powder if I like.	47 (58.0)	6 (7.4)	28 (34.6)
It is easy to stop Maras powder.	25 (39.4)	6 (7.4)	50 (61.7)

### Acknowledgements

This manuscript was presented as an poster presentation at the 13th National Congress of Turkish Family Medicine, Antalya,Turkey, on April 23-27, 2013.

This study was generated from the thesis study of the first author.

### REFERENCES

1. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Robert W: The human costs of tobacco use. *Schrie. N Engl J Med.* 1994;330:907-12.
2. Beyer J, Waverly I. Tobacco control policy. Strategies, successes and setbacks. *The World Bank.* 2003;1-12.
3. WHO. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing Smoke-free Environments. Geneva, World Health Organization, 2009.

4. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. Geneva, World Health Organization, 2002.
5. Elmalı F, Günay O, Çıtlı R, Öztürk Y. Diyabetik hastalarda tıbbi ve sosyal faktörlerin yaşam kalitesine etkisi. *Erciyes Medical Journal*. 2010;32:253-64.
6. İnan A, Yılmazkaya Y. Astma, aşırı bronşial cevap ve düşük FEV1 ile kronik öksürük ve sigara arasındaki ilişki. *Solunum*. 1995;19:140-6.
7. Sucaklı MH, Ozkan F, İnci MF, Celik M, Keten HS, Bozoglan O. Effects of smokeless tobacco (Maras powder) use on carotid intima media thickness. *Med Sci Monit*. 2013;19:859-64.
8. Aral M, Ekerbicer H, Celik M, Ciragil P, Gul M. Comparison of effects of smoking and smokeless tobacco "Maras powder" use on humoral immune system parameters. *Mediators Inflamm*. 2006;3:85019.
9. Kafas A: Analysis of factors affecting cigarette smoking and Maras powder use among adults in the urban area of Kahramanmaraş (Master's thesis). Kahramanmaraş, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Turkey, 2011,
10. WHO. WHO guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva, World Health Organization, 1998.
11. Kozan Ö, Özcan EE, Sancaktar O, Kabakçı G. The prevalence of microalbuminuria and relevant cardiovascular risk factors in Turkish hypertensive patients. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol*. 2011;39:635-45.
12. Chen R, Song Y, Hu Z, Brunner EJ. Predictors of diabetes in older people in urban China. *PLoS ONE*. 2012;7:e50957.
13. Ayah R, Joshi MD, Wanjiru R, Njau EK, Otieno CF, Njeru EK, Mutai KK. A population-based survey of prevalence of diabetes and correlates in an urban slum community in Nairobi, Kenya. *BMC Public Health*. 2013;13:371.
14. Thomsen RW, Nielsen JS, Ulrichsen SP, Pedersen L, Hansen AMS, Nilsson T. The Danish centre for strategic research in type 2 diabetes (DD2) study: Collection of baseline data from the first 580 patients. *Clin Epidemiol*. 2012;4:43-8.
15. Agborsangaya CB, Gee ME, Johnson ST, Dunbar P, Langlois MF, Leiter LA et al. Determinants of lifestyle behavior in type 2 diabetes: Results of the 2011 cross-sectional survey on living with chronic diseases in Canada. *BMC Public Health*. 2013;13:451.
16. Funakoshi Y, Omori H, Onoue A, Mihara S, Ogata Y, Katoh T. Association between frequency of drinking alcohol and chronic kidney disease in men. *Environ Health Prev Med*. 2012;17:199-204.
17. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Ali RA, Varjabedian L, Atalla G et al. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health*. 2010;10:731.
18. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: A comparison with the United States. The Latin American consortium of studies in obesity. *PLoS ONE*. 2013;8:e54056.
19. Tohidi M, Hasheminiya M, Mohebi R, Khalili D, Hosseinpanah F, Yazdani B et al. Incidence of chronic kidney disease and its risk factors, results of over 10 year follow up in an Iranian Cohort. *PLoS ONE*. 2012;7:e45304.
20. Cory S, Ussery-Hall A, Griffin-Blake S, Easton A, Vigeant J, Balluz L et al. Prevalence of selected risk behaviors and chronic diseases and conditions—Steps Communities, United States, 2006–2007. *MMWR Surveillance Summaries*. 2010;59:8.
21. Newson JT, Huguët N, Ramage-Morin PL, McCarthy MJ, Bernier J, Kaplan MS et al. Health behaviour changes after diagnosis of chronic illness among Canadians aged 50 or older. *Health Rep*. 2012;23:49-53.
22. Idris AM, Ibrahim YE, Warnakulasuriya KA, Cooper DJ, Johnson NW, Nilsen R. Toombak use and cigarette smoking in the Sudan: Estimates of prevalence in the Nile State. *Prev Med*. 1998;27:597-60.
23. Rodu B, Stegmayr B, Nasic S, Asplund K. Impact of smokeless tobacco on smoking in Northern Sweden. *J Intern Med*. 2002;252:398-404.



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

### Psychiatric factors associated with normal coronary angiography among angina like chest pain patients

Anjina benzeri göğüs ağrısı olan hastalarda normal koroner anjiyografi ile ilişkili psikiyatrik faktörler

Ebru Altıntaş<sup>1</sup>, Fatma Yiğit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, <sup>2</sup>Kardiyoloji Bölümü. Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):129-135.*

#### Abstract

**Purpose:** This psychiatric and cardiological study aim to compared patients with normal coronary angiography and coronary hearth disease patients with respect to sociodemographic features, psychiatric comorbidities, anxiety and depression level, mental and physical quality of life. We also determined associated factors with normal coronary patients.

**Material and Methods:** Eighty-seven patients with normal coronary angiography (NCA) and thirty-one coronary artery disease (CAD) patients were included the study after coronary angiography. Groups were compared with regard to sociodemographic characteristics, comorbid psychiatric disorders and Beck Anxiety (BAI) and Beck Depression (BDI) Inventories and Health Related Quality of Life (SF-36) scale scores.

**Results:** There was statistically significant difference between the groups in terms of age, gender, marital status, occupation, family history for psychiatric disorders. Mental disorders were found in 82.8% of the patients with NCA and in 48.1% of the patients with angiographic coronary disease. The patients with NCA have a higher prevalence of psychiatric comorbidity, family history of psychiatric disorder, are relatively young, female and unmarried. There was significant difference in pain, general health and social function subgroups of quality of life scale between groups. The impact of mental and physical quality of life with NCA patients were as significant as those with CAD.

**Conclusion:** The present study revealed that prevalence of psychiatric co morbidities is high and impairment in quality of life is notable in the patients with NCA patients.

**Key words:** normal coronary angiography, psychiatric co morbidity, quality of life,

#### Öz

**Amaç:** Bu psikiyatrik ve kardiyolojik araştırma normal koroner anjiyografi ve koroner arter hastalığı olan hastaların sosyodemografik özellikleri, psikiyatrik eşanılar, mental ve fiziksel yaşam kalitesi yönünden karşılaştırmaktır. Aynı zamanda normal koroner arterlerle ilişkili faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Seksen yedi normal koroner arterli (NKA) ve otuz bir koroner arter hastalığı (KAH) olan hasta koroner anjiyografi sonrası çalışmaya dahil edildi. Gruplar sosyodemografik özellikler, psikiyatrik eşanılar ve Beck Anksiyete (BAÖ) ve Beck Depresyon (BDÖ) Ölçekleri, Yaşam Kalitesi Ölçeği (KF-36) sonuçları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, psikiyatrik aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. NKA'lı hastaların %82.8'inde ve KAH'lı hastaların %48.1'inde mental hastalık vardı. NKA'lı hastalarda psikiyatrik eşanı, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü sıklığı yüksekti ve daha fazla genç, kadın ve bekarlardı. Gruplar arasında yaşam kalitesinin sosyal fonksiyon, genel sağlık ve ağrı alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. NKA'lı hastaların mental ve fiziksel yaşam kalitesindeki bozulma KAH'lı hastalar kadardı.

**Sonuç:** Bu araştırma, NKA'lı hastalarda psikiyatrik eşanıların fazla ve yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** normal koroner anjiyografi, psikiyatrik eş tanı, yaşam kalitesi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Altıntaş, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Bölümü, Adana, Turkey. E-mail: ebrualtintas@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.11.2015



## GİRİŞ

Psikiyatrik bozukluklar ve psikososyal faktörlerin göğüs ağrısının oluşumunda ve tekrarlayan koroner anjiyografi yapılmasındaki önemi bilinmektedir. Ayrıca depresyon, panik bozukluk veya diğer benzer hastalıkların göğüs ağrısının tetiklenmesi veya şiddetinin daha fazla hissedilmesi üzerindeki rolü büyüktür. Anjina yakınması ile koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık % 10-30'unda, normal koroner arterlerin (NKA) olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir<sup>1,2</sup>.

Göğüs ağrısı ile başvuran ve anjiyografisi normal olan hastalarda %15-60 oranında psikiyatrik bozukluklar eşlik etmektedir<sup>3,4</sup>. Araştırmalar açıklanamayan göğüs ağrısı olan ve anjiyografide NKA belirlenen olguların en az üçte birinde panik bozukluk olduğunu desteklemektedir<sup>5</sup>. NKA olan 216 hasta ile yapılan bir araştırmada, kadınların %63 ve erkeklerin %50'sinde yaygın anksiyete bozukluğu, %20 hastada da panik bozukluk ya da panik atak olduğunu bulunmuştur<sup>6</sup>. Bir diğer çalışmada, NKA olan hastaların %28'inde ruhsal hastalık olduğu ve koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda da benzer oranda ruhsal hastalık görüldüğü bulunmuştur<sup>3</sup>. Ayrıca normal ya da normale yakın koroner arteri olan hastalarda standardize görüşme ve ölçekler ile yapılan 11.4 yıllık takip çalışmasında başlangıçta %61'inde ve 11.4 yıl sonra %49'unda psikiyatrik bozukluk olduğu belirlenmiştir<sup>7</sup>.

Göğüs ağrısı olan ve anjiyografide NKA belirlenen hastalarda yaşam kalitesini belirlemek için yapılan araştırma sayısı oldukça azdır. Kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı olan hastalarda, kardiyak göğüs ağrısı olanlara benzer düzeyde ve normal topluma göre yaşam kalitesinde daha fazla bozulma olduğu belirlenmiştir<sup>8,9</sup>. Eslick ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada kardiyak olmayan göğüs ağrısı olan ancak koroner anjiyografi yapılmamış olan kişilerin toplumda sık görüldüğünü ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirlenmiştir<sup>10</sup>. Ayrıca psikiyatrik bozukluk eklendiğinde yaşam kalitesinin daha fazla bozulduğu, daha sık göğüs ağrısı ve düşük tedavi memnuniyeti olduğu belirtilmiştir<sup>11,12</sup>.

Çalışmamızın amacı, göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve koroner anjiyografi uygulanan hastalarda NKA veya KAH olduğu belirlenenlerin, sosyodemografik veri, anksiyete ve depresyon düzeyleri ile işlevsellik açısından karşılaştırılması ve NKA sonucunu öngören faktörlerin belirlenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (proje no: KA 14/204) ve çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Araştırmaya Temmuz 2012- Ocak 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Polikliniği'ne göğüs ağrısı nedeniyle başvuran, anjiyografide koroner arterlerinin normal olduğu belirlenen 87 hasta alındı. Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi sonucunda KAH (bir veya daha fazla koroner arterde > % 50 darlık) tanısı konulan 31 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hastalar araştırmanın amacı ve yöntemi konusunda bilgilendirilip, yazılı onam alındı. Psikotik bozukluk, zeka geriliği, ciddi nörolojik hastalıklar, bazal EKG anormallığı, efor testi yapamayacak hastalar, derin anemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzim anormallikleri ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi nedenlere bağlı olarak anjiyografinin ertelenmesi gereken hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen 14 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, psikiyatri uzmanı tarafından koroner anjiyografi sonuçlarını bilmeden anjiyografi uygulamasından hemen sonra değerlendirildi.

Hastaların ayrıntılı sosyo demografik veri formu ile yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, son 6 ay içinde stresli yaşam olayları, psikolojik ve kardiyolojik aile öyküsü sorgulandı. Eşlik eden psikiyatrik bozukluk tanıları DSM-IV'e göre yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) Türkçeye uygulanmış formu kullanılarak değerlendirildi. Tüm hastalara Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Kısa Form-36 (KF-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği uygulandı. Yaşam kalitesi ölçeğinin 8 alanında değerlendirme yapılmasının yanında mental ve fiziksel yaşam kalitesi de istatistiksel olarak değerlendirildi. Mental yaşam kalitesi ortalama puanına ulaşabilmek için enerji, sosyal fonksiyon, duygusal rol güçlüğü, mental sağlık puanları kullanılırken, fiziksel yaşam kalitesi için ise fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık ölçek puanları kullanıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## Ölçekler

Sosyodemografik veri formu, ile yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, son 6 ay içinde stresli yaşam

olayları, psikolojik ve kardiyolojik aile öyküsü sorgulandı.

DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme ölçeği (SCID-I), Eksen-I psikiyatrik bozukluk tanımlarını araştırmak amacıyla görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış klinik görüşme çizelgesidir. Altı modülden oluşmaktadır. Toplam 38 tane birinci eksen bozukluğunun tanı ölçütleri araştırılmaktadır. İki modül duygu durum epizotları ve duygu durum bozuklukları, iki modül psikotik semptomlar ve psikotik bozukluklar, birer modül de anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve diğer bozukluklar için kullanılmaktadır. First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir<sup>13</sup>. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme adı ile Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır<sup>14</sup>.

Beck depresyon ölçeği (BDÖ), kişide depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan, Beck tarafından 1961 yılında geliştirilen, toplam 21 sorudan oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir<sup>15</sup>. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1989 yılında Hisli tarafından yapılmıştır<sup>16</sup>. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı 17 olarak alınmıştır.

Beck anksiyete ölçeği (BAÖ), bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir. Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiş olup, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve arkadaşları tarafından 1998'de yapılmıştır<sup>17,18</sup>.

Kısa form 36 (KF-36), yaşam kalitesini ölçmekte yaygın olarak kullanılan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Bu ölçekte fiziksel fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve duygusal sorunlara bağlı), sosyal fonksiyon, akıl sağlığı, enerji, ağrı ve genel sağlığın algılanması gibi sağlığın 8 boyutu, 36 madde ile incelenmektedir. Kısa form-36 Ware ve arkadaşları tarafından 1992 yılında geliştirilmiş, 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlanmış, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır<sup>19,20</sup>.

## İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17,0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak ve kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir. Grupların kategorik değişken karşılaştırılmasında Ki-kare test istatistiği kullanılmıştır. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, normal dağılım gösteren parametreler için Student T testi ve normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Univariate analiz sonrasında NKA belirlenmesiyle ilişkili olan anlamlı parametreler multivariate lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Multiple lojistik regresyon analizi NKA ve ilişkili olabilecek veriler arasındaki ilişkiyi ön görebilmek için yapılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

## BULGULAR

### Sosyodemografik özellikler

Sosyodemografik bulgular Tablo-1'de özetlenmiştir. NKA olan hastaların yaş ortalaması KAH olanlara göre daha düşüktü ( $52,41 \pm 8,5$  vs  $61,1 \pm 5,86$ ). NKA'lı hastaların çoğu kadın ve ev hanımıydı. KAH olan hastaların %93,5'i evliyken, NKA'lı hastaların %72,4'ü evliydi ( $p=0,036$ ). İki grup arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p < 0,05$ ).

NKA olan hastaların 70 (%80,5) ve KAH'lıların 27 (%87,1)'sinde eşlik eden diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, gastrit, peptik ülser gibi psikiyatri dışı tıbbi bir hastalık vardı ( $p > 0,05$ ). NKA'lı hastaların 50(%57,5) ve KAH'lıların 19 (%61,3)'ünde ailede kalp hastalığından ölüm öyküsü vardı ( $p > 0,05$ ).

NKA'lı hastaların birinci derece yakınlarında psikiyatrik bozukluk öyküsü kontrol grubuna göre fazlaydı ( $p < 0,05$ ). Her iki grup arasında özgeçmişlerinde ruhsal hastalık olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

### Psikiyatrik eştani ve ölçek puanları

Gruplar psikiyatrik eş tanımlar açısından karşılaştırıldığında, NKA olanlarda daha fazla

psikiyatrik hastalığın eşlik ettiği, %21,8'inde depresif bozukluk, %23'ünde panik bozukluk, %17.2'sine yaygın anksiyete bozukluğu ve %20.7'sinde somatoform bozukluk olduğu belirlenmiştir. Psikiyatrik bozukluk eşlik etme oranı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ) BDÖ puanı açısından NKA ve KAH'lılar arasında anlamlı farklılık yokken ( $17.6\pm 8.3$  vs  $17.2\pm 8.2$ ), BAÖ puanları NKA'lılarda daha yüksekti ( $25.09\pm 11.3$  vs  $16.7\pm 7.4$ ) (Tablo 2).

### Yaşam kalitesi

KF-36 kullanılarak yapılan yaşam kalitesi ölçümlerinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji, duygusal rol güçlüğü, mental sağlık alanlarında her iki grupta da benzer oranda bozulma belirlenmiştir. Ancak ağrı, genel sağlık ve sosyal fonksiyon alanlarındaki bozulma NKA'lılarda istatistiksel olarak daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). Mental ve fiziksel yaşam kalitesi sonuçları değerlendirildiğinde

ise her iki grupta da benzer oranda bozulma olduğu belirlenmiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

### Lojistik regresyon analizi

Univariate analiz sonrası yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre NKA ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili parametreler değerlendirildi. Lojistik regresyon analizine cinsiyet, yaş, soy geçmiş psikiyatrik hastalık, psikiyatrik eş tanı, BAI, BDI, mental ve fiziksel yaşam kalitesi eklendi. Anjiyografının normal olması ile yaş, cinsiyet, BAI ve BDI arasında anlamlı ilişki bulundu. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, cinsiyet ile koroner anjiyografının normal olması arasındaki korelasyon anlamlı bulundu (confidence interval (CI) %95, 1-11.5). Kadın hastaların koroner anjiyografilerinin normal olma olasılığının erkek hastalara göre 3.6 kat daha fazla olduğu belirlendi (Tablo-4).

**Tablo 1. NKA VE KAH olan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması**

	NKA(n=87)	KAH(n=31)	p
Yaş(Ort±SS)	52.4±8.53	61.1 ±8.9	0.0001
Eğitim Düzeyi(Ort±SS)	6.56±2.65	7.45±3.16	0.140
Erkek	29(33.3)	21(67.7)	0.001
Çalışıyor	29(33.3)	24(77.4)	0.0001
Medeni Durum n(%)			
Bekar	12(13.8)	0(0.0)	0.036
Evli	63(72.4)	29(93.5)	
Boşanmış	12(13.8)	2(6.5)	
Tıbbi Hastalık Varlığı n(%)	70(80.5)	27(87.1)	0.586
Ailede Kalp Hastalığı Öyküsü n(%)	50(57.5)	19(61.3)	0.833

NKA: Normal koroner arter, KAH: Koroner Arter Hastalığı; Ki kare Test  $p<0.05$

**Tablo 2. NKA ve KAH olan hastaların psikiyatrik yönden klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

	NKA(n=87)	KAH(n=31)	p
Psikiyatrik bozukluk öyküsü n(%)	34(39.5)	9(29)	0.386
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü n(%)	17(19.8)	1(3.2)	0.039
Psikiyatrik eş tanı varlığı n(%)	72(82.8)	17(48.1)	0.003
Psikiyatrik eş tanı (n%)			
Depresif Bozukluk	19(21.8)	13(41.9)	0.001
Panik Bozukluk	20(23)	1(3.2)	
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	15(17.2)	3(9.7)	
Somatoform Bozukluk	8(20.7)	1(3.2)	
Beck Depresyon Ölçeği(Ort±SS)	17.6±8.3	17.3±8.2	0.704
Beck Anksiyete Ölçeği(Ort±SS)	25.09±11.3	16.7±7.4	0.0001

Ki-kare Test , Mann-Whitney U Test; NKA: Normal koroner arter, KAH: Koroner arter hastalığı

**Tablo 3. NKA ve KAH olan hastaların yaşam kalitesi ölçek puanlarının karşılaştırılması**

	NKA (n=87)	KAH (n=31)	p
Fiziksel Fonksiyon	25(11-30)	23(14-30)	0.660
Fiziksel Rol Güçlüğü	4(4-8)	4(4-8)	0.383
Ağrı	6.1(3-11)	7(2-11)	0.036
Genel Sağlık	12.5(5-22)	15(5-22)	0.048
Enerji	10(5-23)	10(5-17)	0.794
Sosyal Fonksiyon	7(3-10)	8(2-10)	0.001
Duygusal Rol Güçlüğü	4(3-6)	6(3-6)	0.059
Mental Sağlık	14(7-28)	16(7-25)	0.441
Fiziksel Yaşam Kalitesi	47(29-69)	51(32-70)	0.168
Mental Yaşam Kalitesi	35(19-63)	38(17-56)	0.103

Mann-Whitney U Test , ortalama(en az-en çok); NKA: Normal koroner arter, KAH: Koroner arter hastalığı

**Tablo 4. Lojistik regresyon analizi**

	B	S.E.	Wald	df	p	Odds ratio	95% C.I.for Odds ratio	
Cinsiyet	1.268	.600	4.469	1	.035	3.555	1.097	11.519
Yaş	-.096	.033	8.405	1	.004	.908	.851	.969
Soygeçmiş psikiyatrik bozukluk	1.239	1.243	.994	1	.319	3.453	.302	39.479
Psikiyatrik eşitani	.838	.762	1.210	1	.271	2.312	.519	10.300
Beck Depresyon Ölçeği	-.141	.056	6.186	1	.013	.869	.778	.971
Beck Anksiyete Ölçeği	.111	.048	5.414	1	.020	1.118	1.018	1.228
Fiziksel yaşam kalitesi	.009	.034	.070	1	.791	1.009	.943	1.079
Ruhsal yaşam kalitesi	-.017	.053	.104	1	.747	.983	.885	1.091
Sabit	5.478	4.305	1.619	1	.203	239.471		

## TARTIŞMA

Bu araştırma, göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ve koroner anjiyografide NKA belirlenen hastaların anksiyete, depresyon düzeyleri ile yaşam kalitesinin hangi alanlarında bozulma olduğunu belirlemek için yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, NKA'lılarda yaşam kalitesinin ağrı, genel sağlık ve sosyal fonksiyon alanlarındaki bozulmanın KAH'lılara göre daha fazla olduğu ancak ilginç olarak mental ve fiziksel yaşam kalitesinin benzer düzeyde bozulduğu belirlenmiştir. Diğer dikkat çekici bir sonuç NKA'lılar, KAH'lılara benzer düzeyde depresyon yaşarken, anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu araştırma ile belirli özelliklere sahip bireylerde, koroner anjiyografinin normal olma olasılığının daha fazla olduğu bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada NKA olan hastaların literatür ile uyumlu olarak daha genç, kadın, bekar, psikiyatrik eş tanı ve ailede psikiyatrik bozukluk öyküsünün daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu parametrelerden lojistik regresyon analizinin sonucunda genç yaş, kadın cinsiyet ile anksiyete ve

depresyon düzeylerinin yüksek olmasının, koroner anjiyografinin normal olma olasılığı için risk faktörü olabilecekleri öngörülmüş ve bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, NKA'lıların KAH'lılara göre, kadın, genç, atipik göğüs ağrısı ve psikiyatrik eş tanılarının daha fazla olduğu belirtilmiştir<sup>21,22,23</sup>. NKA olan hastalarda anksiyete ve depresyon düzeyinin KAH'lılara göre daha yüksek olduğu bildirilmişse de, KAH olan hastalarda daha fazla olduğunu ya da benzer düzeyde olduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur<sup>9, 23, 24</sup>.

Yapılandırılmış klinik görüşme ile yaptığımız çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli sonuçlardan birisi de göğüs ağrısı ile başvuran ve anjiyografi sonucunda NKA olduğu belirlenen kişilerde psikiyatrik eş tanının KAH'lılara göre anlamlı olarak fazla olmasıydı. Normal koroner arteri olanlarda KAH'lılara göre somatoform bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk sıklığı daha fazla iken, depresyon oranı KAH'lılarda daha fazlaydı. Literatürde yapılan çalışmalarda spesifik olmayan göğüs ağrısı olan hastalarda % 24-76 oranında psikiyatrik bozukluk eşlik ettiği belirlenmiştir<sup>3,10,11,21,23,24,25</sup>. Yapılan çalışmalarda

kardiyak olmayan göğüs ağrısı olan hastaların psikiyatrik bozuklukların yanı sıra anksiyete, depresyon, nörotisizm, hipokondriyak davranışlar, aleksitimi gibi faktörlerle de ilişkili olabileceği belirlenmiştir<sup>8,26</sup>. Çalışmamızdan farklı olarak Dammen ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada panik bozukluk dışında diğer psikiyatrik eş tanılarının sıklığı ve anksiyete, depresyon ve nörotisizm düzeyleri açısından KAH ve NKA grupları arasında fark bulunmamıştır<sup>27</sup>. Bu sonuçlar ışığında göğüs ağrısının olması ya da olmasından korkmanın kişide anksiyete oluşumunu arttırdığı düşünülebilir. Daha genç yaşta ve çoğunlukla kadınlarda yapılan ve normal koroner anjiyografi belirlenen hastalarda anksiyete düzeyinin, anksiyete ve somatoform bozuklukların fazla görülmesini açıklayabilir. Bunun yanında KAH'lılarda depresif yakınmaların daha fazla görülmesi, uzun yıllar devam edebilen, kronik seyir gösteren, ölüm korkusu ile fiziksel performansta ciddi yeti yitimlerine sebep olan, beraberinde sıklıkla başka fiziksel hastalıkların eşlik etmesi ile ilişkilendirilebilir.

Göğüs ağrısı olan ve koroner anjiyografide NKA belirlenen hastalarda yaşam kalitesi üzerine yapılmış araştırma sayısı oldukça azdır. Bu araştırmada göğüs ağrısı olan ve koroner anjiyografide NKA belirlenen hastalarda ağrı, genel sağlık ve sosyal fonksiyon alanlarındaki azalmanın KAH'lılara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca diğer araştırmalardan farklı olarak, NKA olan hastaların KAH'lılar ile eşdeğer düzeyde mental ve fiziksel yaşam kalitesinde bozulma olduğu belirlenmiştir. Eastwood ve arkadaşlarının araştırmasında da, araştırmamıza benzer şekilde anjiyografi sonucunda NKA saptanan hastalarda KAH'lılara göre yaşam kalitesinin daha fazla bozulduğu bildirilmiştir<sup>28</sup>. Yapılan araştırmalarda anjina benzeri göğüs ağrısı olan ve anjiyografi sonucunda NKA belirlenen 37 hasta ile yapılan araştırmada, psikiyatrik eş tanısı olan hastalarda yaşam kalitesinde daha fazla bozulma olduğu saptanmıştır<sup>11</sup>. Christoph ve arkadaşlarının araştırmasında bu hastaların normal toplumla karşılaştırıldığında düşük fiziksel ve psikolojik yaşam kalitesine sahip oldukları belirlenmiştir<sup>8</sup>. Araştırmamızın aksine Cheung ve arkadaşları, koroner anjiyografi yapılan ve sonrasında NKA belirlenen hastaların, kardiyak göğüs ağrısı olan hastalar kadar yaşam kalitesinin bozulduğunu bildirmişlerdir<sup>9</sup>. Haslandsmyth ve arkadaşları, eşlik eden psikiyatrik bozuklukların mental yaşam kalitesi ile ve ağrıdan korkmanın ise fiziksel yaşam kalitesi ile daha fazla ilişkili olduğunu bulmuşlardır<sup>29</sup>.

Bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Tek merkezde yapıldığı için genel toplumu yansıtmaması beklenemez. Kesitsel bir araştırma olması, hasta sayısının kısmen az olması, çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet oranları açısından uyumsuz olması da kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ancak KAH'ın kısmen ileri yaş ve erkeklerde daha fazla görülmesi bu durumu açıklayabilir. Ayrıca sosyodemografik verilerin hastanın geriye dönük bilgilerine dayanılarak doldurulmuş olması ve ölçeklerin hastalar tarafından doldurulmuş olması kısıtlılıklar arasındadır.

Göğüs ağrısı olan ve koroner anjiyografide NKA belirlenen hastalarda yaşam kalitesini ve koroner anjiyografinin normal olması ile ilişkili faktörleri öngörmek için yapılan bu araştırma sonrasında, yaşam kalitesinin ağrı, sosyal fonksiyon ve genel sağlık alanlarında NKA olanlarda daha fazla bozulma belirlenmesine rağmen mental ve fiziksel yaşam kalitesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca bu araştırma ile NKA olan hastaların daha çok kadın, genç yaşta olduğu ve psikiyatrik aile öyküsü ile psikiyatrik eş tanılarının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu araştırma sonucunda göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniklerine başvuran bu hastalarda hasta profillerinin gözden geçirilmesi gerektiği ve psikiyatrik destek almanın gereksiz anjiyografik girişimlerin önlenmesi için önemli olduğu kanısındayız. Bu nedenle bu konuda yapılacak daha geniş vaka serili araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Lichten PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long term prognosis of patients with angina like chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1013-8.
2. Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:479-83.
3. Valkamo M, Hintikka J, Niskanen L, Väänämäki H. Psychiatric morbidity and the presence and absence of angiographic coronary disease in patients with chest pain. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;104:391-6.
4. Serlie AW, Erdman RA, Passchier J, Trijsburg RW, ten Cate FJ. Psychological aspects of non-cardiac chest pain. *Psychother Psychosom.* 1995;64:62-73.
5. Beitman BD. Panic disorder in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Med.* 1992;27:33-40.
6. Kane F, Harper R, Wittels E. Angina as a symptom of psychiatric illness. *South Med J.* 1988;81:1412-6.

7. Potts SG, Bass CM. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near normal coronary arteries: a long-term follow up study. *Psychol Med.* 1995;25:339-47.
8. Christoph M, Christoph A, Dannemann S, Poitz D, Pfluecke C, Strasser RH et al. Mental symptoms in patients with cardiac symptoms and normal coronary arteries. *Open heart.* 2014;7:1.
9. Cheung TK, Hou X, Lam KF, Chen J, Wong WM, Cha H et al. Quality of life and psychological impact in patients with noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol* 2009;43: 13–18.
10. Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting--a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1115-24.
11. Husser D, Bollmann A, Kühne C, Molling J, Klein HU. Evaluation of noncardiac chest pain: diagnostic approach, coping strategies and quality of life. *Eur J Pain.* 2006;10:51-5.
12. Dammen T, Ekeberg O, Arnesen H, Friis S. Health-related quality of life in non-cardiac chest pain patients with and without panic disorder. *Int J Psychiatry Med.* 2008;38:271-86.
13. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute. 1997.
14. Özkürkçügil A, Aydemir O, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:233-6.
15. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
16. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi.* 1989;3-13.
17. Beck AT, Brown G, Epstein N, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consul Clin Psychology.* 1988;56:893-7.
18. Ulusoy M. Beck Anksiyete Envanteri: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul. 1993.
19. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36 item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.
20. Koçyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36(KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:102-6.
21. Alexander PJ, Prabhu SG, Krishnamoorthy ES, Halkati PC. Mental disorders in patients with noncardiac chest pain. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89:291-3.
22. Katon W, Hall ML, Russo J, Cormier L, Hollifield M, Vitaliano PP et al. Chest pain: relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med.* 1988;84:1-9.
23. Kisely SR, Creed FH, Cotter L. The course of psychiatric disorder associated with non specific chest pain. *J Psychosom Res.* 1992;36:329-35.
24. Tennant C, Mihailidou A, Scott A, Smith R, Kellow J, Jones M et al. Psychological symptom profiles in patients with chest pain. *J Psychosom Res.* 1994;38:369-71.
25. Hocaoglu C, Gulec MY, Durmus I. Psychiatric comorbidity in patients with chest pain without a cardiac etiology. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008;45:49-54.
26. Lumley MA, Tomakowsky J, Torosian T. The relationship of alexithymia to subjective and biomedical measures of disease. *Psychosomatics.* 1997;38:497-502.
27. Dammen T, Arnesen H, Ekeberg O, Friis S. Psychological factors, pain attribution and medical morbidity in chest pain patients with and without coronary artery disease. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:463-9.
28. Eastwood JA, Doering LV, Dracup K, Evangelista L, Hays RD. Health-related quality of life: The impact of diagnostic angiography. *Heart Lung.* 2011;40:147-55.
29. Hadlandsmyth K, White KS, Krone RJ. Quality of life in patients with non-CAD chest pain: associations to fear of pain and psychiatric disorder severity. *J. Clin Psychol Med Settings.* 2013;20:284-93.



## DERLEME/REVIEW

# Spondilodiskitlerde radyolojik değerlendirme

## Imaging findings of spondylodiscitis

Özlem Alkan<sup>1</sup>, Naime Altunkaya<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):136-142.*

### Abstract

Spondylodiscitis is an infection of the intervertebral disc and adjacent vertebral bodies. Magnetic resonance imaging is the method of choice for the spondylodiscitis. The characteristic findings in the spondylodiscitis are hypointense on T1-weighted (W) image and hyperintense on T2W and fat-saturation T2W images, contrast enhancement on contrast-enhanced T1W with fat saturation images in the disc space and adjacent vertebral bodies, and phlegmon or abscess of the paraspinal soft tissues and epidural space. Phlegmon shows homogenous contrast enhancement, while abscess shows peripheral ring-enhancement on contrast-enhanced T1W with fat saturation images. Differentiation of tuberculous, brucellar and pyogenic spondylodiscitis is radiological difficult. Features that also favor tuberculosis infection include multilevel disease, large paravertebral abscess, meningeal involvement and subligamentous spread. Brucellar spondylodiscitis most commonly affects the lumbar spine. Bone destruction is less severe than in tuberculous spondylodiscitis. Osteophyte formation at the anterior vertebral endplate is typical.

**Key words:** Magnetic resonance imaging, tuberculous, spondylodiscitis, brucella

### Öz

Spondilodiskit intervertebral disk ve komşu vertebranın enfeksiyonudur. Manyetik rezonans görüntüleme spondilodiskitte tercih edilen yöntemdir. Spondilodiskitin karakteristik bulguları diskte ve komşu vertebralarda T1ağırlıklı (A) görüntüde hipointens, T2A ve yağ baskılamalı T2A görüntüde hiperintens ve kontrastlı görüntülerde kontrastlanma, paravertebral yumuşak doku ve epidural mesafede abse ya da flegmonun izlenmesidir. Flegmon homojen boyanırken, abse peripheral ring tarzında boyanma gösterir. Tuberküloz, brusellar ve piyojenik spondilodiskitleri radyolojik olarak ayırt etmek zordur. Tuberküloz spondilodiskitte multipl seviye tutulumu, büyük paravertebral abse, meningeal tutulum ve subligamentöz yayılım izlenir. Brusellar spondilodiskit en çok lomber bölgeyi tutar. Kemik destrüksiyonu tuberkülozdan daha az şiddetlidir. Anterior vertebral endplatoda izlenen osteofit tipiktir.

**Anahtar kelimeler:** Manyetik rezonans görüntüleme, tuberküloz, spondilodiskit, Brusella

## GİRİŞ

Spondilodiskit intervertebral disk ve komşu vertebraların enfeksiyonudur. En sık lomber bölgede izlenir. Çocukta diskten başlar ve vertebralara yayılır. Erişkinde vertebral endplatodan başlar ve daha sonra diske yayılır. Paravertebral inflamasyon yumuşak doku varlığı ve spinal kanala uzanım önemlidir. Septik odaktan arteriyel yayılım, Batson perivertebral venöz pleksus yoluyla venöz hematogen yayılım, komşu infekte dokudan yayılım ve travma ya da

girişimlerde direk inokülasyon yoluyla yayılım olabilir<sup>1</sup>.

Etkenler piyojenik ya da non piyojenik olabilir. Piyojenik enfeksiyonlarda en sık etken staf aureus'dur. Non-piyojenik etkenler tuberküloz, brusella ve mantar enfeksiyonlarıdır. Klinik bulgular bel ağrısı, ateş, hareket kısıtlılığı ve nörolojik defisit olabilir. Laboratuvar tetkiklerinde sedim ve CRP yüksekliği ve lökositoz saptanabilir. Brusella aglutinasyon testlerinde pozitiflik izlenebilir<sup>1</sup>.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Alkan, Başkent Üniversitesi, Radyoloji Bölümü, Adana, Turkey. E-mail: yalinözlem@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 24.01.2015 Kabul tarihi/Accepted: 02.03.2015

## RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Spondilodiskitte erken tanı ve tedavi önemlidir. Tanıda radyolojik görüntüleme yöntemlerinden direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG) kullanılabilir. Direk grafi başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir ancak ilk 2-4 hafta normal olduğu için günümüzde birçok merkezde MRG ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Direk grafinin spesifite ve sensitivitesi oldukça düşük olup erken lezyonlar genellikle gözden kaçmaktadır. Direk grafide vertebral endplatelerde siliklik, destrüksiyon, disk aralığında daralma saptanabilir. Kronik evrede endplate skleroz ve ankiloz izlenebilir. BT direk grafiden daha duyarlıdır. Kemik destrüksiyonu ve kontrastlı görüntülerde inflamasyonun paravertebral ve epidural uzanımı değerlendirilebilir<sup>2</sup>.

### Spondilodiskit MRG bulguları

MRG spondilodiskit tanısında tercih edilen yöntemdir. MR'nin sensitivitesi %96, spesifitesi %93'tür<sup>3</sup>. Kemik iliği ve disk sinyali, komşu nöral yapılar ve paraspinal yumuşak doku tutulumunu çok iyi değerlendirir. MR görüntülemesinde T1,T2 ağırlıklı(A) sagittal ve aksiyel, yağ baskılamalı T2A

sagittal, kontrastlı yağ baskılamalı T1A aksiyel, sagittal ve koronal görüntüler alınabilir. Kontrastlı görüntülerin mutlaka yağ baskılamalı alınması ve rutin planlara koronal görüntülerin eklenmesi gerekir. Spondilodiskitlerde MRG bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

MRG' de en erken bulgu vertebra korpusundaki kemik iliği ödemedir. Kemik iliği ödemi T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens ve yağ baskılamalı T2A görüntülerde hiperintens olarak izlenir. Yağ baskılamalı sekanslarda, kemik iliğinin yüksek sinyali baskılandığı için ödeme bağlı sinyal artışı daha belirgin olarak izlenir(Resim 1a,b). Kemik iliği ödemi başlangıçta endplatoya komşu alanda izlenirken tablo ilerledikçe tüm vertebra korpusunu ilgilendirebilir.

**Tablo 1. Spondilodiskitte MR bulguları**

Vertebra korpusunda kemik iliği ödemeine bağlı T2 ve yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal
Disk aralığında T2 ve yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal
Kontrastlı görüntülerde vertebra ve disk aralığında kontrastlanma
Paravertebral ve epidural inflamasyon
Intramedüller abse



**Resim 1 a,b. Piyojenik spondilodiskit; torakal düzeyde birbirine komşu iki vertebrada ve intervertebral disk düzeyinde yağ baskılamalı T2A (a) görüntüde belirgin hiperintens ve kontrastlı yağ baskılamalı T1A(b) görüntüde izlenen kontrastlanma spondilodiskit ile uyumludur.**



MRG'de disk aralığında T2A ve yağ baskılı T2A görüntülerde yüksek sinyal ve intranukleer kleft kaybı izlenebilir. Kontrastlı görüntülerde vertebra ve disk aralığında kontrastlanma ve paravertebral ve epidural inflamasyon saptanabilir. Paravertebral ve epidural inflamasyon homojen parlaklaşma şeklinde izlenir. Periferik boyanma varsa abse varlığından sözedilebilir. Epidural apse vertebra ve dura arasındaki epidural aralıkta yerleşir. T1A hipointens ve T2A hiperintens sıvı sinyalinde koleksiyon izlenir.

Kontrastlı görüntülerde periferik kontrast tutulumu izlenir (Resim 2a,b). Genellikle diskite eşlik eden epidural abse anterior yerleşimlidir. Epidural abse mortalite ve morbitediye etkilediği için radyoloğun epidural apse konusunda dikkatli olması gerekir. Epidural abse saptandığında kord, dural kese ve köklere basısı tanımlanmalıdır. Bası etkisi belirginse acil cerrahi dekompresyon gerekebilir. Ayrıca diskite olgularında intramedüller abseler izlenebilir<sup>4</sup>.



**Resim 2a,b. Spondilodiskit ve eşlik eden epidural abse formasyonu; yağ baskılamalı T2A sagittal (a), kontrastlı yağ baskılamalı T1A sagittal (b) görüntülerde L1-2 düzeyinde spondilodiskit bulguları ve posterior longitudinal ligaman altında superiora uzanan periferik boyanan epidural apse formasyonu izlenmektedir.**

### Spondilodiskit- atipik MR bulguları

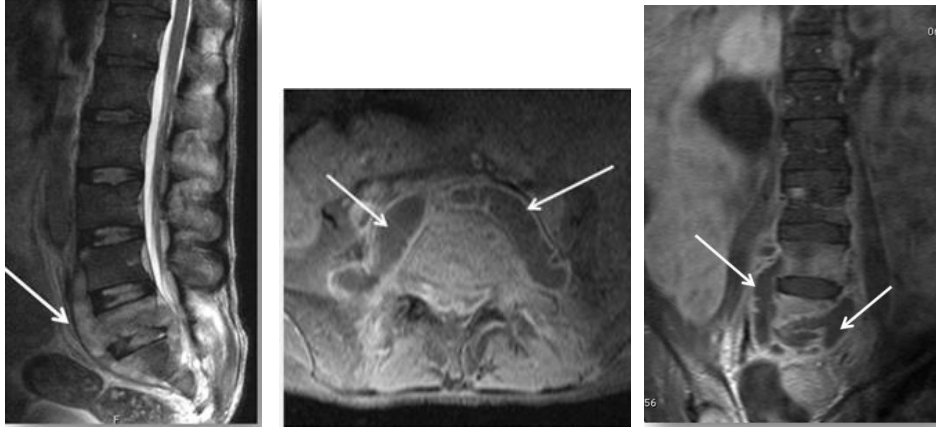
Sadece vertebra tutulumu, sadece disk tutulumu ya da disk tutulumu olmaksızın komşu 2 vertebra tutulumu olabilir. Spondilodiskit atipik bulgularla ortaya çıkarsa kemik tümörleri ve metastazla karışabilir. Olguların biopsi tanısına gitmeleri gerekebilir<sup>1</sup>.

### TUBERKÜLOZ SPONDİLODİSKİT

Vertebranın en sık nonpiyojenik infeksiyonudur. Torakal ve torakolomber bölgede sık izlenir.

Vertebra korpus anteroinferiorundan başlar. Başlangıçta disk aralığı korunur. Anterior ve posterior longitudinal ligaman altından subligamentöz ilerleyerek birden fazla vertebrayı tutabilir. Vertebra korpus anteriorunda çökme ve gibbus deformitesi oluşturabilir. Büyük boyutta- ince duvarlı paravertebral abse izlenebilir(Resim 3a-c).

Abse içinde kalsifikasyon izlenebilir. Paravertebral yayılım epidural yayılımdan daha fazladır. Vertebraların posterior elemanlarını etkileyebilir. Posterior eleman tutulumu bruselladan daha fazladır. Diskite eşlik eden meningeal kontrastlanmanın varlığı tuberkülozu destekler. Myelite neden olabilir<sup>5</sup>.



Resim 3 a-c. Tuberküloz Spondilodiskit; yağ baskılamalı T2A sagittal (a) ve aksiyel (b) görüntülerde multipl seviye tutulumu ve büyük boyutta paravertebral abse formasyonu izlenmektedir. Kontrastlı koronal (c) görüntüler paravertebral absenin uzanımını daha iyi göstermektedir.

### BRUSELLAR SPONDİLODİSKİT

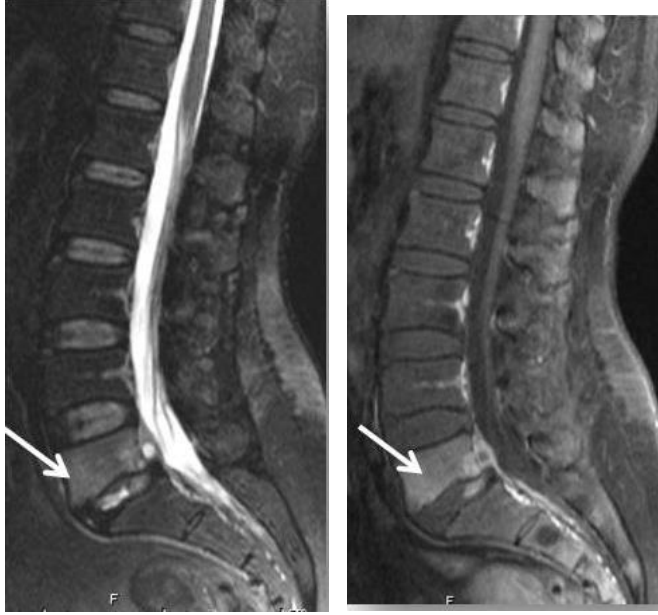
Brusellar spondilodiskitlerde tanı zordur. Klinik bulgular nonspesifiktir. Radyolojik bulgular bakteriyel, tuberküloz ve fungal spondilodiskitleri taklit eder<sup>6</sup>. Endemik bölgelerde daha sık karşımıza çıkar. Öyküde veteriner mesleği, hayvan besleme ve taze peynir tüketimi sorgulanmalıdır. Piyojenik ve tuberküloz spondilodiskite göre ateş yüksekliği daha belirgindir. Brusella aglutinasyon testlerinin pozitifliği tanı için önemlidir. En sık lomber ve lumbosakral bölgede izlenir. Anterior superior endplate'dan başlar. MRG bulguları tuberküloza benzemekle birlikte ona göre daha az şiddetlidir (Resim 4a,b). Genellikle tek seviye tutulumu olmakla birlikte multipl seviye tutulumu da olabilir.

Paravertebral ve epidural abse formasyonu nadiren izlenir<sup>6</sup>.

Posterior eleman tutulumu ve kemik destrüksiyonu daha azdır. Deformite gelişmez. Diskdeki iskemik değişikliklere bağlı disk anteriorunda vakum fenomeni olabilir. Vertebra anteriorunda osteofit 'papağan gagası' (parrot's beak) olarak tanımlanır<sup>1</sup>. Brusellar diskitlerde tanıda ve tedaviye yanıt değerlendirmede 18F- FDG pozitron emisyon tomografi (PET) MR' ye yardımcı tetkik olarak kullanılabilir. 18F- FDG PET ile spinal tutulumun yanı sıra lenfadenit, arterit ve organomegali gibi tanıya yardımcı ek bilgiler elde edilebilir. Ayrıca tedavi sonrası SUV max değerlerindeki düşmenin gösterilmesi tedaviye yanıt değerlendirmesinde önemlidir<sup>7</sup>. Tablo 2' de spondilodiskitlerin ayırt edici özellikleri gösterilmiştir<sup>8</sup>.

Tablo 2. Spondilodiskitlerin ayırt edici özellikleri

	Disk tutulumu	Multipl seviye	Lokalizasyon	Vertebra tutulumu	Posterior eleman	Paravertebral abse	Klinik seyir
Tuberküloz	Geç evrede şiddetli	yaygın	torakalomber	Şiddetli kollaps	tutumum	Sık, büyük boyutta, düzgün sınırlı	Subakut-kronik
Brusella	Geç ve orta derece	nadir	Lumbosakral	korunma	korunma	Nadir, küçük boyutta	Akut-subakut
Piyojenik	Erken ve orta derece	nadir	Lomber	Endplate destrüksiyonu	korunma	Kötü sınırlı, küçük boyutta	Akut-subakut



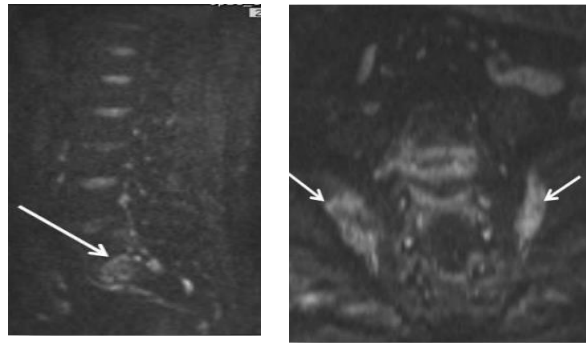
Resim 4 a,b. Brusellar spondilodiskit; yağ baskılamalı T2A sagittal görüntüde(a) L5-S1 düzeyinde diskte ve L5 vertebrada sinyal artışı, kontrastlı yağ baskılamalı T1A (b) sagittal görüntüde diskte ve vertebrada kontrastlanma ve L5 vertebra posteriorunda periferik boyanan küçük epidural apse formasyonu izlenmektedir.

### MANTAR SPONDİLODİSKİT

İmmün suprese hastalarda siktir. MRG görünümüleri piyojenik enfeksiyonlara benzer. Yavaş progresif seyirlidir. Kültürde üretmek zordur. Mantar enfeksiyonlarının görünümüleri spesifik değildir<sup>1</sup>.

Difüzyon MR, akut-kronik spondilodiskitlerin ayırımında ve spondilodiskitlerin Modic tip 1

endplate dejenerasyonundan ayırımında kullanılabilir. Modic tip 1 endplate dejenerasyonun konvansiyonel MR bulguları spondilodiskitle karışabilir. Difüzyon MR'de Modic tip 1 endplate dejenerasyonu hipointens izlenirken, spondilodiskit hiperintens olarak izlenebilir<sup>9</sup>. Brusellar spondilodiskitlerde akut evrede difüzyon MR'de hiperintensite, kronik evrede hipointensite izlenebilir<sup>10</sup>(Resim 5a,b).



Resim 5 a,b. Spondilodiskitte Difüzyon MRG: Lomber ve sakral bölgeye yönelik difüzyon MR(a,b) görüntülerde L5-S1 düzeyinde spondilodiskit ve her iki sakroiliak ekleminde izlenen abse formasyonunda difüzyon kısıtlaması izlenmektedir.

## POSTOPERATİF DİSKİT

Disk cerrahileri ve enstrümantasyon sonrası izlenir. Obezite, alkol, sigara, diyabet, malnutrisyon ve immunsupresyon postoperatif diskitle için risk rol oynar. Erken tanı ve tedavi morbite ve mortaliteyi azaltır<sup>11</sup>. Direk intraoperatif kontaminasyon ya da uzak yayılımla yayılım olabilir. En sık etken staf epidermidis ve staf aureus'dur. Cerrahi sonrası en sık 7-28 günde izlenir. Kan kültürü genellikle negatiftir. Postoperatif diskitle hem klinisyen hemde radyolog için zor bir tablodur. Postoperatif dönemde cerrahiye bağlı diskte sinyal artımı ve çizgisel kontrastlanma olabilir. MRG bulgularını klinik ve laboratuvar bulgularıyla desteklemek gerekir<sup>4</sup>.

## NE ZAMAN BİYOPSİ YAPALIM?

Klinik bulgular ve MRG ile spondilodiskitle düşünülüyorsa ne zaman biyopsi yapalım sorusu gündeme gelecektir. Brusella aglutinasyon testleri pozitif ve nörolojik defisit yoksa girişimsel işleme gerek yoktur. Bu olgularda brusella tedavisi başlanabilir. Tüberkülozun akciğer bulguları varsa tüberküloz tedavisi başlanabilir. Eğer kan kültürü ve brusella aglutinasyon testleri negatife diskovertebral aspirasyon ya da biyopsi yapılabilir. Örnek alınabilecek bir koleksiyon varsa ve pyojenik ya da tüberküloz spondilodiskitle düşünülüyorsa kolleksiyondan örnek alınabilir. Postoperatif diskitlelerde mutlaka örneklem alınması gerekir<sup>1,2</sup>.

## SPONDİLODISKİTTE TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRME

Klinik düzelme en önemli bulgudur. Ateş ve lökositöz düzelir. Sedim ve CRP düşer. Diskitin rutin takibinde radyolojik iyileşme geriden geldiği için MRG yanıtıcı olabilir. Spondilodiskitin MRG bulguları uzun süre sebat edebilir. Genellikle yumuşak doku bulguları klinikle koreledir ve daha erken dönemde kaybolur. İyileşme takibinde MRG' de vertebradaki ödemin çözülmesi (T1A düşük sinyal, T2A da parlak sinyal azalması), kemik iliğinde yağlı infiltrasyon (T1A ve T2A yüksek sinyal) ya da fibrozis (T1A ve T2A düşük sinyal) gelişimi izlenebilir. Paravertebral ve epidural inflamasyon geriler ve kaybolur. Diskteki kontrastlanmada azalma ve kaybolma izlenir. Disk aralığında daralma ve füzyon oluşabilir<sup>4</sup>.

## SONUÇ

Sonuç olarak klinik olarak diskitle düşünülüyorsa radyolojik görüntüleme yöntemlerinden MRG tercih edilmeli. Rutin MRG görüntülerine mutlaka yağ baskılamalı T2A sekanslar eklenmelidir. Kontrastlı T1A görüntülerin yağ baskılamalı alınması gerekir. Psoas absesinin uzanımını değerlendirmek için koronal kontrastlı görüntülerin sagittal ve aksiyel görüntülere eklenmesi gerekir. Diskitle bulgularını tanımlarken epidural abse varlığı ve bası etkisi tanımlanmalıdır. Birden fazla vertebra tutulumu, subligamentöz yayılım, nispeten diskin korunması, büyük apse formasyonları, meningeal boyanma varlığında tüberküloz spondilodiskitle akla gelmelidir. Endemik bölge, lumbal ve lumbosakral bölge tutulumu, daha az kemik destrüksiyonu ve abse formasyonu yok ya da küçük boyuttaysa ve diskte dejeneratif vakum fenomeni varsa brusellar spondilodiskitle akla gelmelidir. Postoperatif diskitlelerde MRG bulgularını klinik ve laboratuvar bulgularıyla değerlendirip örneklem yapılması gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Diehn FE. Imaging of spine infection. Radiol Clin North Am. 2012;50:777-98.
2. Sans N, Faruch M, Lapègue F, Ponsot A, Chiavassa H, Railhac JJ. Infections of the spinal column--spondylodiscitis. Diagn Interv Imaging. 2012;93:520-9.
3. Dziurzyńska-Bialek E, Kruk-Bachonko J, Guz W, Losicki M, Krupski W. Diagnostic difficulties resulting from morphological image variation in spondylodiscitis MR imaging. Pol J Radiol. 2012;77:25-34.
4. Lury, K, Smith, J.K, Castillo, M. Imaging of spinal infectious. Seminars in Roentgenology. 2006;41:363-79.
5. Engin G, Acunaş B, Acunaş G, Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. Radiographics. 2000;20:471-88.
6. Yang X, Zhang Q, Guo X. Value of magnetic resonance imaging in brucellar spondylodiscitis. Radiol Med. 2014;119:928-33.
7. Ioannou S, Chatziioannou S, Pneumaticos SG, Zormpala A, Sipsas NV. Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan contributes to the diagnosis and management of brucellar spondylodiscitis. BMC Infectious Diseases. 2013;13:73.
8. Turunc T, Demiroglu YZ, Uncu H, Colakoglu S, Arslan H. A comparative analysis of

- tuberculosis, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients. *J Infect.* 2007;55:158-63.
9. Oztekin O, Calli C, Kitis O, Adibelli ZH, Eren CS, Apaydin M et al. Reliability of diffusion weighted MR imaging in differentiating degenerative and infectious end plate changes. *Radiol Oncol.* 2010;44:97-102.
  10. Oztekin O, Calli C, Adibelli Z, Kitis O, Eren C, Altinok T. Brucellar spondylodiscitis: magnetic resonance imaging features with conventional sequences and diffusion-weighted imaging. *Radiol Med.* 2010;115:794-803.
  11. Gerometta A, Bittan F, Rodriguez Olaverri JC. Postoperative spondilodiscitis. *Int Orthop.* 2012;36:433-8.



## DERLEME/REVIEW

# Gebelikte Zika virus enfeksiyonları: salgınlar ve olgu yönetimi

## Zika virus infections in pregnancy: epidemics and case management

Fatih Şahiner<sup>1</sup>, Ali Korhan Sığ<sup>1</sup>, Ümit Savaşçı<sup>2</sup>, Kemal Tekin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü, Ankara, Türkiye.

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):143-151.*

### Abstract

Zika virus is an RNA virus belonging to the Flaviviridae family, and is primarily transmitted by Aedes mosquitoes. Only a small number of cases had been described until 2007 when the first major Zika virus outbreak occurred on Yap Island, Micronesia. Approximately 80% of people infected with Zika virus do not exhibit any symptoms. Symptomatic infections are generally moderate and characterized by acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, or conjunctivitis. The virus has recently attracted a broad interest due to the emerging cases of microcephaly that are possibly associated with mothers infected by the Zika virus during pregnancy, and the regional increases in the incidence of Guillain-Barre syndrome during the epidemic periods. Although the relationship between Zika virus infection and these abnormalities is not obviously understood yet, Zika virus testing is recommended for infants with microcephaly or intracranial calcifications whose mothers were potentially infected with the Zika virus during pregnancy. Every day, new reports are being published about the outbreaks associated with this virus; nevertheless, no new cases of this virus have been reported in Turkey. Despite this, we cannot currently exclude the possibility of the encounter with the virus because of the presence of Aedes mosquitoes, which are responsible for the spread of the virus, are prevalent in Turkey, and an increasing number of travel-related cases are being reported from different countries. In the light of the current knowledge on this virus, this review aims to discuss the course of Zika virus infections in detail, especially congenital infection, and presenting current information about the case management and preventive measures.

**Key words:** Zika virus, Pregnancy, epidemic, microcephaly

### Öz

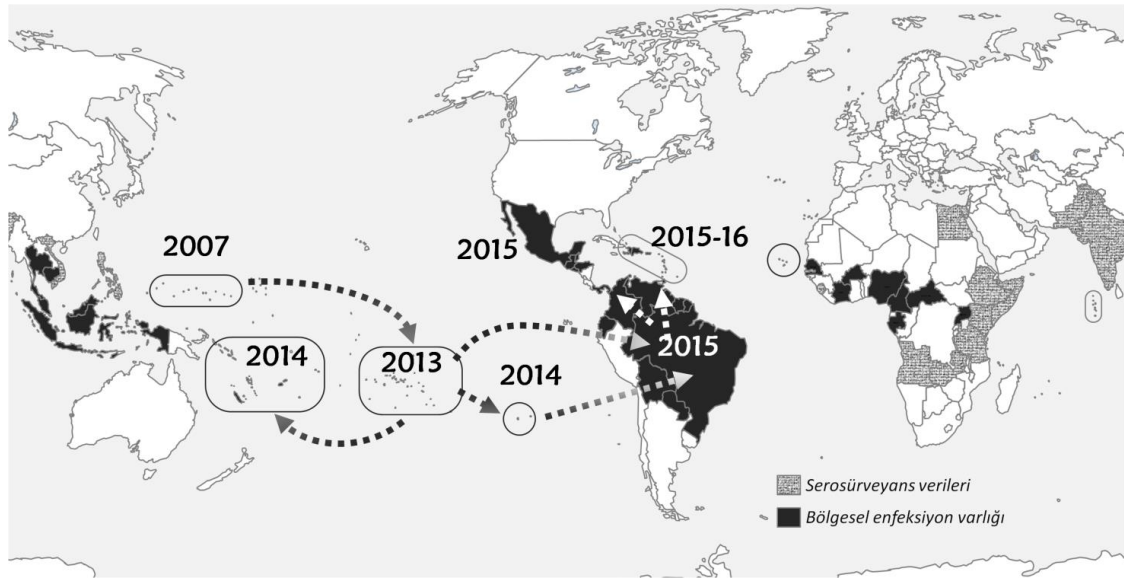
Zika virus başlıca Aedes cinsi sivrisinekler ile bulaşan ve Flaviviridae ailesinde yer alan bir RNA virüsüdür. Yap adasında (Mikronezya) 2007 yılında ortaya çıkan ilk major Zika virus salgınına kadar çok az sayıda enfeksiyon olgusu bildirilmiştir. Zika virus ile enfekte kişilerin %80'inde hastalık asemptomatiktir. Semptomatik enfeksiyon ise genellikle hafiftir ve akut başlangıçlı ateş, makülopapüler döküntü, artralji veya nonpürülan konjunktivit ile karakterizedir. Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar ile olası ilişkili mikrosefali olguları ve salgın dönemlerinde Guillain-Barre sendromu görülme sıklığındaki bölgesel artışlar nedeniyle Zika virus son zamanlarda geniş bir ilgi görmüştür. Zika virus ile bu hastalık ve anomaliler arasındaki ilişki henüz açık bir şekilde bilinmiyor olsa da, gebeliği sırasında potansiyel olarak Zika virus ile enfekte olan bir annenin bebeğinde mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonlar varsa, bebeğin Zika virus enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu virüsün neden olduğu salgınlar ile ilgili her geçen gün yeni raporlar yayımlanmakta iken, henüz Türkiye'den bildirilmiş bir vaka bulunmamaktadır. Ancak, virüsün yayılımından sorumlu sivrisineklerin (Aedes cinsi) Türkiye'de de bulunması ve farklı ülkelerde seyahatle ilişkili olgu bildirimlerinin son yıllarda artması nedenleriyle, bu virüs ile karşılaşma olasılığımızın bulunduğunu söyleyebiliriz. Bu derleme güncel bilgiler ışığında başta konjenital enfeksiyonlar olmak üzere Zika virus enfeksiyonlarının seyri ayrıntılı olarak ele almayı ve vaka yönetimi ve koruyucu önlemlerle ilgili güncel bilgileri sunmayı amaçlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Zika virus, gebelik, salgın, mikrosefali

## GİRİŞ

Uganda'da sarı humma sürveys çalışması yapan araştırmacılar tarafından 1947 yılında tanımlanan Zika virus, yakın zamana kadar Afrika ve Asya'daki tropikal bölgelere sınırlı bir enfeksiyon etkeni olarak biliniyordu<sup>1-3</sup>. Mikronezya'nın Yap Adası'nda 2007 yılında ortaya çıkan ilk büyük salgına kadar, Zika virusun etken olduğu çok az sayıda olgu bildirilmiştir<sup>4</sup>. İlk salgından yaklaşık 6 yıl sonra (2013 yılı Ekim ayında), Fransız Polinezyası'nda ikinci büyük Zika virus salgını ortaya çıkmış ve bu salgında yaklaşık 29.000 kişi (~toplam nüfusun %10'u) muhtemel Zika virus enfeksiyonu nedeniyle tıbbi tedavi ve bakım almıştır<sup>5</sup>. Pasifikteki adalar boyunca yayılmaya devam eden virüs 2014 yılı içinde Cook Adaları, Yeni Kaledonya ve Paskalya Adası'nı da kapsayacak şekilde yeni bölgelere ulaşmıştır<sup>4</sup>.

Zika virus enfeksiyonu, 2015 yılı Mayıs ve Kasım aylarında Güney ve Orta Amerika'da ortaya çıkan salgınlar ile kıtasal ve küresel bir sağlık problemi haline gelmiştir (Şekil-1)<sup>6</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) en son 5 Şubat 2016 tarihinde güncellediği resmi internet sayfalarındaki bilgilere göre, Zika virus salgını çoğunluğu Güney ve Orta Amerika'da olmak üzere 30'dan fazla farklı ülke veya bölgede aktif olarak devam etmektedir<sup>7-9</sup>. Son olarak, DSÖ 2016 yılı Şubat ayında Zika virus salgınlarının uluslararası önem kazanan acil bir halk sağlığı durumu olduğunu duyurmuştur<sup>9</sup>.



Şekil 1. Zika virus'un küresel yayılımı<sup>7-10</sup>

## ENFEKSİYON ETKENİ

Flaviviridae ailesi içinde sınıflandırılan Zika virus, ikozahedral kapsitli, zarflı bir RNA virüsü olup, ismini sarı humma sürveysi sırasında tesadüfen keşfedildiği ilk yer olan Uganda'daki bir ormandan almıştır<sup>1,3,11</sup>. Zika virus, Dengue virus ve Chikungunya virus gibi diğer flaviviruslar ile bazı benzer özelliklere sahiptir. Örneğin, serolojik tanı testleri bu üç virus arasında çapraz reaktivite gösterebilmekte ve bu durum tanısal güçlükler neden olmaktadır<sup>5,6</sup>. Zika virusu bulaştırabilen

sivrisinekler ayrıca Dengue virus ve Chikungunya virus yayılmasından da sorumludurlar. Bunun dışında her ne kadar Dengue virus ve Chikungunya virus daha ağır hastalık tabloları oluşturabiliyorlarsa da, bu virüslerin neden oldukları hastalık tabloları Zika virus enfeksiyonları ile benzer özellikler göstermektedir<sup>3,5</sup>.

## ENFEKSİYON TABLolarI

Zika virus enfeksiyonlarının önemli bir bölümü subklinik seyirlidir, ancak bazı hastalarda diğer

arboviral enfeksiyonlara benzer klinik semptomlar görülebilir<sup>3</sup>. Zika virus hastalığı için kuluçka süresi (maruz kalma ile semptomların görülmesi arasındaki zaman) bilinmemektedir, bununla beraber semptomlar genellikle enfekte sivrisinek tarafından ısırıldıktan 3 ile 12 gün sonra başlar<sup>5</sup>. Enfeksiyonun spesifik bir tedavisi yoktur ve akut semptomlar tipik olarak 4-7 gün içinde düzelir<sup>12</sup>.

Semptomatik hastalık Zika virus enfeksiyonu geçiren kişilerin yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar<sup>13</sup>. Hastalık semptomları genellikle hafiftir ve akut başlangıçlı hafif ateş, makülopapüler döküntü, artralji ve

nonpürülan konjunktivit ile karakterizedir<sup>5,13</sup>. Diğer yaygın belirtiler ekstremitelerde ödem, retroorbital ağrı, baş dönmesi, miyalji ve baş ağrısıdır<sup>5,12</sup>. 2015 yılına kadar Zika virus enfeksiyonuna atfedilen bir ölüm rapor edilmemiştir<sup>3,4</sup>. Brezilya Sağlık Bakanlığı tarafından 2015 yılında mikrosefalili bir yenidoğanın ölümü de dahil olmak üzere üç ölüm Zika virus enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş, ancak CDC flavivirusların mikrosefaliye neden olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmadığını bildirmiştir<sup>10</sup>. Bu ilişkileri tanımlamak için yapılan çalışmalar devam etmektedir<sup>8</sup>.

**Tablo 1. Semptomatik Zika virus enfeksiyonlarında görülen belirtiler<sup>5,8,12</sup>.**

Düşük dereceli ateş (37,8-38,5°C arasında)
Özellikle el ve ayakların küçük eklemlerinde olmak üzere, artralji ve eklem ödemi
Miyalji
Baş ağrısı, retrooküler ağrı
Nonpürülan konjunktivit (hiperemik gözler)
Deride makülopapüler döküntü (genellikle yüzden aşağıya doğru ilerleyerek bacaklara yayılır ve sıklıkla kaşıntılıdır)
Enfeksiyon sonrası asteni (kuvvetsizlik) sık görülen bir belirtidir
Daha nadir görülen belirtiler; sindirim sorunları (karın ağrısı, ishal, kabızlık), mukoza ülserasyonları (aft) ve kaşıntıdır.

### Guillain-Barre sendromu

Guillain-Barre sendromu (GBS) nadir görülen, kişinin bağışıklık sisteminin sinir hücrelerine zarar vermesi ile oluşan bir otoimmün bir hastalıktır ve bazen kas zayıflığı veya paralizye neden olabilir<sup>14</sup>. Bu belirtiler birkaç hafta veya birkaç ay sürebilmektedir. Çoğu kişi GBS'den tam olarak kurtulurken, bazı insanlarda kalıcı hasar meydana gelebilir ve nadir olgularda ölüm görülebilir. Fransız Polinezyası'ndaki Zika virus salgınından sonra, bölgede otoimmün ve nörolojik hastalıklarda 20 kata varan artış gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>15</sup>. Bu salgında, yaklaşık 268.000 kişiden oluşan bir popülasyonda, toplam 74 hastada otoimmün ve nörolojik hastalık tespit edilmiş ve 74 hastanın 42'sinde GBS varlığı tanımlanmıştır<sup>5</sup>. Bahsedilen çalışmada, Zika virus enfeksiyonu ve GBS sıklığındaki artış arasında eş zamanlı olmaları dışında kanıtlanmış herhangi bir bağ bulunamamıştır. Bu durumun ortaya çıkmasında Dengue virus serotip 1 ve 3'ün eşzamanlı dolaşımının da rol oynayabileceği belirtilmiştir<sup>5,12</sup>.

Zika virus enfeksiyonlarının seyrine ve etkilerine dair mevcut bilgilerin GBS ve Zika virus enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek düzeyde olmaması ve olası ilişkinin toplum sağlığı için önemli bir risk oluşturması, araştırmacıların konuya ilgisini

arttırmıştır. CDC Zika virus enfeksiyonu ve GBS arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için Brezilya'da 2016 yılının Ocak ayı sonlarında başlayacak şekilde bir çalışma planlanmıştır<sup>8</sup>.

### Mikrosefali

Konjenital mikrosefali hamilelik sırasında oluşan genetik koşullar (kromozomal anormallikleri gibi) veya annenin alkol, civa ya da radyasyon gibi etkenlere maruziyeti ile oluşabilmektedir<sup>16</sup>. Mikrosefali ile ilişkili olduğu bilinen enfeksiyon etkenleri sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus (HSV), rubella virus, lenfositik koriyomenenjit virusu (LCMV), Treponema pallidum ve Toksoplazma gondii'dir. Bu nedenlere bağlı ciddi mikrosefalisi olan bebeklerde mental retardasyon, işitme kaybı, görme kaybı ve kasılma nöbetleri gibi bir dizi nörolojik sekel rapor edilmiştir<sup>8,17</sup>. Bu sorunlar, genellikle ömür boyu sürerken, hafiften şiddetliye kadar değişen aralıkta olabilir veya bazı durumlarda hayatı tehdit edici boyutta olabilir<sup>8</sup>. Konjenital Zika virus enfeksiyonu olan bebeklerde ise prognoz bilinmemektedir.

Zika virus enfeksiyonları Brezilya'da mikrosefalili birkaç bebekte teyit edilmiştir<sup>17,18</sup>. Brezilya'da Zika virus salgınının devam ettiği dönemde, mikrosefali insidansında 20 katlık belirgin bir artış gözlenmiş ve



bu yeni durum büyük endişelere yol açmıştır<sup>2</sup>. Bazı kamu sağlığı yetkilileri bu artışa gebelikteki Zika virus enfeksiyonlarının neden olduğu iddia etmiştir. Zika virus enfeksiyonunun mikrosefaliye sebep olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir<sup>2</sup>. Konjenital mikrosefalinin başlangıç (baseline) prevalansını belirlemek, eksik bildirim ve mikrosefaliyi tanımlamak için kullanılan klinik kriterlerin tutarsızlığı nedeniyle zordur. Brezilya'da konjenital mikrosefali için popülasyon tabanlı tahminler farklılık gösterse de, şu anda rapor edilen mikrosefali bebelerin sayısı beklenenden daha fazladır<sup>2,8</sup>. Bu nedenle, gebeliği sırasında potansiyel olarak Zika virus ile enfekte olduğu düşünülen bir annenin bebeği, mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonlar ile doğduğunda Zika virus enfeksiyonu açısından test edilmelidir<sup>13</sup>.

2015 yılında Brezilya'da Zika virus salgını sırasında doğmuş mikrosefali 35 bebeğin ele alındığı bir çalışmanın sonuçlarına göre bu bebeklerde saptanan beyin anormallikleri şu şekildedir; intrakraniyal kalsifikasyonlar, ventrikülomegali ve nöronal migrasyon bozuklukları (lizensefali ve pakigiri). Diğer anomaliler konjenital kontraktürler ve ayak deformitesini (clubfoot) içerir<sup>16,17</sup>. Önemli bir nokta, ne bu bebeklerde, ne de annelerinde laboratuvar onaylı Zika virus enfeksiyonu tespit edilmemiştir. Ancak, annelerin çoğunda (~%75) Zika virus enfeksiyonu ile uyumlu semptomlar bildirilmiştir. Olası Zika virus enfeksiyonu olan bazı bebeklerde ise anormal göz bulguları bildirilmiştir<sup>18</sup>.

## BULAŞMA

Zika virus öncelikli olarak Aedes cinsi enfekte sivrisineklerin ısırması ile bulaşır<sup>13</sup>. Virüs ile enfekte olan ve viremik dönemde bulunan kişiden beslenen sivrisinekler enfekte olurlar ve enfekte sivrisineklerin sokması yoluyla virüs diğer insanlara yayılır. Ayrıca hamilelik sırasında ya da doğuma yakın günlerde hamile anneden bebeğine de bulaşabilir<sup>19,20</sup>. Bununla beraber, gebelik sırasında ya da doğum sırasında anneden bebeğe Zika virus bulaşının ne sıklıkta olduğuna dair henüz yeterli bir veri bulunmamaktadır. Anne sütünde Zika virus RNA'sının varlığı tespit edilmiş olmasına rağmen<sup>20</sup>, emzirme yoluyla Zika virus bulaşması bugüne kadar belgelenememiştir. Enfekte kan ya da cinsel temas yoluyla bulaş da muhtemel olup; bugüne kadar kan transfüzyonu yoluyla virüsün olası bulaşına dair ve cinsel temas yoluyla virüsün olası yayılımına dair sadece birer olgu rapor edilmiştir<sup>21,22</sup>.

## TANI YÖNTEMLERİ VE İZLEM ALGORİTMALARI

Sağlık personeli, Zika virus enfeksiyonu için pozitif ya da şüpheli bir test bulgusu olan bebekleri resmi sağlık departmanlarına bildirmeli ve bebeği olası uzun dönem sekelleri için değerlendirmelidir<sup>13</sup>. Zika virus enfeksiyonu birçok ülkede bildirimi zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır<sup>12</sup>.

**Mikrosefali tanımı:** Standart büyüme çizelgelerine (örneğin, Fenton, Olsen, CDC veya DSO'nün büyüme eğrileri) dayalı olarak doğumda oksipitofrontal çevresinin; cinsiyet, yaş ve gebelik yaşı için üçüncü persentilden daha az olması<sup>23</sup>.

**Yenidoğanda Zika virus enfeksiyonu tanısı:** 1) Herhangi bir yenidoğan numunesinde veya amniyon sıvısı ve plasentanın test edilmesi sırasında Zika virus RNA'sı veya antijeninin tespit edilmesi. 2) İnfantın serum veya beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde Zika virus IgM antikorlarının saptanması ve bu pozitifliğin nötralize edici antikorların varlığı ile konfirme edilmesi (nötralize edici antikorlar Zika virus için Dengue virus'a göre  $\geq 4$  kat daha yüksek olmalıdır, eğer Zika virus için doğrulayıcı nötralize edici antikorların titresi Dengue virus'a göre  $< 4$  kat ise test şüpheli veya belirsiz olarak tanımlanır)<sup>13</sup>.

**Annede Zika virus enfeksiyonu tanısı:** Gebeliği sırasında Zika virus vakalarının rapor edildiği bir ülkeye seyahat ettikten sonra 2 hafta içinde ateş, döküntü, eklem ağrısı, ya da kırmızı göz gibi Zika virus ile uyumlu klinik belirtilerden iki veya daha fazlası rapor edilen bir anne Zika virus enfeksiyonu için test edilmelidir<sup>11,13</sup>.

Zika virus enfeksiyonu tanısında test seçimi:

1. Semptomların başlangıcından itibaren 7 günden daha az bir süre içinde toplanan serum örnekleri varsa real-time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile Zika virus varlığı araştırılır. Test sonucu pozitif ise virüs varlığı doğrulanmış olur. Test sonucu negatif ise ve semptomların başlamasından itibaren dört gün veya daha uzun bir süre geçmiş ise serolojik testler yapılmalıdır. İlk olarak moleküler testlerin tercih edilmesinin sebebi serolojik testlerde yaygın olarak çapraz reaktivite görülmesidir.
2. Semptomların başlamasından itibaren dört gün veya daha uzun bir süre geçmiş ise serolojik testler ile Zika virus IgM varlığı araştırılır: Test sonucu pozitif ise muhtemel Zika virus enfeksiyonu var demektir (Dengue virus-Zika

virus sirkülasyonunun görüldüğü bölgelerde çapraz pozitiflik yaygın olarak görülebileceği için, pozitif IgM testi Zika virus ve Dengue virus için spesifik antikorların kullanıldığı PRNT testi ile doğrulanmalıdır. Benzer şekilde o coğrafik bölgede ya da seyahat bölgesinde bulunabilen diğer herhangi bir flavivirus da test edilmelidir)<sup>11</sup>.

### Zika virus testleri için önerilen algoritmalar

Aşağıdaki algoritmalar anne ve yenidoğanların belirli özelliklere, risklere veya bulgu ve semptomlara sahip olma durumlarına göre oluşturulmuş ve test edilecek kişiler başlıca 4 ana grup altında tanımlanmıştır.

**GRUP-1:** Anneleri hamilelik sırasında potansiyel olarak Zika virus ile enfekte olmuş ve prenatal dönemde veya doğumda mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyon tespit edilen bebekler için öneriler<sup>13</sup>.

Gebeliği sırasında Zika virus bulaşmasının devam ettiği bir alana seyahat eden ya da böyle bir yerde ikamet eden anneden doğan veya Zika virus enfeksiyonu için pozitif veya kesin test sonuçları olan annelerden doğan; ve aynı zamanda prenatal dönemde veya doğum sırasında saptanmış mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonu olan infantlar için aşağıdaki testler tavsiye edilmektedir [GRUP-1 öneriler].

1. Zika virus RT-PCR testi ve Zika virus ve Dengue virus için serolojik testler (IgM ve nötralizan antikorları için) yapılmalıdır. Başlangıç testleri, bebeklerin göbek kordonundan toplanan veya (eğer varsa) doğum sonrası ilk iki gün içinde doğrudan infantlardan alınan serum ve plazma örneklerinde çalışılmalıdır.
2. Eğer diğer çalışmalar için alınmış BOS örnekleri varsa, Zika virus RNA, Zika virus ve Dengue virus IgM ve nötralizan antikorları için test edilebilir; ancak, sadece Zika virus testi için BOS örneği toplanmamalıdır.
3. Plasenta ve göbek kordonunun Zika virus immünohistokimyasal boyama yöntemiyle histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve fikse edilmiş ve dondurulmuş dokularda Zika virus RT-PCR yapılması da dikkate alınmalıdır.
4. Anne gebelik sırasında test edilmemiş ise annenin serumunda da Zika virus ve Dengue virus IgM ve nötralizan antikorları araştırılmalıdır.

Test sonuçlarına göre; mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonları olan, fakat Zika virus için tüm testleri negatif olan infantlarda sağlık hizmeti sunucuları tarafından diğer etyolojik nedenlerin (genetik veya teratojenik) değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir. Mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonları olan ve Zika virus için pozitif veya şüpheli test sonucu olan infantlar ise rapor edilmeli ve uzun dönem sekeller açısından takip edilmelidir. Buna ek olarak, test sonucu pozitif infantlar için ileri klinik değerlendirmeler ve laboratuvar testleri de tavsiye edilmektedir. Mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyon gözlenen bebekler için ek değerlendirmeler:

1. Bir klinik genetik uzmanı veya dismorfolojist ile konsülte edilmelidir.
2. Uygun görüntüleme yönteminin (örneğin, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalogram) seçimi ve ek değerlendirmeleri belirlemek için bir pediatrik nörologdan görüş alınmalıdır.
3. Sifiliz, toksoplazma, rubella, CMV enfeksiyonu, LCMV enfeksiyonu, ve HSV enfeksiyonları gibi diğer konjenital enfeksiyonların ayırıcı tanısı için gerekli testler yapılmalı ve pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş alınması düşünülmelidir.
4. Tam kan analizleri, trombosit sayımı ve alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve bilirubin değerleri de dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon ve enzim testleri yapılmalıdır.
5. Klinik muayene ve görüntüleme çalışmaları ile belirlenen ve genetik ve diğer teratojenik nedenlere dayanan ek konjenital anomaliler göz önünde bulundurulmalı ve değerlendirilmelidir.

**GRUP-2:** Olası konjenital Zika virus enfeksiyonu olan tüm bebekler için tavsiye edilen klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri<sup>13</sup>.

1. Oksipitofrontal çevre, boy ve ağırlık dikkatlice ölçülmeli ve gebelik yaşının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere kapsamlı fizik muayene yapılmalıdır.
2. Nörolojik anormallikler, dismorfik özellikler, splenomegali, hepatomegali ve döküntü veya diğer cilt lezyonlarının varlığı değerlendirilmeli ve dokümanite edilmelidir.
3. Kraniyal ultrasonografi önerilir, ancak üçüncü trimesterde yapılan prenatal ultrasonografide beyin gelişimi ile ilgili hiçbir anormallik

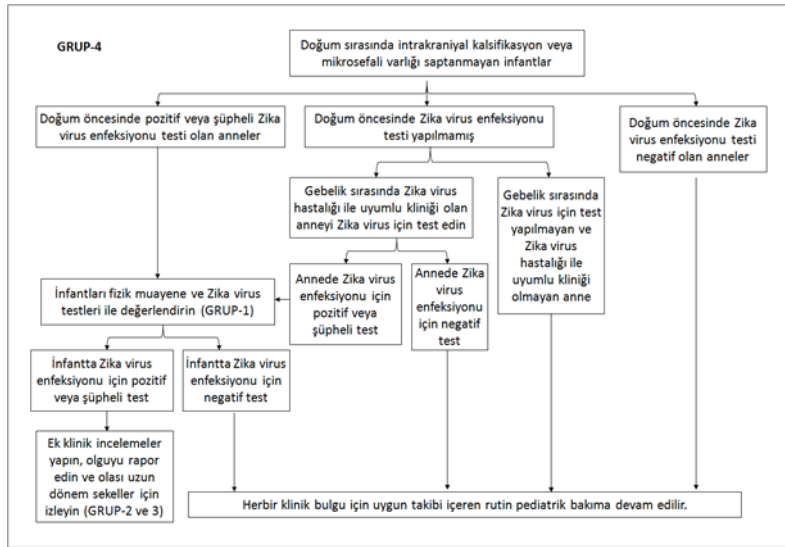
- bulunmadığı biliniyorsa kraniyal ultrasonografi yapılmasına gerek yoktur.
- Hastaneden taburcu olmadan önce ya da doğumdan sonraki 1 ay içerisinde; uyarılmış otoakustik emisyon testi veya işitsel beyin sapı cevabı testi ile işitme fonksiyonu değerlendirilmelidir. Anormal ilk işitme taraması olan infantlar daha ileri değerlendirmeler için bir odyoloğa sevk edilmelidir.
  - Hastaneden taburcu olmadan önce ya da doğumdan sonraki 1 ay içerisinde; retina incelenmesi de dahil olmak üzere oftalmolojik değerlendirme yapılmalı, ilk göz değerlendirmelerinde anormallik saptanan infantlar daha ileri değerlendirmeler için bir pediatrik göz uzmanına sevk edilmelidir.
  - Bebeğin klinik tablosuna özgü diğer değerlendirmeler yapılmalıdır.

**GRUP-3:** Olası konjenital Zika virus enfeksiyonu olan bebekler için önerilen uzun süreli izlem<sup>13</sup>.

- Olgu resmi sağlık departmanlarına rapor edilmeli ve Zika virus enfeksiyonları ile ilgili

- verilerin sürekli ve hızlı biçimde güncellendiği dikkate alınarak ulusal ve uluslararası resmi sağlık kuruluşları tarafından yayımlanan ek rehberler takip edilmelidir.
- CMV gibi diğer enfeksiyonlarda tanımlandığı gibi gecikmiş işitme kaybı olasılığı dikkate alınmalı ve ilk işitme testi sonuçları normal olsa bile, bebek 6 aylık olduğunda işitme testi tekrar edilmelidir. Ek olarak yenidoğan işitme taraması sırasında tespit edilen işitme anormallikleri varsa takip edilmelidir.
- Yaşamın ilk yılı boyunca oksipitofrontal çevre ve gelişim özellikleri tıbbi uzmanlar (örneğin, çocuk nörolojisi, gelişimsel ve davranışsal pediatri, fiziksel ve konuşma terapisi) ile uygun istişareler yaparak dikkatle değerlendirilmelidir.

**GRUP-4:** Gebeliği sırasında Zika virus bulaşmasının devam ettiği bir alana seyahat eden ya da böyle bir yerde ikamet eden anneden doğan, fakat mikrosefalisi veya intrakraniyal kalsifikasyonları olmayan bebekler için öneriler (Şekil-2)<sup>13</sup>.



Şekil-2. GRUP-4 bebeklerin izlemi için önerilen algoritma

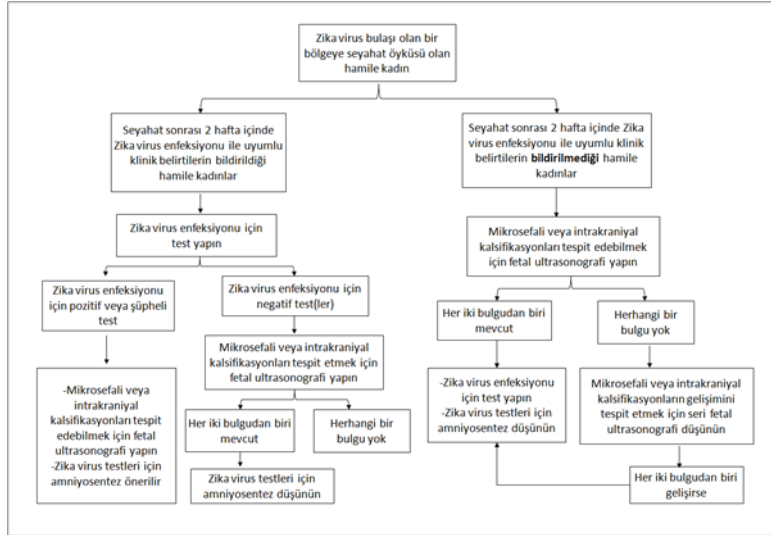
## RİSKLER VE KORUYUCU ÖNLEMLER

Zika virusun bulunduğu bir yerde yaşayan veya bu bölgeye seyahat eden ve henüz Zika virus ile enfekte olmamış olan herkes (hamile kadınlar da dahil olmak üzere) enfeksiyon için risk altındadır. CDC Zika

virus salgını sırasında Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık hizmeti sunucuları için gebe kadınların bakımına yönelik geçici kurallar geliştirmiştir<sup>13,24</sup>. Bu rehberler ve yönergeler Zika virus bulaşı için riskli bir bölgeye seyahat düşünen gebe kadınlar için öneriler içerdiği gibi, riskli bölgelerden dönen yolcuların belirli testlerle

taranması ve yönetimi için tanımlanan algoritmaları da kapsamaktadır (Şekil-3)<sup>24</sup>. Serum veya amniyon sıvısında Zika virus enfeksiyonuna dair laboratuvar kanıtlar bulunan gebe bir kadında, her 3-4 haftada bir yapılan seri ultrasonografik incelemelerle fetal anatomi ve büyümenin takibi düşünülmelidir. Ayrıca bu hastaların gebelik yönetimi uzmanlığı olan

maternal-fetal tıp veya enfeksiyon hastalıkları uzmanına sevk edilmeleri tavsiye edilir<sup>24</sup>. Mevcut kanıtlara dayanarak, bebekleri emzirmenin faydaları Zika virus enfeksiyonu ile ilgili herhangi bir teorik riskten daha ağır basmakta olduğu için, anne lokal Zika virus bulaşının görüldüğü yerlerde yaşıyor olsa bile emzirme için teşvik edilmelidir<sup>13,20,25</sup>.



Şekil 3. Zika virus bulaşı olan bir bölgeye seyahat öyküsü olan hamile kadınlar için olgu yönetimi algoritması<sup>24</sup>.

Gebe kadınlarda görülen doğum defektleri ve Zika virus enfeksiyonu arasındaki bağlantıya dair bilgiler gelişmektedir, ancak daha fazlası bilinene kadar CDC aşağıdaki gruplar için özel önlemler tavsiye etmektedir. Hamile kadınların (herhangi bir trimesterde) Zika virus bulaşının devam ettiği ülkelere seyahatlerini ertelemeyi düşünmeleri önerilmektedir. Bu alanlardan birine seyahat gerekiyorsa, öncelikle doktorlarıyla konuşmaları ve kesinlikle gezi sırasında sivrisinek sokmasını önlemek için belirlenmiş olan adımları izlemeleri tavsiye edilmektedir<sup>24</sup>. Hamile kalma planları olan kadınlar da seyahate çıkmadan önce, Zika virus bulaşma riski konusunda doktorlarından gerekli bilgileri almaları konusunda uyarılmıştır<sup>8</sup>.

Bir kadına gebeliği sırasında Zika virus bulaşmış olması durumunun bebek için risk oluşturup oluşturmadığı henüz tam olarak bilinmemekle beraber, Zika virus enfeksiyonunun annenin gelecekteki gebelikleri için doğum kusurları oluşması açısından bir risk teşkil etmediği düşünülmektedir<sup>8</sup>. Zika virus genellikle hasta bir kişinin kanında birkaç günden bir haftaya kadar bir süre için kahr ve virus

kandan temizlendikten sonra gebe kalındığında bebekte viral enfeksiyon oluşmadığı bildirilmektedir<sup>5</sup>.

Zika virus enfeksiyonlarını önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilir hiçbir aşı veya ilaç bulunmamaktadır<sup>4,13</sup>. Bu nedenle, vektör yoğunluğunun azaltılmasına yönelik önlemler ve kontrol uygulamaları, Zika virus enfeksiyonlarından korunmada esastır. Virüsün girişi belgelendikten sonra, enfeksiyon epidemiyolojisindeki ve vektörlerin yayılımındaki değişiklikleri izlemek için aktif sürveyansa devam edilmelidir. Gereken müdahalelerin zamanında yapılabilmesi ve salgının kontrolü için kararların zamanında alınmasını sağlamak amacıyla gözetim sistemi tarafından tespit edilen her değişiklik derhal ulusal yetkililere bildirilmelidir<sup>4</sup>.

CDC tarafından Zika virus ya da sivrisinekler tarafından yayılan diğer virüslerin bulunduğu ülkelere seyahat ederken aşağıdaki adımların izlenmesi önerilmiştir<sup>4,8,13,24</sup>:

1. Böcek kovucular kullanılmalıdır.
2. Böcek kovucular talimatlara uygun şekilde kullanıldığında hamile ve emziren kadınlar da dahil olmak üzere herkes için güvenlidir.
3. Çoğu böcek kovucu çocuklarda kullanılabilir, ancak üç yaşın altındaki çocuklarda limon okaliptüs yağı içeren ürünler kullanılmamalıdır.
4. DEET, pikaridin, IR3535, limon okaliptüs yağı ve paramenthanediol ürünler içeren bazı kovucular uzun süreli koruma sağlar.
5. Eğer güneş kremi ve böcek kovucuyu beraber kullanılacak ise, ilk önce güneş kremi uygulanmalı ve daha sonra böcek kovucu kullanılmalıdır.
6. Giysilerin altında kalan cilt üzerine böcek kovucu sprey sıkılmamalıdır.
7. Giysiler permetrin ile muamele edilmeli veya permetrin ile muamele edilen giysiler satın alınmalıdır.
8. Permetrin ile muamele edilmiş elbiseler birden fazla yıkamadan sonra da koruyucu kalabilir, korumanın ne kadar süreceğini öğrenmek için ürün bilgileri incelenmelidir.
9. Hava koşulları müsait olduğunda, uzun kollu gömlek ve uzun pantolon giyilmelidir.
10. Sivrisinekleri dışarıda tutmak için klima kullanılmalı ya da kapı-pencerelere sineklik takılmalı ve bir sivrisinek koruyucu cibinlik altında uyunmalıdır.
11. Çiçek saksıları veya kova gibi taşıyıcı kaplarda bulunan durağan suyun boşaltılması ev ya da otel odasında iç ve dış sivrisinek sayısını azaltmaya yardımcı olur.
12. Başkalarını korumak ve enfeksiyonun yayılımını azaltmak adına, hastalığın ilk haftasında yukarıda belirtilen sivrisinek sokmasından korunma önlemleri uygulanmalıdır.

## TEDAVİ

Zika virus enfeksiyonları için kullanılabilir spesifik bir antiviral tedavi veya aşı bulunmamaktadır, bu nedenle sıtma, Dengue virus enfeksiyonu ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi daha ağır koşullar dışlandıktan sonra semptomatik tedavi önerilmektedir<sup>4,13</sup>. Tedavi genellikle destekleyici niteliktedir ve istirahat, analjezikler ve antipiretiklerin kullanımını ve sıvı takviyesini içerebilir. Yüksek ateş asetaminofen ile tedavi edilmelidir. Genellikle aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımına gebelikte izin verilmesine rağmen, Dengue virus enfeksiyonu dışlanana kadar kanama

riski olasılığını azaltmak için bu ilaçların kullanımından özellikle kaçınılmalıdır<sup>24</sup>.

Konjenital Zika virus enfeksiyonunun tedavisi destekleyicidir ve bebeğin özel ihtiyaçları için özel tıbbi ve nörogelişimsel sorunları ele almalıdır; enfekte çocuklar büyürken bu çocuklar için ne gibi hizmetlerin etkili olacağını daha iyi anlamak için araştırmalar halen devam etmektedir<sup>13</sup>.

## SONUÇ

Uluslararası sağlık organizasyonları-kuruluşları mevcut bilgilere dayanarak, hamileler ve hamile kalmayı planlayan kadınlar için seyahat kısıtlaması ve sivrisinek ısırıklarından korunma gibi tedbirleri içeren özel önlemler ve sağlık hizmeti sunucuları için şüpheli durumlarda hastaların dikkatle takibini önermektedir. Zika virus bulaşının devam ettiği alanları belirlemek zordur ve zaman içinde bu bölgelerin değişime uğrama olasılığı dolayısıyla, yeni bilgiler mevcut olduğunda CDC, ECDC ve DSÖ gibi uluslararası kuruluşların seyahat bildirimleri güncellenmektedir. Bu nedenle, seyahat planları yapılırken güncel verilerin sunulduğu dokümanlar ve ilgili internet sayfaları takip edilmelidir. Zika virus salgınları sağlık sisteminin tüm düzeylerinde ilave yüklerle neden olabileceği için, hastaların triaj ve rehabilitasyonunu düzenleyen kurumsal protokollerini geliştirmek ve uygulamak gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509-20.
2. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas - yet another Arbovirus threat. *N Engl J Med* 2016;374:601-4.
3. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, Rutvisuttinunt W, Klungthong C, Chinnawirotpisan P et al. Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012-2014. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93:380-3.
4. Epidemiological Alert Zika virus infection, 7 May 2015 [Internet]. Washington, D.C., USA: The Pan American Health Organization (PAHO), Regional Office for the Americas of the World Health Organization. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=30078+&Itemid=999999&#8250](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=30078+&Itemid=999999&#8250); [erişim 05 Şubat 2016].
5. Ios S, Mallet HP, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44:302-7.

6. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas - region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:55-8.
7. Countries with local Zika transmission [Internet]. Solna Municipality, Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Page last updated: 5 February 2016. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-information-travellers.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-information-travellers.aspx) [erişim 05 Şubat 2016].
8. Zika virus [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://www.cdc.gov/zika/> [erişim 05 Şubat 2016].
9. Zika Situation Report, Neurological Syndrome and Congenital Anomalies, 5 February 2016 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep\\_5Feb2016\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1) [erişim 05 Şubat 2016].
10. Attar N. Zika virus circulates in new regions. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:62.
11. CDC. Zika virus [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf> [erişim 05 Şubat 2016].
12. Zika virus [Internet]. Manatū, Hauora: The New Zealand Ministry of Health. Page last updated: 03 February 2016. <http://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/zika-virus> [erişim 05 Şubat 2016].
13. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:63-7.
14. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653-66.
15. Oehler E1, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour Fet al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case reports, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19:pii:20720.
16. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:59-62.
17. Brito C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port.* 2015;28:679-80.
18. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 2016;387:228.
19. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:6-7.
20. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19:20751.
21. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:880-2.
22. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou Ket al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19:pii: 20761.
23. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
24. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM et al. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:30-3.
25. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005;115:496-506.



## CASE REPORT/OLGU SUNUMU

# Neuroborreliosis and autoimmunity, Guillain Barré syndrome: two case reports

## Nöroborelyoz ve otoimmünite, Guillain Barre sendromu: iki olgu sunumu

Şule Aydın Türkoğlu<sup>1</sup>, Elif Sultan Bolaç<sup>1</sup>, Serpil Yıldız<sup>1</sup>, Abdulkadir Küçükbayrak<sup>1</sup>, Fatma Sırmatel<sup>1</sup>, Nebil Yıldız<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Department of Neurology, Bolu, Turkey;

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):152-155.*

### Abstract

Lyme disease is a multisystemic disease and involvement of the nervous system is called neuroborreliosis. Clinical manifestations of peripheral neuroborreliosis include asymmetric polyradiculopathy, cranial nerve paralysis, multifocal mononeuropathies and sensorymotor polyneuropathies. Guillain-Barré syndrome also known as acute inflammatory demyelinating polyneuropathy is an immune-mediated neuropathy. Only limited number of cases with Lyme disease presented with Guillain-Barré syndrome symptoms are encountered in the literature reviews, which are mostly seen during paediatric age. Herein we will report two patients with Guillain-Barré syndrome who presented with atypical findings and followed up in our clinic. In these cases diagnosis of Lyme disease was confirmed by Western Blot technique which demonstrated the presence of antibodies formed against *Borrelia burgdorferi*.

**Key words:** Guillain-Barré Syndrome; Lyme disease; neuroborreliosis; autoimmunity

### Öz

Multisistemik bir hastalık olan Lyme Hastalığının sinir sistemi tutulumu nöroborelyoz olarak isimlendirilmektedir. Klinikte periferik nöroborelyoz asimmetrik poliradikülopati, kranyal sinir felçleri, multifokal mononöropatiler, ve sensorimotor polinöropatiler şeklinde görülmektedir. Guillain Barre Sendromu immün ilişkili akut nöropati tablosudur. Literatür tarandığında Guillain Barre sendromu bulguları ile presente olan Lyme olguları sınırlıdır. Burada kas ve eklem ağrıları gibi atipik bulgular ile gelen ve takibinde Guillain Barre sendromu bulguları yerleşen iki olgu bildirilmiştir. Bu olguların her ikisinde de kene ısırığı hikayesi yoktu ve 15 gün kas ve eklem ağrıları nedeniyle ortopedi ve fizik tedavi kliniklerinde takip edilmişlerdi. Aynı zamanda tiroid otoantikorlarının yüksekliği tespit edilen hastaların Lyme hastalığı tanısı *Borrelia burgdorferi*ye yönelik oluşmuş antikorları belirleyen Western Blot tekniği ile doğrulanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Guillain Barre Sendromu, Lyme Hastalığı, nöroborelyoz, tiroidit, otoimmünite

## INTRODUCTION

Lyme disease is a multisystemic disease caused by a spirochete *Borrelia burgdorferi*<sup>1</sup>. The first few weeks after tick bite is called Stage 1 and clinically skin rashes described as erythema migrans are seen. During the following 6 months named as Stage 2, meningoradiculitis (Bannwarth Syndrome), meningitis, peripheral facial paralysis, encephalitis, myelitis, arthritis and myalgia can be seen. After that period Stage 3 is seen which is characterized by

encephalitis or encephalomyelitis, polyneuropathy, monoarthritis or oligoarthritis<sup>2,3</sup>.

Involvement of the nervous system is encountered in 10-15 % of the patients and its clinical picture is called neuroborreliosis<sup>1</sup>. The most frequently seen manifestations of neuroborreliosis are headache and meningismus, involvement of cranial nerve and meningoradiculitis. However, chronic neuroborreliosis, which progresses with cognitive involvement, paresis, extrapyramidal symptoms and psychosis, can manifest itself with stroke-like symptoms and vasculitis<sup>4</sup>. In Lyme disease,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şule Aydın Türkoğlu, Abant İzzet Baysal University, Department of Neurology, Bolu, Turkey. E-mail: [suleaydinturkoglu@hotmail.com](mailto:suleaydinturkoglu@hotmail.com)

Geliş tarihi/Received: 12.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 18.08.2015

peripheral nerve lesions can be seen in nerve roots, plexus or peripheral nerves. Even though clinical discrimination is hard to make, electromyography (EMG) and studies on nerve conduction velocities can sometimes be helpful. EMG can be completely normal or it can demonstrate axonal damage or slowing down of nerve conduction velocity<sup>5</sup>. Clinical manifestations of peripheral neuroborreliosis include asymmetric polyradiculopathy, cranial nerve paralysis, multifocal mononeuropathies and sensorymotor polyneuropathies<sup>6</sup>.

Guillain-Barré syndrome (GBS) also known as acute inflammatory demyelinating polyneuropathy is an immune-mediated neuropathy, which is characterized by acute loss of strength together with sensory symptoms and albuminocytological dissociation in cerebrospinal fluid (CSF)<sup>7</sup>. Only limited number of cases with Lyme disease presented with GBS symptoms are encountered in the literature reviews, which are mostly seen during paediatric age<sup>8</sup>.

Herein we will report two patients with GBS who presented with atypical findings and followed up in our clinic. In these cases diagnosis of Lyme disease was confirmed by Western Blot technique which demonstrated the presence of antibodies formed against *Borrelia burgdorferi*

### CASE 1

A 16-year-old boy scout without any previously known disease presented to our clinic with complaints of gradually worsening loss of strength for the last 15 days, which stemmed from both legs and ascended up to arms. For the last 2 days, his respiratory muscles were also getting weaker. It was learnt that he had been followed up in the polyclinics of orthopedics and FTR for 2 weeks. Upon development of gait disorders, he consulted to the polyclinics of neurology. Neurological examinations revealed loss of strength bilaterally affecting upper (+4/5) and lower (-4/5) extremities. Because of dyspneic complaints he was talking with frequent stops in-between Neurological examination was otherwise unremarkable. On EMG examination, peripheral nerve motor responses with delayed latencies and low amplitudes were obtained; partial conduction blocks and temporally dispersed responses were detected. Her sensory responses were markedly of lower amplitude. Nerve conduction velocities were decreased. Tibial and median F-

responses could not be elicited. The patient's condition was consistent with acute-subacute inflammatory polyneuropathy. Lumbar puncture was performed to obtain CSF samples. CSF was acellular and its opening pressure was within normal limits. Results of laboratory analysis of CSF samples were as follows: CSF albumin, 479 mg/dL (n: 10-30) and protein, 108 mg/dL; (n: 15-40); concentrations; CFS LDH<30 mg/dL, BOS glucose, 58 mg/dl. Results of routine blood analysis were as follows: ESR 83 mm, WBC: 10.9/ mm<sup>3</sup>, LDH: 579 UL (125-220). sT3:3.34 pg/ml (2.56-5.01), sT4:1.62 ng/dl (0.98-1.63), TSH: 4.02 uIU/ml (0.51-4.3), anti TPO: 396.8 IU/ml (0-26), antiTG autoantibody: 202.2 IU/ml (0-64). Thyroid antibody levels were elevated. Other routine laboratory test results were within normal limits. The patient received standard dose of (2 gr/kg) IVIg therapy. Despite lack of any past evidence of tick bite, tests related to the detection of Lyme disease were requested. Blood and CSF Lyme ELISA Ig-M negativity and Ig-G positivity were detected. Western Blot confirmatory test revealed Lyme IgG positivity. Under the surveillance of the department of infection diseases, she received ceftriaxone therapy for one month. She was completely cured with consequently applied FTR therapy.

### CASE 2

A 49-year-old female farmer was living in the countryside and raising cattle. The patient had not any known disease, excluding a fly bite on her left arm 20 days previously. She was followed up in the polyclinics of orthopedics and FTR for her complaints of widespread musculoskeletal pains, numbness felt on hands. We have learnt that her complaints had been aggravated for the last one week so he had been hospitalized in the FTR service. The patient was referred to our clinic when her ESR and CRP levels increased and generalized loss of strength developed.

On neurological examination of the patient who could not sit erect without support, muscle strength of her upper extremities was normal. Muscle weakness were detected in the lower right (2/5) and left (3/5) extremities. DTR could not be elicited. On EMG, peripheral nerve motor responses with delayed latencies and low amplitudes were recorded, while amplitudes of sensory responses were detected at the lower limit of normal. Conduction velocities were decreased. Tibial and median nerve F-



responses could not be elicited. Early stage EMG findings were consistent with inflammatory neuropathy. Her CSF findings were as follows: protein >200 (15-40 mg/dL); elevated CSF albumin 1635 (10-30 mg/dL); CSF glucose 70 mg/dl; CSF LDH<30; acellularity, clear and CSF pressure was normal. WBC 7.2 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; ESR 101 mm, CRP 36 mg/L, LDH 314 U/L (125-220), anti-TPO 146.8 IU/ml (0-34), antithyroglobulin 249.9 IU/ml (0-115), higher levels of thyroid autoantibodies. sT3: 9.87 pg/ml (2.6-4.8), sT4 1.41 ng/dL (0.93-1.7) and TSH 1.25 uIU/ml (0.27-4.2). The patient received a standard dose (2 gr/kg) of IVIg therapy. Following IVIg treatment, her complaints were relieved partially. Evaluation with ELISA assays revealed Lyme Ig M negativity and IgG positivity. Western blot confirmatory test detected IgG positivity. Ig-M negativity was also revealed. Under the surveillance of the department of infection diseases, she received doxycycline therapy for one month. She was completely cured with consequently applied FTR therapy.

## DISCUSSION

History of tick bite was not elicited in both cases. Our Case 1 was a boy scout and he had encamped in the mountain. The other case was living in the countryside and raising cattle. Within the last two weeks before emergence of neurological symptoms, both of our patients had been monitored in the polyclinics of orthopedics and also physical therapy and rehabilitation with the diagnoses of arthralgia and radiculopathy based on their complaints of musculoarticular pain, which eventually delayed our diagnostic process a little bit. Higher ESR and CRP levels were detected in both of our cases. Increased levels of both ESR and CRP in Lyme disease have been cited in the literature<sup>9,10</sup>. Vaishnavi et al. detected higher baseline CRP levels in patients with GBS and demonstrated that autoimmune conditions as GBS may stimulate a high-level inflammatory response which leads to increased production of CRP<sup>11</sup>. Still as is known, in older patients presenting with clinical picture of polymyalgia rheumatica occasionally increased levels of ESR and CRP are detected in Lyme disease<sup>12</sup>. In patients with increased baseline levels of ESR, CRP and widespread musculoskeletal pain, if clinical manifestations of GBS are delayed, then differential diagnosis presents difficulties with potential delay in diagnosis. In our patients because of

abovementioned reasons diagnosis of GBS was also delayed.

Although, peripheral neuroborreliosis manifests itself with symptoms of GBS, at the same time mild and reversible chronic axonal sensorimotor polyradiculopathy can be observed<sup>13,14</sup>. Some cases with neuroborreliosis associated with GBS have been also reported in the literature<sup>15,16</sup>.

Data obtained by EMG and CSF analysis are valuable in the differential diagnosis of GBS. EMG demonstrates demyelination of motor nerves and axonal type involvement. Classical EMG findings include partial motor conduction block, abnormal temporal dispersion of motor responses, prolonged distal motor and F-wave latencies and decrease in the maximum motor conduction velocity. CSF findings are also important in the diagnosis of GBS. Protein concentration in CSF increases. Number of mononuclear cells is within normal limits or decreased (< 50 cells/ml). During the first week of the disease, CSF findings may be within normal limits<sup>17</sup>. However, in neuroborreliosis, lymphocytic pleocytosis and increased albumin ratios are typically present in CSF. Rarely CSF may not contain cells<sup>18</sup>. In our patients, EMG findings were consistent with GBS with acellular CSF and higher protein content of CSF. Excluding Lyme disease, which was confirmed by Western Blot confirmatory test, any previous history of vaccination or infection was not elicited.

In both of our patients, increased thyroid autoantibody levels were detected, while thyroid function test results were within normal limits, GBS is known as an acute inflammatory process developed as a result of autoimmune reaction related to infectious or non-infectious causes<sup>19,20</sup>. Rarely GBS can be seen together with autoimmune thyroiditis<sup>21-23</sup>. Besides some publications in the literature have demonstrated concomitancy between Lyme disease and autoimmune thyroiditis<sup>24,25</sup>. The role of autoimmune process and autoantibodies has been indicated in the pathophysiology of Lyme disease<sup>26</sup>. Indeed, many studies in the medical literature have investigated the association between Lyme disease and autoimmunity<sup>27</sup>. Literature has been reviewed and any case report which indicated presence of high levels of thyroid autoantibodies in patients followed up for neuroborreliosis has not been encountered.

In both of our cases who presented with clinical manifestations of GBS, higher levels of thyroid antibodies were detected. Besides any other etiological factor other than Lyme disease was not found in these patients. When literature was reviewed, any case with combined manifestations of GBS, Lyme disease and thyroiditis was not encountered. It is important to evaluate the patients with acute inflammatory polyneuropathy demonstrating atypical symptoms as diffuse muscle and joint pains with respect to Lyme disease, which is a treatable etiological factor, considered in the differential diagnosis.

## REFERENCES

1. Ljostad U, Mygland A. Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Neurol Scand.* 2013;127:38-47.
2. Nau R, Christen HJ, Eiffert H. Lyme disease--current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:72-81.
3. O'Connell S. Lyme borreliosis: current issues in diagnosis and management *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:231-5.
4. Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:455-61.
5. Pachner AR, Steere AC. Neurological findings of Lyme disease. *Yale J Biol Med.* 1984;57:481-3.
6. Zajkowska JM, Kulakowska A, Tarasiuk J, Pancewicz SA, Drozdowski W. Peripheral neuropathies in Lyme borreliosis. *Pol Merkur Lekarski.* 2010;29:115-8.
7. Rostami AM. Pathogenesis of immune mediated neuropathies. *Pediatr Res.* 1993;33:90-4.
8. Shetty T, Shetty T, Shapiro E. Guillain-Barre syndrome in a child with serologic evidence of *Borrelia burgdorferi* infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:264-5.
9. Mauch E, Vogel P, Kornhuber HH, Hähnel A. Clinical value of antibody titers to *Borrelia burgdorferi* and titer course in neurologic disease pictures. *Nervenarzt.* 1990;61:98-104.
10. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope.* 1999;109:1749-54.
11. Vaishnavi C, Kapoor P, Behura C, Singh SK, Prabhakar S. C-reactive protein in patients with Guillain Barré syndrome. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57:51-4.
12. Paparone PW. Polymyalgia rheumatica or Lyme disease? how to avoid misdiagnosis in older patients. *Postgrad Med.* 1995;97:161-4.
13. Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology.* 1992;42:303-11.
14. Pachner AR, Steere AC. Neurological findings of Lyme disease. *Yale J Biol Med.* 1984;57:481-3.
15. Supanc V, Stojić I, Vargek-Solter V, Breitenfeld , Roje-Bedeković M, Demarin V. Acute polyradiculoneuritis syndrome: clinical observations and differential diagnosis. *Acta Clin Croat.* 2012;51:195-9.
16. Wiszniewska M, Szmaglińska H, Kozubski W. Guillain-Barré syndrome in a course of early cutaneous type of Lyme borreliosis: diagnostic and therapeutic difficulties. *Neurol Neurochir Pol.* 2005;39:412-6.
17. Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacol Rep.* 2010;62:220-32.
18. Djukic M, Samoa CS, Lange P, Spreer A, Neubieser K, Eiffert H et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol.* 2012;259:630-6.
19. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:627-39.
20. Yuki N. Current cases in which epitope mimicry is considered a component cause of autoimmune disease: Guillain-Barré syndrome *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:527-33.
21. Polizzi A, Ruggieri M, Vecchio I, Genovese S, Rampello L, Raffaele R. Autoimmune thyroiditis and acquired demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103:151-4.
22. Behar R, Penny R, Powell HC. Guillain-Barré syndrome associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Neurol.* 1986;233:233-6.
23. Wang JY, Pan J, Luo BY, Zhang YY. Temporal coincidence of myasthenia gravis and Guillain Barré syndrome associated with Hashimoto thyroiditis. *Neurol Sci.* 2011;32:515-7.
24. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F, Cannavò SP, Benvenga S. Association of lichen sclerosus and autoimmune thyroiditis: possible role of *Borrelia burgdorferi*? *Thyroid.* 2002;12:1147-8.
25. Garment AR, Demopoulos BP. False-positive seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in a patient with thyroiditis. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e373.
26. Donta ST. Issues in the diagnosis and treatment of Lyme disease. *Open Neurol J.* 2012;6:140-5.
27. Drouin EE, Seward RJ, Stle K, McHugh G, Katchar K, Londoño D et al. A novel human autoantigen, endothelial cell growth factor, is a target of T and B cell responses in patients with Lyme disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65:186-96.



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

# Serebral kortikal atrofisi vitamin B12 ile yerine koyma tedavisi sonrası düzelen bir süt çocuğu olgusu

Disappearance of cerebral cortical atrophy following replacement therapy with vitamin B12 in an infant

Ebru Yılmaz Keskin

<sup>1</sup>Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Samsun, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):156-160.*

### Abstract

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency during infancy is seen most commonly in exclusively breast-fed infants born to mothers with inadequate vitamin B12 stores. In addition to megaloblastic anemia, physical, social and neuromotor retardation may be seen in affected patients. In severe cases, thrombocytopenia and neutropenia may accompany anemia mimicking leukemia or aplastic anemia. Patients may rarely develop cerebral cortical atrophy evident on neuroimaging. In this article, a 12-month-old female infant with psychomotor developmental retardation who was referred to our hospital with the initial diagnosis of leukemia due to the finding of pancytopenia is presented. Further investigations revealed severe nutritional vitamin B12 deficiency in this case. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed cerebral cortical atrophy. Replacement therapy with vitamin B12 resulted in marked improvement of psychomotor status, and cranial MRI performed 7 months following the diagnosis and treatment initiation revealed resolution of cortical atrophy.

**Key words:** Vitamin B12, infant, psychomotor development, cortical atrophy

### Öz

Süt çocukluğu döneminde B12 vitamini (kobalamin) eksikliği, en sık olarak, B12 vitamini depoları yetersiz annelerden doğan ve sadece (ya da ağırlıklı olarak) anne sütü ile beslenen bebeklerde görülür. Etkilenen olgularda megaloblastik anemiye ek olarak, fiziksel, sosyal ve nöromotor gelişme geriliği görülebilir. Eksikliğin ağır olması durumunda, anemiye, lösemi ya da aplastik anemiyi taklit eder şekilde, trombositopeni ve nötropeni eşlik edebilir. Santral sinir sistemi etkilenmesi olan olgularda nadir olarak, serebral kortekste atrofi görülebilir. Burada, psikomotor gelişim geriliği bulunan ve tetkiklerinde pansitopeni bulunması üzerine lösemi ön tanısı ile merkezimize yönlendirilen 12 aylık bir kız olgu sunulmaktadır. Nutrisyonel eksikliğe ikincil ağır B12 vitamini eksikliği bulunan olguda kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemeye, serebral kortekste atrofi görülmüş ve B12 vitamini ile yerine koyma tedavisi sonrasında olgunun psikomotor gelişiminde belirgin düzelme izlenmiştir. Tanı ve tedavi başlangıcından 7 ay sonra çekilen kranial MR'da kortikal atrofisinin düzelmiş olduğu dikkati çekmiştir.

**Anahtar kelimeler:** B12 vitamini, süt çocuğu, psikomotor gelişim, kortikal atrofi

## GİRİŞ

Sadece hayvansal kaynaklı gıdalarda mevcut olan B12 vitamini, yaşamın erken dönemlerinde santral sinir sisteminin gelişimi ve miyelinizasyonu için gereklidir. Süt çocukluğu döneminde B12 vitamini eksikliği, megaloblastik anemiye ek olarak, fiziksel, sosyal ve nöromotor gelişme geriliğine, apatiye ve

irritabiliteye neden olabilir<sup>1-8</sup>. Erişkinlerde B12 vitamini eksikliğinin santral sinir sisteminde etkilenmeye neden olması için, eksikliğin aylarca devam etmesi gerekmektedir. Buna karşılık, beyin gelişiminin hızlı olduğu yaşamın ilk yıllarında, eksikliğin haftalarla ifade edilebilen kısa bir süre devam etmesi durumunda bile, eksikliğe ait bulgular görülebilir<sup>3</sup>.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Yılmaz Keskin, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji, Samsun, Turkey E-mail: ebruyilmaz81@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 15.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.08.2015

Santral sinir sisteminin görüntülediği infantil B12 vitamini eksikliği olgularında, en sık olarak serebral atrofi ve corpus callosum incelmeleri bildirilmiştir<sup>9,10</sup>. Burada, sadece anne sütü ile beslenen ve ağır B12 vitamini eksikliğine ikincil psikomotor geriliği bulunan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

On iki aylık kız olgu, iştahsızlık şikayeti nedeniyle yapılan tetkiklerde pansitopeni bulunması üzerine, lösemi ön tanısı ile yönlendirildi.

Olguda, solukluk, skleralarda sarılık ve hepatosplenomegali dışında psikomotor gelişme geriliği, hipotoni, apati ve sosyal gerilik (çevreyle ilgisizlik, göz temasının yokluğu, gülümsememe) dikkati çekti. Sadece anne sütü ile beslenen hastanın annesinin et alerjisi nedeniyle hayvansal gıdaları yetersiz tükettiği bilgisi alındı. Annenin gebelikte kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından verilen multivitamin preparatlarını düzenli şekilde kullanmış olduğu öğrenildi.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobinin (Hb) 3.5 g/dL; ortalama eritrosit hacmi (MCV) 99.7 fL;

eritrosit dağılım hacmi (RDW) %16; beyaz küre 5.030/mm<sup>3</sup>; mutlak nötrofil sayısı (ANS) 980/mm<sup>3</sup>; platelet 67.000/mm<sup>3</sup>; serum total/indirekt bilirubin 2.51/1.75 mg/dL; laktat dehidrogenaz 4.424 U/L; demir 81 µg/dL; demir bağlama kapasitesi 311 µg/dL; ferritin 157 ng/mL; vitamin B12 <150 pg/mL; folik asit 15.24 ng/mL (normal: 3-17) ve plazma homosistein >50 µmol/L (normal: 5-12) bulundu (Tablo 1). Periferik kan yaymasında, belirgin anizositoz, poikilositoz, makrositer eritrositler, mikroanjiyopatik hemolitik anemili olgulardakine benzer şekilde küçük, parçalanmış eritrositler (şistositler), nadir normoblast ve nötrofillerin çekirdeklerinde hipersegmentasyon izlendi. Tam idrar tetkikinde proteinüri saptanmadı.

Olgunun (asemptomatik) annesinin laboratuvar tetkiklerinde Hb 10.3 g/dL; MCV 74.6 fL; RDW %15.8; beyaz küre 6.700/mm<sup>3</sup>; ANS 4.180/mm<sup>3</sup>; platelet 301.000/mm<sup>3</sup>; serumda demir 35 µg/dL; demir bağlama kapasitesi 654 µg/dL; ferritin 4 ng/mL; vitamin B12 163 pg/mL; folik asit 5,78 ng/mL ve plazma homosistein 17,2 µmol/L bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1: Olgunun ve annesinin başvuru anındaki laboratuvar bulguları**

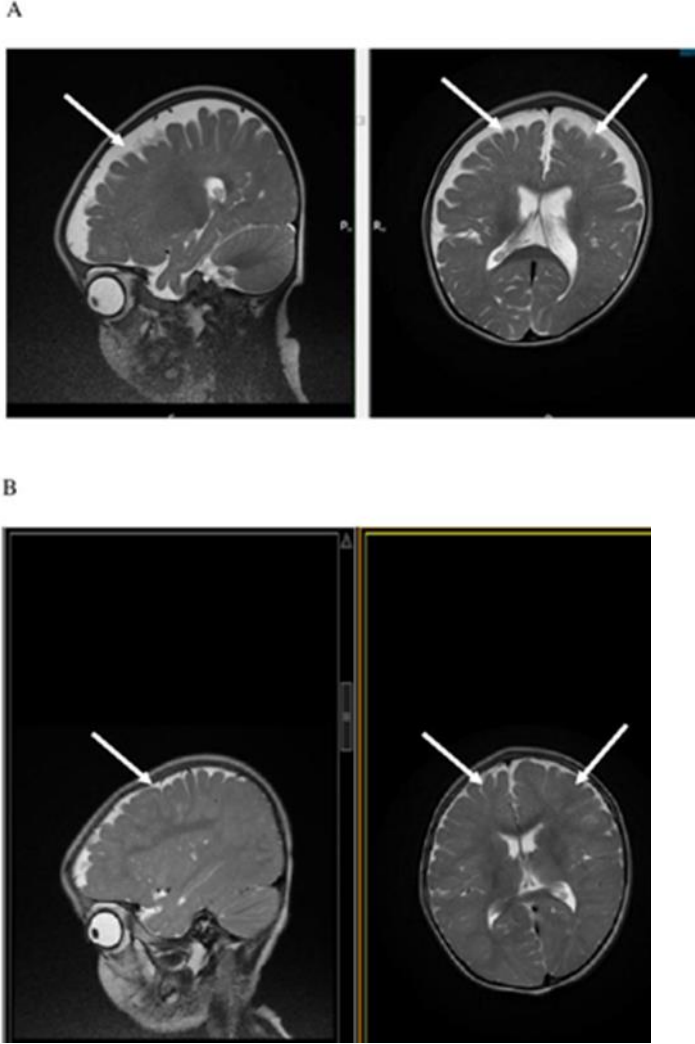
	Olgu	Olgunun Annesi
Hb (g/dL)	3.5	10.3
MCV (fL)	99.7	74.6
RDW (%)	16	15.8
Beyaz küre/ANS (/mm <sup>3</sup> )	5.030/980	6.700/4.180
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	67.000	301.000
LDH (U/L)	4.424	187
Bilirubin (total/indirekt) (mg/dL)	2.51/1.75	0.42/0.24
Demir (µg/dL)	81	35
Total DBK (µg/dL)	311	654
Ferritin (ng/mL)	157	4
Vitamin B12 (pg/mL)	<150	163
Folik asit (ng/mL) (normal: 3-17)	15.24	5.78
Homosistein (µmol/L) (normal: 5-12)	>50	17.2

Sadece anne sütü ile beslenen oğuda bu bulgularla, annedeki eksikliğe ikincil nütrisyonel B12 vitamini eksikliği düşünüldü. Tüm gelişim basamaklarında gerilik mevcut olan hastanın Denver II gelişimsel testi anormal olarak değerlendirildi. Kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde, bilateral frontoparietal ve temporal bölgelerde kortikal atrofi dikkati çekti (Şekil 1).

Olguya 1 kez eritrosit süspansiyonu verildi. B12 vitamini ile yerine koyma tedavisi, multivitamin preparatı ve 2. haftadan itibaren demir tedavisi başlandı. Tedaviden sonra günler içerisinde nörogelişimsel basamaklarda dramatik iyileşme ve iştah artışı gözlemlendi. İzlemede hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerde tam düzelme kaydedildi.

Tedaviden 7 ay sonra yapılan Denver II testi şüpheli, kranial MR ise normal olarak değerlendirildi (Şekil

1). Olgunun izlemi devam etmektedir.



Şekil 1. Olgunun başvuru dönemindeki kranial MR incelemesinde (A), bilateral frontoparietal ve temporal bölgelerde ekstraaksiyel mesafelerde artış ve kortikal sulkuslarda derinleşme izlenmektedir. Vitamin B12 tedavisinin başlangıcından 7 ay sonraki kranial MR incelemede (B) ise, serebral atrofının düzelmiş olduğu dikkati çekmektedir.

## TARTIŞMA

Olgumuzun başvurusunda yaşamı tehdit eden anemi (Hb 3.5 g/dL), pansitopeni, B12 vitamini eksikliğine ikincil inefektif eritropoez ve intramedüller hemoliz ile ilişkili bulgular (indirekt bilirubin ve LDH yüksekliği) mevcuttu. Tedavi sonrasında hematolojik ve biyokimyasal bulgularda tam düzelme kaydedildi.

B12 vitamini, metilmalonik asitin süksinil koenzim A'ya ve homosisteinin metionine dönüşümünde rol oynadığı için, B12 vitamini eksikliğinde, metilmalonik asit ve homosistein birikir; geri dönüşümlü kemik iliği yetmezliğine ek olarak, demiyelinizan santral sinir sistemi bozukluğuna ait bulgular ortaya çıkabilir<sup>2</sup>. B12 eksikliği olan süt çocuklarında bulgular genellikle yaşamın 4. ve 6.

ayları arasında ortaya çıkar; büyüme ve gelişme geriliğine ek olarak, tedavide geç kalınması durumunda, geri dönüşsüz nörolojik etkilenme gelişebilir<sup>1-3</sup>.

Literatüre bakıldığında, süt çocukluğu döneminde B12 vitamini eksikliği nadir bir durum olarak kaydedilmektedir<sup>1-3</sup>. Olgu serilerini içeren çalışmaların çoğu Türkiye'den bildirilmiştir<sup>4,7,9,10</sup>. Türkiye tarıma dayalı bir ülke olduğu için, bitkisel kaynaklı gıdalar, et ve diğer hayvansal gıdalara göre daha ucuzdur. Ayrıca, ülkemizde Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğu gibi ilk 6 aylık dönemde sadece anne sütü alınmasının yaygın şekilde teşvik edilmesiyle, hayvansal gıdaları yetersiz tüketen annelerin emzirilen bebeklerinde artmış risk söz konusudur<sup>6</sup>.

Sadece anne sütü ile beslenen olgumuzun annesinde de B12 vitamini eksikliği mevcuttu. B12 vitamini eksikliği erişkinlerde özgül olmayan belirti ve bulgulara yol açabilir; hatta, bireyler, olgumuzun annesinde olduğu gibi, asemptomatik olabilir. Bu nedenle, laktasyon dönemindeki annelerde B12 vitamini eksikliği kolaylıkla gözden kaçabilir. Ayrıca, literatürde, B12 vitamini eksikliği olan süt çocuklarında da, belirti ve bulgular özgül olmadığı için, çocuk doktorlarının bu tanıyı sıklıkla atladıkları kaydedilmiştir<sup>6</sup>.

Olgumuzda, vitamin B12 tedavisi sonrasında hızlı ve dramatik bir klinik düzelme izlenmiştir. Ancak, süt çocukluğu dönemindeki vitamin B12 eksikliğinde uzun süreli psikomotor prognoz, eksikliğin şiddetine ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. 41 olgunun dahil edildiği bir çalışmada, tanı anında ortalama yaşları  $11,70 \pm 3,87$  ay olan 24 olguda, tedaviden 3 ay sonraki değerlendirmede psikomotor düzelmenin tam olduğu; ancak, ortalama yaşları  $12,94 \pm 3,71$  ay olan 17 olguda düzelmenin kısmi olduğu bulunmuş ve erken tanı ile tedavinin önemine dikkat çekilmiştir<sup>5</sup>. 33 olgunun dahil edildiği bir başka çalışmada ise, tanı anında olguların tamamında Denver II gelişimsel testinin tüm kategorileri anormal bulunmuştur<sup>4</sup>. Bunlardan izlemi düzenli yapılabilen 11 olgudan, yaşları 18 aydan küçük olan 6 olgunun kontrol Denver II testi normal olarak bulunmuştur. Buna karşılık, yaşları 18 aydan büyük olan 5 olgunun ise kontrol Denver II testi anormal olarak kaydedilmiştir.

Başvuru anında 12 aylık olan olgumuzun Denver II gelişimsel testinde, tüm kategorilerde gerilik bulunmuştur. Kranial MR görüntülemesinde, bilateral

frontoparietal ve temporal bölgelerde atrofi izlenmiştir. Tanıdan 7 ay sonra yapılan Denver II gelişimsel testinde belirgin düzelmeler izlenmiş olmasına karşın, test sonucu halen şüpheli olarak yorumlanmıştır. Buna karşılık, kranial MR görüntülemesinde atrofının düzelmiş olduğu dikkati çekmiştir. Olgumuzun psikomotor gelişim basamaklarında belirgin düzelme kaydedilmesine ve kontrol kranial MR görüntülemesi normal olmasına karşın, kalıcı nörolojik etkilenme yönünden izlemi devam etmektedir.

Pansitopeni ve/veya gelişim geriliği ile başvuran süt çocuklarında B12 vitamini eksikliği tanısı akılda bulundurulmalıdır. Bu olgularda B12 vitamini ile yerine koyma tedavisi sonrasında anlamlı düzelme görülebilir. Etkilenen olguların uzun dönemdeki prognozu, eksikliğin şiddetine ve süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Erken tanı ve tedavi, kalıcı nörolojik hasarın önlenmesi açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hrubá E, Zeman J et al. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency--what have we learned? Eur J Paediatr Neurol. 2010;14:488-95.
2. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368:149-60.
3. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nut Rev. 2008;66:250-5.
4. Katar S, Ozbek MN, Yaramis A, Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B-12 deficiency and psychomotor retardation. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28:559-62.
5. Demir N, Koc A, Ustyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. J Paediatr Child Health. 2013;49:820-4.
6. Zengin E, Sarper N, Kılıç SÇ. Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B12 deficiency due to maternal dietary deficiency. Acta Paediatrica. 2009;98:98-102.
7. Incecik F, Herguner MO, Altunbasak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. Turk J Pediatr. 2010;52:17-21.
8. Belen B, Hismi BO, Kocak U. Severe vitamin B12 deficiency with pancytopenia, hepatosplenomegaly and leukoerythroblastosis in two Syrian refugee infants: a challenge to differentiate from acute

- leukaemia. *BMJ Case Rep* 2014;2014:pii: bcr2014203742.
9. Taskesen M, Yaramis A, Pirinccioglu AG, Ekici F. Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional B(12) deficiency in 15 hypotonic infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;16:266–70.
  10. Ekici F, Tekbas G, Hattapoglu S, Yaramis A, Onder H, Bilici A. Brain MRI and MR spectroscopy findings in children with nutritional vitamin B12 deficiency. *Clin Neuroradiol*. 2014;doi:10.1007/s00062-014-0351-1.



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

# A rare hematological complication of visceral leishmaniasis: hemophagocytic syndrome

Visseral leishmaniazisin nadir bir hematolojik komplikasyonu: hemofagositik sendrom

Soner Solmaz<sup>1</sup>, Can Boğa<sup>1</sup>, İlknur Kozanoğlu<sup>1</sup>, Süheyl Asma<sup>1</sup>, Tuba Turunç<sup>2</sup>, Yusuf Ziya Demiroğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent University Adana Hospital, Department of Hematology, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):161-163.*

### Abstract

The term “hemophagocytosis” describes the pathologic finding of activated macrophages, engulfing erythrocytes, leukocytes, platelets and their precursor cells. This phenomenon is an important finding in patients with hemophagocytic syndrome. It is a distinct clinical entity characterized by fever, pancytopenia, splenomegaly and hemophagocytosis in bone marrow, liver and lymph nodes. Hemophagocytic syndrome can be classified according to the underlying etiology into either primary (genetic) or secondary (acquired). Severe infections, malignancies, rheumatologic disorders and some metabolic diseases can lead to secondary hemophagocytic syndrome. Infection-associated hemophagocytic syndrome implicating *Leishmania* is very rare and often difficult to diagnose. Therefore, we aimed to report a young boy with Visceral Leishmaniasis associated hemophagocytic syndrome.

**Key words:** Leishmania, hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, zoonoses

### Öz

Hemofagositoz terimi, aktive makrofajları, fagosite edilmiş eritrosit, lökosit, trombosit ve onların öncül hücrelerini tarif etmektedir. Bu fenomen, hemofagositik sendromun önemli bir bulgusudur. Hemofagositik sendrom, ateş, pansitopeni, splenomegali ve kemik iliği, karaciğer ile lenf nodunda hemofagositoz ile karakterizedir. Hemofagositik sendrom, altta yatan etyolojiye göre primer (genetik) ve sekonder (kazanılmış) olmak üzere sınıflandırılabilir. Ağır enfeksiyonlar, kanserler, romatolojik hastalıklar ve bazı metabolik hastalıklar sekonder hemofagositik sendroma neden olabilmektedir. *Leishmania*'nın neden olduğu enfeksiyon ilişkili hemofagositik sendrom çok nadirdir ve sıklıkla tanıda zorluklara yol açmaktadır. Bundan dolayı Visseral Leishmaniazis ilişkili hemofagositik sendromlu genç bir hasta sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Leishmania, hemofagositik sendrom, hemofagositoz, zoonoz

## INTRODUCTION

The term “hemophagocytosis” describes the pathologic finding of activated macrophages, engulfing erythrocytes, leukocytes, platelets, and their precursor cells<sup>1</sup>. This phenomenon is an important finding in patients with hemophagocytic syndrome, more properly referred to as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)<sup>1</sup>. Hemophagocytic syndrome is a potentially fatal hyperinflammatory condition caused by a highly

stimulated but ineffective immune response<sup>2</sup>. It is a distinct clinical entity characterized by fever, pancytopenia, splenomegaly and hemophagocytosis in bone marrow, liver and lymph nodes<sup>1</sup>. The incidence is estimated to be approximately 1.2 cases per million individuals per year, but this is almost certainly an underestimate<sup>2</sup>. Broadly, hemophagocytic syndrome can be classified according to the underlying etiology into either primary (genetic) or secondary (acquired)<sup>2</sup>. Since the first description of perforin gene mutations by Stepp

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Soner Solmaz, Adana Hospital of Başkent University, Department of Hematology, Adana, Turkey E-mail: drssolmaz@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 21.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 03.09.2015



et al in 1999, significant insight has been gained into the genetic mutations that give rise to the hemophagocytic syndrome phenotype<sup>2</sup>. Specific diagnostic criteria were used for patient eligibility in the Histiocyte Society (HS) trials HLH-94 and HLH-2004<sup>2</sup>. The diagnosis of HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled;

1. A molecular diagnosis consistent with HLH is made.
2. Diagnostic criteria for HLH are fulfilled (5 of the 8 criteria below):
  1. Fever
  2. Splenomegaly
  3. Cytopenias (affecting >2-3 lineages in the peripheral blood):
    - a. Hemoglobin <90 g/L (in infants <4 weeks of ages, hemoglobin <100 g/L)
    - b. Platelets <100 x 10<sup>9</sup>/L
    - c. Neutrophils <1.0 x 10<sup>9</sup>/L
  4. Hypertriglyceridemia and / or hypofibrinogenemia :
    - a. Fasting triglycerides ≥3.0 mmol/L (ie, 265mg/dL)
    - b. Fibrinogen ≤1.5 g/L
  5. Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, or lymph nodes
  6. Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)
  7. Ferritin ≥500 µg/L
  8. Soluble CD25 (ie, sIL2r) ≥2400 U/mL

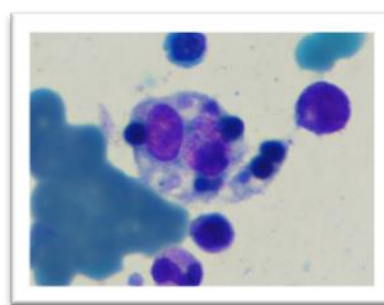
(Supportive criteria include neurologic symptoms, cerebrospinal fluid pleocytosis, conjugated hyperbilirubinemia and transaminitis, hypoalbuminemia, hyponatremia, elevated D-dimers and lactate dehydrogenase. The absence of hemophagocytosis in the bone marrow does not exclude a diagnosis of HLH)<sup>2</sup>.

Hemophagocytic syndrome may also occur as a secondary disorder in association with severe infections, malignancies, rheumatologic disorders and some metabolic diseases<sup>2</sup>. Hemophagocytic syndrome has since been associated with a variety of viral, bacterial, fungal, and parasitic infections<sup>1</sup>. Epstein-Barr virus (EBV) is the most common cause of infection-associated hemophagocytic syndrome<sup>2</sup>. Infection associated hemophagocytic syndrome implicating *Leishmania* is very rare and often difficult to diagnose<sup>3</sup>. Therefore, we aimed to report a young boy with visceral leishmaniasis associated hemophagocytic syndrome.

## CASE

A previously healthy 20 year-old boy presented with fever (>38°C) lasting for 3 days. The patient was detected to smoke and use alcohol. On admission, physical examination revealed heart rate 102 bpm, blood pressure 100/60 mmHg, body temperature 39 °C, pallor, hepatosplenomegaly. Hemoglobin level 9.4 (13.5-18.0) gr/dl, white blood cell count 1.29 (4.0-11.5) x10<sup>3</sup> /µL and platelet count 37.8 (130-400) x10<sup>3</sup> /µL, fibrinogen level 0.77 (1.8-3.5) g/L, serum albumin 2.6 (3.2-5.0) g/dL were decreased, and erythrocyte sedimentation rate 49 (0-20) mm/hour, C-reactive protein level 123 (0-6.0) mg/L, prothrombin time (PT) 16.5 (11.0-15.0) sec, activated thromboplastin time (aPTT) 52.7 (22.1-36.0) sec, D-dimer 5468 (0-500.0) µg/L, aspartate aminotransferase (AST) 348 (7-40) IU/L, alanin aminotransferase (ALT) 152 (5-35) IU/L, lactate dehydrogenase (LDH) 933 (105-235) IU/L and serum ferritin level >2000 (22-322) ng/mL were all elevated.

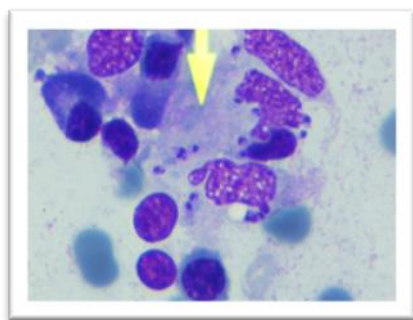
Pericardial and bilateral pleural effusion, massive hepatosplenomegaly, ascites, paraaortic lymph nodes were detected on computed tomography scan. Bone marrow examination revealed erythroid hyperplasia, elevated plasma cells and histiocytes, and erythroblasts phagocyted histiocytes (Figure 1), but no etiological factor for hemophagocytic syndrome was detected.



**Figure 1. Bone marrow cells were engulfed by histiocyte cell of bone marrow.**

General condition and laboratory findings of the patient deteriorated gradually within two weeks. Amastigotes of *Leishmania* was detected in the second bone marrow examination, (Figure 2). Antibody scanning with immunofluorescence test and rK39 immunochromatic dipstick testing for *Leishmania* were positive. The symptoms and

laboratory findings of the patient improved gradually within days after administration of liposomal amphotericin B.



**Figure 2. Amastigotes of Leishmania were engulfed by histiocyte cell in bone marrow.**

## DISCUSSION

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a disorder characterized by nonmalignant infiltration of vital organs by activated lymphocytes and macrophages<sup>4</sup>. Engulfment of any hematological cell type in bone marrow and reticuloendothelial system by these activated cells, called hemophagocytosis is the hall mark of the disease<sup>4</sup>. This may result in pancytopenia, fever, organ enlargement, neurological dysfunction and disseminated intravascular coagulation<sup>4</sup>.

Visceral Leishmaniasis is a generalized protozoan infection of the reticuloendothelial system caused by the genus *Leishmania* and transmitted by a bite from the infected sand fly, *Phlebotomus*<sup>5</sup>. The disease is endemic in the Middle East, East Africa and Southern Europe<sup>5</sup>. Visceral Leishmaniasis is characterized by fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and various hematological abnormalities<sup>5</sup>. The most common hematologic manifestation of Visceral Leishmaniasis is anemia, however the patient may develop leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, coagulation abnormalities and hemophagocytic syndrome<sup>5-7</sup>. Hemophagocytic syndrome is a rare life-threatening complication of Visceral Leishmaniasis<sup>6</sup>.

As discussed above, Visceral Leishmaniasis may mimic or lead to several types of hematological disorders including hemophagocytic syndrome<sup>3</sup>. Diagnostic delay might cause severe complications and death occurs in 90% of the patients without specific anti-Leishmanial treatment<sup>4</sup>. In our patient, we detected no etiological factors for hemophagocytic syndrome in the first bone marrow examination because of low parasitic load, so two weeks of time was lost. However we were able to detect *Leishmania* parasites in the second bone marrow examination.

In conclusion, the findings and symptoms of Visceral Leishmaniasis and hemophagocytic syndrome are very similar and also overlap. The early diagnosis and treatment of Visceral Leishmaniasis-related hemophagocytic syndrome is vital. Therefore, Visceral Leishmaniasis should be screened when hemophagocytic syndrome is detected in any patient.

## REFERENCES

1. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:601-8.
2. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:178-83.
3. Tapisiz A, Belet N, Ciftçi E, Ince E, Dogru U. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis. *J Trop Pediatr.* 2007;53:359-61.
4. Koçak N, Eren M, Yüce A, Gümrük F. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Indian Pediatr.* 2004;41:605-7.
5. Mokhtari M, Kumar PV. Visceral leishmaniasis-associated hemophagocytosis: a single center experience. *Arch Iran Med.* 2013;16:471-3.
6. Tunç B, Ayata A. Hemophagocytic syndrome: a rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18:531-6.
7. Varma N, Naseem S. Hematologic changes in visceral leishmaniasis/kala azar. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010;26:78-82.



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Epizyotomi skar endometriozu

#### Endometriosis in an episiotomy scar

Mine İslimye Taşkın<sup>1</sup>, Emine Öztürk<sup>1</sup>, Ertan Adalı<sup>1</sup>, Engin Uzgören<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Balıkesir, Turkey

<sup>2</sup>Uzgören Patoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):164-166.*

#### Abstract

Endometriosis that is defined as the presence of functional endometrial tissue outside the uterine cavity is seen 5-10% of reproductive age women. Endometriosis can be seen any other site of the body; but the most frequently affected areas are ovaries, pelvic peritoneum, uterosacral ligament and Douglas pouch. Several theories exist for the development of endometriosis including retrograde menstruation, venous or lymphatic metastasis and immun dysfunction. Endometriosis of the perineum and vulva are extremely rare with the most common sites being episiotomy scars. Scar endometriosis is likely to be caused by mechanical transplantation of endometrium from the uterine cavity into the wound at the time of the surgery. The primary treatment for scar endometriosis is total surgical excision of the lesion. It is important not to leave residual tissue during surgery to prevent the recurrence. Here we present a patient who had her vaginal delivery 5 years ago, have a complaint of painful vulvar lump at the right mediolateral episiotomy scar since 1 year during her every menstruation period and whose final diagnosis was endometriosis after surgical removal and histopathologic examination. Although vulvar endometriosis is rare, it should be considered in the patients who had a vaginal delivery and complaining painful vulvar lump with swelling in her menstrual cycle.

**Key words:** Endometriosis; episiotomy; scar; local excision

#### Öz

Endometrial bez ve stroma yapısının uterin kavite dışında başka bir yerde bulunması şeklinde tanımlanan endometriozis, doğurganlık yaşındaki kadınların %5-10'unda görülmektedir. Endometriozis vücudun hemen her yerinde bulunabilmekle birlikte en sık pelvik peritonda, overlerde, uterin ligamentlerde ve douglasta yerleşim gösterir. Bu hastalığın gelişiminde yer alan teoriler; endometrial hücre gruplarının retrograd yayılımı, hematojen ve lenfatik yayılım ile immün sistem disfonksiyonudur. Perine ve vulvayı tutan endometriozis oldukça nadir görülür ve genellikle epizyotomi skarında ortaya çıkar. Skar dokusunda endometriozisin iatrojenik yani cerrahi sırasında insizyon skarı içine mekanik transplantasyon sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Skar zemininde gelişen endometriozis olgularında en uygun tedavi seçeneği cerrahi ekzisyonudur. Cerrahide dikkat edilmesi gereken rekürrensi önlemek için geride endometriotik odak bırakmamaktır. Bu yazıda, beş yıl önce vajinal doğum yapan, son bir yıldır mediolateral epizyotomi hattında adet dönemlerinde tekrarlayan ağrı ve şişlik şikayeti olan, cerrahi ekzisyon sonrası patolojik inceleme ile endometriozis tanısının doğruladığımız olguyu sunduk. Vulvar endometriozis nadir görülse de vajinal doğum yapmış, vulvada özellikle menstrüasyon dönemlerinde ağrılı olan ve boyutu artan vulvar kitle ile başvuran hastalarda akla gelmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Endometriozis, epizyotomi, skar, lokal ekzisyon

#### GİRİŞ

Endometriozis yaygın, benign, östrojen bağımlı, kronik bir hastalık olup üreme çağındaki kadınların 5-10%'unu etkiler. Endometrioz gelişiminde

sorumlu olduğu düşünülen teoriler; endometrial hücre gruplarının retrograd yayılımı, hematojen ve lenfatik yayılım ile immün sistem disfonksiyonudur. Endometrium bez ve stroma yapısının kavite dışında olması ile karakterizedir ve overler, sakrouterin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mine İslimye Taşkın, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Balıkesir, Turkey E-mail: minetaskin1302@yahoo.com  
Geliş tarihi/Received: 18.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 02.09.2015

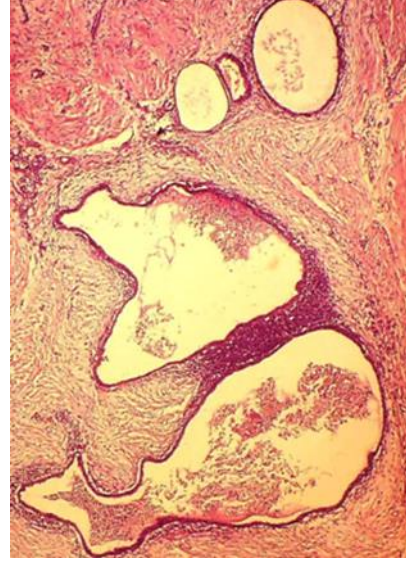
ligament, pelvik periton, Douglas peritonu en sık tutulum bölgeleridir. Gastrointestinal sistem, rektovajinal septum, vajina, serviks, round ligament, sezeryan veya jinekolojik operasyonlar sonrası görülen abdominal skar dokuları diğer tutulum bölgeleridir. Daha nadiren akciğerler, üriner sistem, santral sinir sistemi, deri gibi extrapelvik organları da tutulabilir<sup>1,2</sup>.

Perine ve vulvada endometriozis de literatürde tanımlanmıştır. Epizyotomi skarında görülen perineal endometriozis, nadir görülen bir extrapelvik endometrioz lokalizasyonudur, literatürde olgu sunumları ve küçük vaka serileri şeklinde yer almaktadır. Etiyolojisinde endometrial dokunun epizyotomi hattına transplantasyonu sorumlu gibi düşünülmektedir<sup>3</sup>. Bu olgu sunumunda epizyolu vajinal doğum sonrası gelişen ve primer eksizyon ile tedavi edilen epizyotomi skar endometriozu olan hasta sunulmuştur.

## OLGU

Otuz yaşında kadın hasta (gravida 1, para 1) hastanemiz jinekoloji polikliniğine vulvada ağrılı kitle nedeniyle başvurdu. Hastanın öyküsünden 5 yıl önce vajinal doğum yaptığını; son 1 yıldır sağ mediolateral epizyotomi hattında ağrılı, adet dönemlerinde boyutu artan şişlik şikayeti olduğu öğrenildi. Kitlenin boyutunun 1 yıldır tedrici olarak arttığı; ağrının sıklık ve progresif olduğu belirlendi. Yapılan jinekolojik muayenesinde sağ mediolateral epizyotomi hattında ağrılı, 4x3 cm boyutlarında subkutan kitle palpe edildi.

Hastanın transvajinal ultrasonografisinde pelvik endometriozu düşündürülen bir bulgusu yoktu ve serum CA 125 seviyesi normaldi. Bimanuel pelvik muayenede, uterus hareketleri serbestti ve douglasta nodülerite izlenmedi. Rektovajinal muayenede, rektovajinal septumda nodülerite saptanmadı. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde de endometrioz öyküsü yoktu. Hastanın vulvar kitlesine genel anestezi altında geniş lokal eksizyon yapıldı. Eksizyon sırasında kitlenin içerisinden çukulata mayii boşaldı. Patolojik incelemede tübüler yapıda endometrium bezleri ve stroma adacıkları ile bunları çevreleyen fibroelastik doku ile karakterize endometriotik odaklar tespit edildi. Bez yapıları içerisinde hemoraji izlendi (Resim 1). Postoperatif üçüncü ayda hastanın semptomsuz olduğu ve nüksün olmadığı görüldü.



**Resim 1. Tübüler yapıda endometrial bezler ve stroma adacıkları, HE, 12X10**

## TARTIŞMA

Endometriozis, uterine endometrial dokunun uterin kavite dışında bir yere ektopik implantasyonudur. Perineal endometriozis nadir görülür ve genellikle scar dokusunda rapor edilmiştir. Etiyopatogenezinde akla en uygun gelen teori epizyotomi sırasında endometrial hücrelerin iatrojenik olarak insizyon hattına ekilmesidir. Viabl endometrial hücreler epizyotomi bölgesine tutunur ve iyileşme sürecinde hücre çoğalması şeklinde devam eder. Ancak bu teori bizim vakamızda da olduğu gibi doğumdan yıllar sonra meydana gelen endometrial odakları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu da akla endometrioz gelişimindeki lenfovasküler yayılım, müllerian hücre metaplazisi, genetik, immünolojik faktörler gibi diğer nedenleri getirmektedir. Bizim olgumuzda olduğu gibi doğumdan 5 yıl, 14 yıl önce tanı koyulan vakalar bulunmaktadır. 4. Vajinal doğum öyküsü, vulvar cerrahi, travma öyküsü olmayan ve spontan olarak meydana gelen vulvar endometriozis ise lenfovasküler yayılım teorisi ile açıklanmaktadır.

Skar endometriozisinin tedavisi cerrahi tedaviyi kapsar. Optimal tedavi şekli etkilenmiş tüm dokuyu geniş cerrahi eksizyon ile çıkarmaktır. Rekürrens cerrahi tedavi sonrası nadirdir ve genellikle ilk 1 yıl içinde yeterli eksizyon yapılamaması nedeniyle meydana gelir<sup>5</sup>. Medikal tedavi rekürrens olan

lezyonlarda tercih nedeni olabilir. Ayrıca anal sfinkter tutulumu olan büyük lezyonlarda preoperatif kitle boyutunu küçültmek için hormonal tedavi yarar sağlayabilir; bu tedavi aynı zamanda postoperatif rekürrens oranını da azaltacaktır<sup>3</sup>. Bu olguda epizyo hattına lokalize olan endometrioz odağı geniş lokal eksizyon ile tedavi edilmiştir.

Perineal endometriozisli hastalar genellikle epizyotomi skar hattı boyunca görülen hassas, koyu kırmızı, kahverengi veya mavi-siyah, kistik veya solid nodül ile prezente olurlar<sup>1,4</sup>. Mensler sırasında lezyonda büyüme, kızarıklık olması, hassasiyetin ve ağrının artması tanıda çok önemli ipuçlarıdır. Endometriozisin kesin tanısı histopatoloji ile koyulur ve mikroskopik olarak endometriozis, kolumnar epitelle döşeli tübüler bez yapıları ve bunların arasında sellüler fibröz stroma ile tanınır. Bizim olgumuzda da olduğu gibi hemoraji önemli tanısal özelliklerden biridir. Erken tanı ve tedavi hastanın semptomlarının ortadan kalkması ve lezyonun progresif doğası gereği meydana gelebilecek anal sfinkter tutulumunu da önleyecektir. Anal sfinkter tutulumunun olması bazı problemleri beraberinde getirir. Anal sfinkter lezyonlarının inkomplet çıkarılması erken rekürrense neden olur. Anal sfinkter tutulumunun preoperatif dönemde belirlenmesi, cerrahın hastaya geniş eksizyon gerekirse sfinkteroplasti gerekebileceğini açıklaması açısından da önemlidir<sup>3,6</sup>.

Sonuç olarak; burada epizyotomi skarında gelişen bir ekstrapelvik endometrioz olgusu sunulmuştur. Vulvada menstrüasyon döneminde boyutu ve semptomları artan her kitle aksi ispat edilmedikçe endometriozis olarak değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Nasu K, Okamoto M, Nishida M, Narahara H. Endometriosis of the perineum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:1095-7.
2. Odobasic A, Pasic A, Iljazovic-Latifagic E, Arnautalic L, Odobasic A, Idrizovic E et al. Perineal endometriosis: a case report and review of the literature. *Tech Coloproctol.* 2010;14:25-7.
3. Zhu L, Lang J, Wang H, Liu Z, Sun D, Leng J et al. Presentation and management of perineal endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:230-2.
4. Isbister WH. Endometriosis in an episiotomy scar preceding pelvic endometriosis. *ANZ J Surg.* 2002;72:314-5.
5. Gunes M, Kayikcioglu F, Ozturkoglu E, Haberal A. Incisional endometriosis after cesarean section, episiotomy and other gynecologic procedures. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:471-5.
6. Chen N, Zhu L, Lang J, Liu Z, Sun D, Leng J et al. The clinical features and management of perineal endometriosis with anal sphincter involvement: a clinical analysis of 31 cases. *Hum Reprod.* 2012;27:1624-7.





## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Unusual cause of acute abdominal pain in a postmenopausal woman: adnexal torsion

Postmenapozal bir kadında akut abdominal ağrının nadir bir sebebi: adneksiyal torsiyon

Alper Biler<sup>1</sup>, İbrahim Yalçın<sup>2</sup>, Ulaş Solmaz<sup>1</sup>, Atalay Ekin<sup>1</sup>, Cenk Gezer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University Faculty of Medicine Department of Gynecologic Oncology, Istanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):167-170.*

#### Abstract

Adnexal torsion is an infrequent but significant cause of acute lower abdominal pain in women. While adnexal torsion is generally considered in premenopausal women presenting with acute abdominal pain and a pelvic mass, it is a rare cause of acute abdominal pain during postmenopausal period. The diagnosis of adnexal torsion is often challenging due to nonspecific clinical, laboratory and physical examination findings. Causes of adnexal torsion is also different in premenopausal and postmenopausal women. While a simple functional cyst is often the cause of torsion in premenopausal women, it is more rarely the cause in postmenopausal women. Adnexal torsion is a surgical emergency. The surgery of adnexal torsion is performed either via conventional exploratory laparotomy or laparoscopic surgery. Adnexal torsion in postmenopausal women should be considered not only in the setting of sudden onset pain, but also in long-term abdominal discomfort. In this article, we presented a case with adnexal torsion that rarely cause acute abdominal pain in postmenopausal women.

**Key words:** Acute abdominal pain, adnexal torsion, laparoscopy, postmenopause

#### Öz

Adneksiyal torsiyon, kadınlarda akut karın ağrısının nadir görülen ancak önemli bir sebebidir. Adneksiyal torsiyon, akut karın ağrısı ve adneksiyal kitleyle başvuran premenopozal kadınlarda akla gelirken, postmenopozal dönemde nadiren düşünülür. Adneksiyal torsiyonun tanısı klinik, laboratuvar ve fizik muayene bulgularının spesifik olmaması nedeniyle sıklıkla zor konur. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda adneksiyal torsiyonun nedenleri de farklıdır. Basit bir fonksiyonel kist premenopozal kadınlarda torsiyonun sıklıkla nedeni iken, postmenopozal kadınlarda bu daha nadirdir. Adneksiyal torsiyon acil bir cerrahi durumdur ve tedavisi konvansiyonel ekploratif laparotomi ya da laparoskopik cerrahi ile yapılır. Adneksiyal torsiyon, postmenopozal kadınlarda yalnızca akut başlangıçlı ağrı durumlarında değil uzun süren abdominal ağrı durumlarında da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu çalışmamızda, postmenopozal dönemde akut karın ağrısının nadir bir sebebi olan bir adneksiyal torsiyon olgusunu sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Akut abdominal ağrı, adneksiyal torsiyon, laparoskopi, postmenapoz

## INTRODUCTION

Adnexal torsion refers to the twist of ovary and fallopian tube around the infundibulopelvic and utero-ovarian ligament. It can be complete or partial. Adnexal torsion usually includes both ovary and fallopian tube, but can include only the ovary or fallopian tube<sup>1</sup>.

The true incidence of adnexal torsion is unknown, however the annual prevalence is about 2% to 6%<sup>2</sup>. Adnexal torsion is rarely reported in the postmenopausal women<sup>3</sup>; it is more frequently described in premenopausal women<sup>4,5</sup> and should be considered in any young woman presenting with acute abdominal pain and a pelvic mass.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Alper Biler, Tepecik Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Turkey E-mail: bileralper@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 31.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 26.08.2015

Causes of adnexal torsion is different in premenopausal and postmenopausal women. While a simple functional cyst and a dermoid tumor are often the cause of torsion in premenopausal women, they are more rarely the cause of pelvic pain in postmenopausal women. This may be the result of a lower torsion risk of benign ovarian cysts and benign teratomas in post-menopausal women<sup>6</sup>. Furthermore, malignant lesions more commonly occur in postmenopausal women. Malignant lesions are associated with adhesions and this may be related with decreased incidence of torsion in postmenopausal women<sup>1</sup>. Because the presenting symptoms and signs in postmenopausal women are more indefinite than premenopausal women, diagnosis of adnexal torsion is not often considered in postmenopausal women. Postmenopausal women with abdominal and/or pelvic pain are mostly suspected of more common reasons for acute pain such as urinary tract infection, diverticulitis, peptic disease and cholelithiasis<sup>6</sup>. Here, we present a case with acute abdominal pain due to adnexal torsion in a postmenopausal woman.

## CASE

A 68-year-old postmenopausal woman presented with a one-week history of lower abdominal pain and discomfort. The pain was constant and non-radiating. Her medical history was unremarkable. Examination revealed a normal pulse rate, blood pressure and temperature. Physical and vaginal examination revealed a tense mass in the right adnexa. Ultrasound scan depicted a right-sided, well-circumscribed, homogeneous cystic mass with low-level echoes measuring 110×80 mm. Free fluid was not noted in the Douglas pouch.

Her full blood count, electrolytes, liver function tests and urea were normal. Cancer antigens (CA-125, CA-19-9, CA-15-3) and carcino-embryonic antigen (CEA) were obtained and found to be within normal limits. A computerised tomography (CT) scan was also requested. CT revealed a cyst measured 105×70 mm with homogeneous and well-circumscribed mass locating anterosuperior of pelvis. She was prepared for laparoscopic exploration on the next day, due to the fact that her pain did not relieve with a suspicion of torsion.

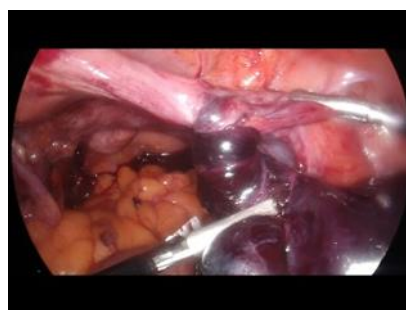
At surgery, peritoneal washing was obtained initially. Then pelvis and upper abdomen were closely examined. Right tuba-ovarian cystic mass that was

dark-red in color and round-shaped was appeared to be necrotic and gangrenous (Figure 1). The mass had twisted twice on its pedicle (Figure 2).

The uterus, left adnex, bowels, appendix, liver and hemidiaphragm were observed as normal. Firstly, right salpingo-oophorectomy was performed and right adnex was sent to frozen section during surgery. Then, laparoscopic total hysterectomy and left salpingo-oophorectomy were performed. Analysis of frozen section revealed benign pathology. Moreover, we performed multiple peritoneal and omental biopsies, because of the fact that results of frozen section analysis can be unreliable in necrotic tissues. The patient's hospital course was uneventful. She was discharged 2 days after surgery. Histopathological examination of specimen showed simple ovarian cyst. There were severe congestion, necrosis and hemorrhage within the wall of the ovary. Fluid cytology and biopsies were reported as benign. No special complaint was noted during 6-week follow-up.



**Figure 1. Intra-operative appearance of the torsted right necrotic tubo-ovarian mass**



**Figure 2. Appearance of right adnexa twisted twice on its pedicle.**

## DISCUSSION

Adnexal torsion is rarely reported in the postmenopausal age group<sup>3</sup> and it is more common in premenopausal women<sup>4,5</sup>. In most of the cases the presenting symptom is acute onset of abdominal pain, nausea and vomiting. The diagnosis of adnexal torsion is often challenging due to nonspecific clinical, laboratory and physical examination findings<sup>7,8</sup>. The ultrasound image associated with adnexal torsion often demonstrates a unilaterally enlarged ovary with a cyst but this is not always the case<sup>1</sup>. Both pelvic or transvaginal ultrasonography and Doppler ultrasonography has shown partial success in diagnosing ovarian torsion<sup>9,10</sup>. Ultimately, precise diagnosis of adnexal torsion is mostly confirmed intra-operatively.

Adnexal torsion is a surgical emergency and there are conservative and definitive options for treatment. The management of adnexal torsion has evolved over the last few decades from an aggressive approach to a more conservative approach<sup>11,12</sup>. Patient's age, fertility desire, menopausal status and evidence of ovarian disease are all factors considered in the management decision. Conservative approach includes only detorsion of adnex and aspirating or removing any associated cyst<sup>1</sup>. This approach is extremely valuable for the premenopausal patient. Detorsion has been shown to be safe and ovarian function could be preserved in many patients<sup>6</sup>.

Aggressive approach includes salpingectomy and/or oophorectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with or without total hysterectomy<sup>1</sup>. Since the postmenopausal patients are more likely to have a complex solid/cystic mass and coupled with their unclear symptomatology, more aggressive surgical approach is usually needed in case of operation decision. The malignancy risk of adnexal torsion is not precisely known in postmenopausal women. Only a number of reports to date have investigated the specific characteristics of adnexal torsion in this group of patients<sup>4,13</sup>. Eitan et al.<sup>6</sup> compared 27 menopausal women with surgically proven adnexal torsion to 29 premenopausal ones. They reported complex adnexal masses on ultrasound more commonly demonstrated in the postmenopausal group (33% vs. 7%). An increased rate (22%) of malignant disease was also noted in this group. Similarly Lee et al.<sup>14</sup> compared 37 menopausal women with adnexal torsion to 98 premenopausal

ones. They also reported a 15% incidence of malignancy in the entire group, and a 25% incidence in women older than 60 years. On the other hand, Herman et al.<sup>15</sup> demonstrated a malignancy rate of 3% among postmenopausal women which was lower than that of the previous reports<sup>6,14</sup>.

The surgery of adnexal torsion is performed either via conventional exploratory laparotomy or laparoscopic surgery. Because of well-known advantages such as shorter hospital stay, decreased pain, better cosmetic results and faster recovery, laparoscopic surgery serves not only as a diagnostic tool but is also an excellent therapeutic instrument in case of appropriate indication<sup>16,17</sup>. Since pre-operative examination and intra-operative appearance of pelvis was not suspicious for malignancy, we preferred laparoscopy and performed aggressive approach including bilateral salpingo-oophorectomy with total hysterectomy, multiple peritoneal biopsies and omental biopsy. In conclusion, adnexal torsion is unusual in the postmenopausal age group, which is a rare presentation of this pathology. It should be considered in not only sudden onset but also long-term abdominal discomfort. In case of appropriate indication, management should be performed by minimally invasive surgery due to its well-known advantages to conventional exploratory laparotomy. We also suggest multiple peritoneal biopsies and omental biopsy in postmenopausal women since the results of frozen section analysis can be unreliable in necrotic tissues.

## REFERENCES

1. Sasaki KJ, Miller CE. Adneal torsion: review of Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:196-202.
2. Anteby S, Schenker J, Polishuk W. The value of laparoscopy in acute pelvic pain. *Ann Surg.* 1975;181:484-6.
3. Shih S, Vetto JT, Berek JS, Heaps JM, Hiatt JR. Adnexal torsion: an unusual cause of abdominal pain in postmenopausal women. *Am Surg.* 1991;57:327-9.
4. Argenta A, Yeagley TJ, Ott G, Sondheimer SJ. Torsion of uterine adnexa: pathologic correlations and current management trends. *J Reprod Med.* 2000;45:831-6.
5. Ogburn T, Wurzel J, Espey E, Espey D. Adnexal torsion: experience at a single university center. *J Reprod Med.* 2005;50:591-4.
6. Eitan R, Galoyan N, Zuckerman B, Shaya M, Shen O, Beller U. The risk of malignancy in post-



- menopausal women presenting with adnexal torsion. *Gynecol Oncol.* 2007;106:211–4.
7. Pansky M, Smorgick N, Herman A, Schneider D, Halperin R. Torsion of normal adnexa in postmenarchal women and risk of recurrence. *Obstet Gynecol.* 2007;109:355–9.
  8. Shadinger L, Andreotti R, Kurian R. Preoperative sonographic and clinical characteristics as predictors of ovarian torsion. *J Ultrasound Med.* 2008;27:7–13.
  9. Chang H, Bhatt S. Pearls and pitfalls in diagnosis of ovarian torsion. *Radiographics.* 2008;28:1355–68.
  10. Ben-Ami M, Perlitz Y, Haddad S. The effectiveness of spectral and color Doppler in predicting ovarian torsion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:64–6.
  11. Mage G, Canis M, Manhes H, Pauly JL, Bruhat MA, l. Laparoscopic management of adnexal torsion. a review of 35 cases. *J Reprod Med.* 1989;34:520–4.
  12. Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, Admon D, Mashiach S, Carp H. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod.* 2003;18:2599–602.
  13. Koonings PP, Grimes DA. Adnexal torsion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1989;73:11–2.
  14. Lee RA, Welch JS. Torsion of the uterine adnexa. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;97:974–7.
  15. Ganer Herman H, Shalev A, Ginath S, Kerner R, Keidar R, Bar J et al. Clinical characteristics and the risk for malignancy in postmenopausal women with adnexal torsion. *Maturitas.* 2015;81:57-61.
  16. Garry R, Towards evidence-based laparoscopic entry techniques: clinical problems and dilemmas. *Gynaecol Endosc.* 1999;8:315-26.
  17. Varma R, Gubta JK. Laparoscopic entry techniques: clinical guideline, national survey, and medicolegal ramifications. *Surg Endosc.* 2008;22:2686-97.



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

# Anesthetic management of a child undergoing bilateral laparoscopic adrenalectomy

## Bilateral laparoskopik adrenalectomi yapılan çocukta anestezi yaklaşım

Mediha Türktan<sup>1</sup>, Murat Alkan<sup>2</sup>, Dilek Özcengiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, <sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):171-174.*

### Abstract

Pheochromocytoma is a rare catecholamine secreting neuroendocrine tumor in children. It is usually localized unilaterally in adults but often bilaterally in children. The symptoms are variable related to the level of secreted catecholamine. The most common symptoms are hypertension, tachycardia and headache. Beta blockers, alcohol consumption, injection of contrast substance and surgical procedures may lead to attacks. The most effective treatment is surgical resection. In recent years, laparoscopic surgery has been more preferred. Anesthetic management is very important in this cases. Especially, sudden hemodynamic changes may be observed during laparoscopic adrenalectomy. In our case, the control of hemodynamic changes with esmolol and norepinephrine infusion were discussed during bilaterally laparoscopic adrenalectomy in a 14-year old child with pheochromocytoma.

**Key words:** Pheochromocytoma, laparoscopy, child, esmolol, norepinephrine.

### Öz

Feokromasitoma, çocukluk çağında nadir görülen ve katekolamin salgılayan nöroendokrin bir tümördür. Erişkinde genellikle tek taraflı yerleşim gösterirken çocuklarda sıklıkla çift taraflıdır. Salgıladığı katekolamin miktarına bağlı olarak semptomlar değişkenlik gösterir. En sık görülen semptomlar; hipertansiyon, taşikardi ve baş ağrısıdır. Beta bloker kullanımı, alkol tüketimi, contrast madde enjeksiyonu ve cerrahi girişim atakları tetikleyebilir. Tedavisi cerrahidir ve son yıllarda laparoskopik yaklaşım daha fazla tercih edilmektedir. Bu olgularda hemodinamik değişiklikler nedeniyle anestezi yönetimi oldukça önemlidir. Özellikle laparoskopik adrenalectomi sırasında ani hemodinamik değişiklikler gözlenebilir. Olgumuzda, feokromasitoma nedeniyle bilateral laparoskopik adrenalectomi planlanan 14 yaşında erkek çocukta cerrahi sırasında gelişen hemodinamik değişikliklerin esmolol ve norepinefrin infüzyonu ile kontrolü tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Feokromasitoma, laparoskopi, çocuk, esmolol, norepinefrin

## INTRODUCTION

Pheochromocytoma is the most common tumor of sympathetic nervous system localized either in the adrenal gland or extra-adrenal<sup>1</sup>. In generally, it is observed in adults and localized unilaterally. However, it is rare and often bilaterally in children. It may be isolated, sporadic or associated with some inherited diseases such as multiple endocrine neoplasia type-2 (MEN 2), von Reclinghausen, Sturge Weber and von Hippel-Lindau disease.

General symptoms are hypertension, tachycardia, headache, palpitations, sweating, orthostatic hypotension related to the level of secreted catecholamine<sup>2</sup>. Magnesium sulfate, sodium nitroprusside, sodium nitroglycerin,  $\alpha$ -blockers, calcium channel blockers and  $\beta$ -blockers are often used to provide hemodynamic stability<sup>2-5</sup>.

The most effective treatment is surgical resection. The anesthetic management is extremely important due to hemodynamic fluctuations. Laparoscopic adrenalectomy was first reported by Ganger et al in 1992. It is a safe and effective approach for the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mediha Türktan, Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Adana, Turkey. E-mail: mediturktan@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 14.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.09.2015

treatment of pheochromocytoma although technical difficulties may limit the success especially in small children<sup>3</sup>. Laparoscopic adrenalectomy allows reduction of hospital costs, shorter hospital stay, decreases analgesic requirement compared with open technique<sup>4</sup>. We reported our anesthetic management in 14-year-old boy during laparoscopic adrenalectomy. Our aim is to emphasize the anesthetic management of a child with pheochromocytoma.

## CASE

A 14-year-old boy, weighing 42 kg, had a history of headache, nausea, vomiting, weakness, dyspnea and cold sweating. Physical examination revealed hypertension (170/100 mmHg), sinus tachycardia (92 beats min<sup>-1</sup>) and systolic murmur (1/6). The patient was on nifedipine, captopril, doxazosin 4 mg daily and carvedilol 6 mg twice a day for the relief of symptoms preoperatively. Urinary vanillylmandelic acid levels were 34.2 mg 24 h<sup>-1</sup> and other laboratory parameters were within normal limits. First degree aortic insufficiency and bicuspid aorta were showed by echocardiography. Abdominal magnetic resonance imaging showed masses in both sides (39x33x46 mm in the left and 33x29x36 mm in the right adrenal gland).

The patient was scheduled for the bilateral laparoscopic excision of the masses. After written informed consent was obtained from his parent, the patient was premedicated with midazolam and ranitidine intravenously (iv) 30 min before surgery. First intravenous access was applied under local anesthesia with lidocaine-prilocaine cream. Standard monitoring including electrocardiography (ECG), pulse oximetry and noninvasive blood pressure (NIBP) was applied. Anesthesia was induced with 5 mg kg<sup>-1</sup> pentothal sodium, 0.1 mg kg<sup>-1</sup> vecuronium bromide and 0.1 mg kg<sup>-1</sup> morphine sulfate. Anesthesia was maintained with 1.5-2% sevoflurane in O<sub>2</sub>-air mixture and bolus doses of vecuronium bromide was used when needed. Right radial artery and right jugular vein catheter were placed. Laparoscopic surgery was applied in the left side. Pneumoperitoneum was standardized at 12 mmHg. When the mass was being touched, the arterial pressure increased (160/110 mmHg). We administered sodium nitroglycerin infusion 0.5-2 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> but we could not control the arterial blood pressure and we started esmolol infusion (500 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> loading,

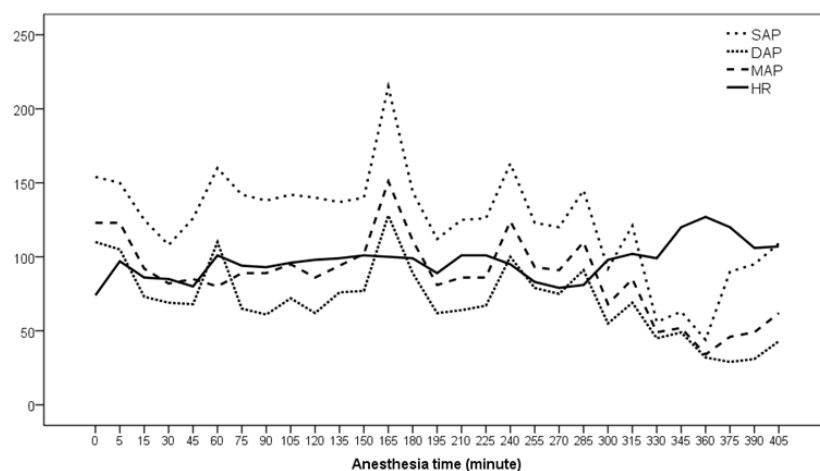
200 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> for maintenance). Hemodynamia remained stable with esmolol infusion until the end of the left adrenalectomy and esmolol infusion was stopped after removing the mass.

In the right side, esmolol infusion was used to control hypertension again. The mass was observed to be very near the vena cava inferior after beginning of laparoscopy. During surgery, arterial blood pressure decreased suddenly (63/49 mmHg). We stopped esmolol infusion and we observed serious bleeding in surgical field due to vascular injury. Laparoscopy was converted to open surgery via right subcostal incision. Two units of erythrocyte suspension and 500 mL<sup>-1</sup> colloid were given to the patient and hemodynamic control was provided with the fluid resuscitation. The mass was removed totally, but the arterial blood pressure was observed to be 51/40 mmHg after removing the mass. We infused additional 250 mL<sup>-1</sup> Ringer Lactat to increased fluid infusion rate (15 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>) and started dopamine infusion (10 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>). However fluid resuscitation and dopamine were not effective to control of hypotension. Norepinephrine infusion (1 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) was added to dopamine infusion. Hemodynamic parameters are shown at Fig 1.

The surgery was ended at 405th minutes and 2-15 mL kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> Ringer Lactate, totally 3200 mL, were infused to the patient during surgery. Urine output was 800 mL, totally. Arterial blood gas analysis and blood glucose levels remained within normal limits (Table 1). We terminated vasoactive drugs by reducing until the end of the surgery. The patient was extubated after residual neuromuscular block was reversed with neostigmine (0.05 mg/kg) and atropine (0.015 mg/kg) and postoperative analgesia was provided with iv 15 mg kg<sup>-1</sup> paracetamol. The patient was discharged from the hospital without any problems at 6 days after surgery.

## DISCUSSION

Hemodynamic fluctuations are most frequently encountered problems in the patients with pheochromocytoma. The main objectives of preoperative medical therapy are to provide optimal blood pressure and heart rate. In our case, blood pressure was stabilized with nifedipine, captopril, doxazosin and carvedilol before surgery.



**Figure 1. Peroperative changes in hemodynamic parameters.**

0: before induction, 5 min: after intubation, 45 min: surgery started, 60 min: nitroglycerine infusion started, 165 min: nitroglycerine infusion stopped and esmolol infusion started, 195 min: esmolol infusion stopped, 240 min: esmolol infusion started, 300 min: esmolol infusion stopped, 345 min: dopamine infusion started, 360 min: noradrenalin infusion started, 390 min: noradrenalin stopped, 405 min: dopamine stopped, after extubation; SAP: Systolic arterial pressure, DAP: Diastolic arterial pressure, MAP: Mean arterial pressure, HR: Heart rate.

**Table 1. The patients' arterial blood gas analysis and CVP values**

	0th min	60th min	120th min	180th min	240th min	300th min	360th min	420th min
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	112	189,6	262,1	261,3	259	243,5	259,1	268,8
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,7	38	40,6	40,9	40,5	42,8	39	40,4
pH	7,39	7,340	7,38	7,38	7,38	7,35	7,34	7,33
BE(mmol/L)	-1,8	-1,7	-1,7	-1	-1,7	-2,3	-5	-4,5
Hct(%)	30,5	30,4	29,4	29,5	26,6	26,9	22,7	25,7
Hb (g/dL)	8,9	8,9	8,6	8,6	8,1	8,1	7,5	8,7
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	21,8	22,9	22,9	23,4	22,9	22,4	20,2	20,7
CVP (mmHg)	11	10	12	12	10	14	3	9

Tracheal intubation, surgical stimulus and manipulation may cause catecholamine release. Excessive catecholamine surges can lead to hypertensive crisis, stroke, cardiomyopathy and arrhythmia<sup>2</sup>. Anxiolytic agents may be beneficial to reduce preoperative stress. We applied midazolam to our patient for premedication but we did not perform epidural catheterization because the parent refused it. Pentothal sodium can be used safely for anesthesia induction and opioids may be added<sup>2</sup>. Sevoflurane is one of the most preferred inhalation agent have a good hemodynamic profile<sup>6,7</sup>. We used pentothal sodium for anesthesia induction and we preferred morphine as opioid to provide intraoperative hemodynamic stabilization. We did not observe hypertensive response after intubation.

Generally, intraoperative hypertensive episodes are treated by antihypertensive drugs and increasing the depth of anesthesia. Antihypertensive agents may be used alone or combination according to the severity of clinical situation. Sodium nitroglycerin is often used for hypertensive episodes but it may be insufficient as in our case. Esmolol has a ultra-short elimination half-life and it may be particularly advantageous due to this characteristic. In several studies, esmolol has been used successfully to control of hypertension in the patients with pheochromocytoma<sup>8-10</sup>. In our case, we could not decrease blood pressure with sodium nitroglycerin and we provided better hemodynamic stability with esmolol.

Hypotensive attacks can occur after adrenal vein ligation due to a decrease in the catecholamine plasma concentrations. This condition was tolerated by volume administration and discontinuation of antihypertensive agents<sup>11</sup>. Epinephrine, norepinephrine, phenylephrine, dopamine or vasopressin infusions are rarely required<sup>8</sup>. We did not observe any hypotensive attack during the left adrenalectomy. However, in the right side, we observed sudden hypotension due to vascular injury and removal the mass. In this period, we required open surgery, termination of antihypertensive agent and volume expansion. We performed fluid and blood replacement therapy according to the patients' hemodynamic parameters (blood pressure, heart rate, central venous pressure, hemoglobin, etc.). This applications did not increase blood pressure and we started inotropic agent.

Laparoscopic surgery has a number of advantages compared with open surgery such as shorter hospital stay, faster recovery, decreased analgesic consumption<sup>4</sup>. However, it leads to increased intraabdominal pressure and may cause catecholamine release by the adrenal lesion<sup>8</sup>. Sudden hemodynamic change is more common than open technique and manipulation can be difficult especially in children. It may require open approach at the same time or afterwards. Our patient was scheduled for the laparoscopic excision of the masses. Left laparoscopic adrenalectomy was applied successfully, but in the right side, we observed sudden hypotension due to vascular injury and we required open surgery. Therefore we did not observe the advantages of laparoscopy completely.

Pretorius et al. reported that the level of catecholamine increases at intubation and during pneumoperitoneum<sup>11</sup>. We could not evaluate catecholamine levels during surgery and it was a limitation of our study but during the manipulation of the tumor severe hypertension occurred.

Laparoscopic adrenalectomy is associated with sudden hemodynamic changes. Therefore, anesthetic management is very important in this cases. Esmolol infusion was used safely to provide hemodynamic stability. Norepinephrine infusion

may provide better inotropic support than dopamine in case of hypotensive episodes in children. It should be noted that laparoscopic surgery may convert to open technique due to vascular injury or difficult manipulation.

## REFERENCES

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665–75.
2. Prys-Roberts C. Pheochromocytoma—recent progress in its management. *Br J Anaesth*. 2000;85:44-57.
3. Skarsgard ED, Albanese CT. The safety and efficacy of laparoscopic adrenalectomy in children. *Arch Surg*. 2005;140:905–8.
4. Imai T, Kikumori T, Ohiwa M, Mase T, Funahashi H. A case-controlled study of laparoscopic compared with open lateral adrenalectomy. *Am J Surg*. 1999;178:50–4.
5. Golshevsky JR, Karel K, Teale G. Pheochromocytoma causing acute pulmonary oedema during emergency caesarean section. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35:423-7.
6. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*. 1993;79:444-53.
7. Lippmann M, Ford M, Lee C, Ginsburg R, Foran W, Raum W, Klein S. Use of desflurane during resection of pheochromocytoma. *British Journal of Anaesthesia*. 1994;72:707-09.
8. Batra YK, Rajeev S, Menon P, Saxena AK, Rao KL. Anesthetic management of bilateral pheochromocytoma with paradoxical hypotension in a 11-year-old child. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:295-6.
9. Bakan M, Kaya G, Cakmakkaya S, Tufanogulları B. Anesthesia management with short acting agents for bilateral pheochromocytoma removal in a 12-year-old boy. *Paediatr Anaesth*. 2006;16:1184-8.
10. Bryskin R, Weldon BC. Dexmedetomidine and magnesium sulfate in the perioperative management of a child undergoing laparoscopic resection of bilateral pheochromocytomas. *J Clin Anesth*. 2010;22:126-9.
11. Pretorius M, Rasmussen GE, Holcomb GW. Hemodynamic and catecholamine responses to a laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a pediatric patient. *Anesth Analg*. 1998;87:1268-70.



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Co-occurrence of gemination and dens invaginatus: a case report

Dens invaginatus ve geminasyonun bir arada bulunması: bir olgu sunumu

Sonika Achalli<sup>1</sup>, Medhini Katpady<sup>1</sup>, Shishir Ram Shetty<sup>2</sup>, Subhas Babu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>NITTE University, Department of Oral Medicine and Radiology, Karnataka, India;

<sup>2</sup>College of Dentistry Gulf Medical University, Al-jurf, Ajman, Department of Oral Medicine and Radiology, United Arab Emirates

<sup>3</sup>NITTE University, A.B. Shetty Memorial Institute of Dental Sciences, Department of Oral Medicine and Radiology, Deralakatte, Mangalore, India

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):175-177.*

#### Abstract

Gemination is a developmental anomaly where a single tooth bud attempts to split into two. It is also sometimes called as double tooth or twinning. Dens invaginatus is another developmental anomaly caused due to invagination of a portion of crown. These anomalies occur as separate entities. Co-occurrence of these two anomalies have been only reported four times in the literature. Here we present an extremely rare case of simultaneous occurrence of gemination and dens invaginatus in the same tooth.

**Key words:** Gemination, dens invaginatus, double tooth

#### Öz

Geminasyon, tek bir diş tomurcuğunun bulunduğu yerde, tomurcuğun ikiye ayrılması ile oluşan gelişimsel bir anomalidir. Bu durum bazen çift diş ya da ikiz diş olarak adlandırılır. Dens invaginatus ise diş tacının bir kısmının invaginasyonu kaynaklı diğer bir gelişimsel anomalidir. Bu anomaliler normalde ayrı ayrı meydana gelir. İki anomalinin birlikte bulunduğu, literatürde yalnızca 4 adet rapor vardır. Burada, aynı dişte hem invaginasyon hem de geminasyonun eş zamanlı oluştuğu çok nadir görülen bir olgu sunulmuştur..

**Anahtar kelimeler:** Geminasyon, dens invaginatus, çift diş

## INTRODUCTION

Gemination is a developmental anomaly where a single tooth bud attempts to split into two<sup>1</sup>. It is also sometimes called as double tooth or twinning. Dens invaginatus is another developmental anomaly caused due to invagination of a portion of crown<sup>2</sup>. These anomalies occur as separate entities. Co-occurrence of these two anomalies have been only reported four times in the literature<sup>3</sup>. Here we present an extremely rare case of simultaneous occurrence of gemination and dens invaginatus in the same tooth.

## CASE

A 48 year old female patient reported to the department of oral medicine and radiology with a

chief complaint of stains in the teeth. No associated symptoms were reported. There was no significant medical or dental history. No extraoral abnormalities were noticed. Intraoral examination revealed a maxillary right lateral incisor larger than normal which had a notch extending from the incisal edge to the gingival one third of the crown (Figure 1). The tooth was asymptomatic.

Intraoral periapical radiograph of the tooth was taken. The radiograph revealed single rooted tooth with 2 crowns and 2 pulp canals which fuse at the apical third of the root (fig 2). It also showed an invagination upto cemento-enamel junction. The invagination ended in a blind sac within the crown portion. The tooth was classified as Type 1 dens invaginatus and Type III double tooth. The patient was advised regarding the long term effects of the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sonika Achalli, NITTE University, Department of Oral Medicine and Radiology, Karnataka, India. E-mail: sonikachalli@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 29.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 09.11.2015

condition but as the tooth was asymptomatic the patient was not willing for any treatment.



**Figure 1. Clinical photograph showing maxillary right lateral incisor showing gemination**



**Figure 2. Periapical radiograph showing invagination in the geminated maxillary right lateral incisor**

## DISCUSSION

Gemination occurs when one tooth bud attempts to split into two and geminated teeth present a single root structure<sup>1-3</sup>. The term “double tooth” is often used to describe gemination. Gemination is seen in deciduous as well as permanent dentition<sup>4</sup>.

Dens invaginatus is a developmental anomaly resulting from invagination of a portion of crown i.e the enamel organ during odontogenesis<sup>5-7</sup>. The

coronal type of invagination is lined with enamel, while the radicular type of invagination is lined with cementum<sup>7</sup>. Dens invaginatus has been classified by Ohlers and Aguilo et al.

Ohlers is the most popular system used. The classification is as follows:

Type 1: invagination ends as a blind sac within the crown,

Type 2: The invagination extends apically beyond the cemento-enamel junction,

Type 3: The invagination extends beyond the cemento-enamel junction and a second “apical foramen” is evident<sup>5,7,8</sup>.

Aguilo et al classified dens invaginatus based on morphological formation as follows:

Type I- Bifid Crown with a Single Root (The crown is larger than the normal with a notch on the incisal edge and a bifid pulp chamber. The root and pulp chamber are of the normal size),

Type II- Large Crown with a Large Root (The crown is larger than normal and has no groove or notch. The pulp chamber is single and large. The root is wider than the normal and has one large root canal),

Type III- Two Fused Crowns with a Single Root (There are two crowns with a vertical groove. The cervical portion of both the crowns may be joined. The pulp chamber may be separate. The root is conical shaped and larger than normal),

Type IV- Two Fused Crowns with Two Fused Roots (There are two crowns with a vertical groove. The cervical portion of both the crowns are joined along with the pulp chambers<sup>9</sup>).

The permanent maxillary lateral incisors are the teeth most frequently involved<sup>4</sup>. It occurs rarely in the primary teeth but frequently in the permanent dentition and has a general prevalence of 0.04-10%. There is a 3:1 female predilection<sup>5-8</sup>. The presence of gemination and dens invaginatus in the same tooth is extremely rare.

Clinical management of such anomalies should mainly emphasize preservation of function and esthetics. Gemination is generally asymptomatic and does not require treatment except to correct poor esthetics, periodontal destruction, or caries. Treatment ranges from conservative procedures, non-surgical root canal therapy, or extraction<sup>1-3,5-8</sup>. These anomalies must be recognized early in order

to prevent caries, pulpal infection and necrosis and premature loss of the tooth.

## REFERENCES

1. Tsesis I, Steinbock N, Rosenberg E, Kaufman AY. Endodontic treatment of developmental anomalies in posterior teeth: treatment of geminated/fused teeth-report of two cases. *Int Endod J.* 2003;36:372-9.
2. Neves AA, Neves MLA, Farinhas JA. Bilateral conation of permanent mandibular incisors: a case report. *Int J Paed Dent.* 2002;12:61-5.
3. Aquilo L, Gandia JL, Cibrian R, Catala M. Primary double teeth. A retrospective clinical study of their morphological characteristics and associated anomalies. *Int J Paed Dent.* 1999;9:175-83.
4. Rajendran R, Sivapathasundaram B. *Shafer's Textbook of Oral Pathology.* Elsevier. 5th ed, 2006;54-7.
5. Galindo-Moreno PA, Para-Vazquez MJ, Sanchez-Fernandez E, Avilla-Ortiz GA. Maxillary cyst associated with an invaginated tooth: a case report and literature. *Quintessence Int.* 2003;34:509-14.
6. O'Sullivan E. Multiple dental anomalies in a young patient: a case report. *Int J Paed Dent.* 2000;10:63-636.
7. Mupparapu M, Singer SR. A rare presentation of DI in a mandibular lateral incisor occurring concurrently with bilateral maxillary DI : case report and review of literature. *Aust Dent J.* 2004;49:90-3.
8. Chen YM, Tseng CC, Harn W. DI: Review of formation and morphology with two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:347-52.
9. Aquilo L, Gandia JL, Cibrian R, Catala M. Primary double teeth. A retrospective clinical study of their morphological characteristics and associated anomalies. *Int J Paed Dent.* 1999;9:175-83.





## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Yoğun bakımda geniş ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi için kolistin tedavisi: olgu sunumu

Colistin administration for extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit: case report

Çetin Kılınç<sup>1</sup>, Kemal Türker Ulutaş<sup>2</sup>, Beril Akçimen<sup>2</sup>, Levent Çelik<sup>3</sup>, Nizami Duran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup>Kadirli Devlet Hastanesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı, <sup>3</sup>Radyoloji Bölümü, Osmaniye, Türkiye

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):178-182.*

#### Abstract

*Pseudomonas aeruginosa* strains may develop the resistance to antibiotics via different mechanisms such as, alteration of protein binders of penicillin, porin mutations, DNA-gyrase mutation and active expulsion pumps. Especially, multi-drug resistant *P.aeruginosa* strains, are known to be most important cause of mortality in the intensive care units. Special antibiotic therapy is required, because of having the multiple antibiotic resistances. The case reports a 67-year-old male patient who had a history of 6 years paraplegia. He admitted to the emergency department with impaired general condition, including a week ongoing nausea, chest pain, cough, phlegm, wheezing and fatigue. Widespread crepitant rales were detected up to the middle and lower zones of both lungs. Besides, there was CRP elevation, hyperuricemia, a consolidated infiltration compatible with increased opacity at lower zone of right lung and reticulonodular style increased opacity at upper zone of right lung on chest. On disk diffusion, there was resistance to all antibiotics except colistin. Although colistin treatment was initiated, the patient was lost due to cardiac arrest at the 3rd day of treatment. This case is reported to be observed for the first time of *P. aeruginosa* infection that was extensively drug-resistant to antibiotics except colistin in our hospital, and to highlight importance of true treatment arrangements according to antibiotic susceptibility.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, intensive care, drug resistance, colistin

#### Öz

*Pseudomonas aeruginosa* kökenleri penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik, porin mutasyonları, DNA giraz mutasyonları ve aktif dışa atım mekanizmaları gibi yöntemlerle antibiyotiklere direnç mekanizmaları geliştirmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açması ve çoklu antibiyotik direnci göstermesi nedeniyle özel dikkat gösterilmesi gereken bir mikroorganizmadır. Bu raporda, 6 yıl parapleji öyküsü olan 1 haftadır devam eden bulantı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam, halsizlik, hırıltılı solunum, genel durum bozukluğu ile acil servise getirilen 67 yaşındaki erkek hasta sunulmuştur. Hastada her iki akciğerde orta ve alt zonlara kadar yaygın krepitanraller yanında CRP yüksekliği, hiperurisemi, akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda konsolide infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı, sağ akciğer üst zonda retikülönodüler tarzda opasite artışı tespit edildi. Derin trakeal aspirat kültüründe gram negatif, oksidaz pozitif, non-fermentatif basil ürettiği görüldü. *Pseudomonas aeruginosa* olduğu tespit edilen basil, disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyogramı neticesinde kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bulundu. Kolistin tedavisi başlanmasına karşın tedavinin 3. gününde kardiyak arrest olan hasta eksitus kabul edildi. Bu olgu, hastanemizde kolistin haricinde tüm antibiyotiklere direnç gösteren *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu vakasının ilk defa görülmesi ve tedavinin antibiyotik duyarlılığına göre düzenlenmesinin vurgulanması amacıyla sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** *Pseudomonas aeruginosa*, yoğun bakım, ilaç direnci, kolistin

## GİRİŞ

*Pseudomonas aeruginosa* alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli nedenlerinden biridir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara yol açması ve çoklu antibiyotik direnci göstermesi nedeniyle özel dikkat gösterilmesi gereken bir mikroorganizmadır. *P.aeruginosa*, intrinsek olarak reflüks pompaları, hücre duvarı geçirgenliğinin azalması, kromozomal olarak genlerde mutasyon veya horizontal gen transferi yoluyla pek çok ilaca kazanılmış direnç geliştirebilir<sup>1,2</sup>.

Çoklu ilaç direnci komplike tedavi gereksinimi, tedavi maliyeti ve süresinin artması, mortalite ve morbidite oranlarının yükselmesi gibi olumsuzluklara yol açar. Kolistin, özellikle bu tür dirençli organizmalar üstüne güçlü etkili olduğundan ilk tercih olarak kullanılan bir ajandır. Ciddi yan etkileri sebebiyle bu kullanım protokolünde zaman içerisinde kullanımın önceliğini yitirmiştir. Bu yan etkilerine rağmen, gram negatif bakterilerde görülen bu direnç artışı yıllar içerisinde kolitsinin parenteral kullanımında yenilik gerçekleştirdi ve çoklu ilaç direnci bulunan *pseudomonas* kaynaklı ağır pulmoner enfeksiyonların artması üzerine alternatif antibiyotik olarak yeniden kullanılmaya başlanmıştır<sup>3,4,5,6</sup>.

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde yatan kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *Pseudomonas* kaynaklı pnömonisi bulunan 67 yaşında erkek hastayı sunuyoruz.

## OLGU

Serebrovasküler hastalık nedeniyle yaklaşık 6 yıl paraplejisi öyküsü olan 67 yaşındaki erkek hasta 1 haftadan buyana devam eden nefes darlığı, bulantı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam, halsizlik, iştahsızlık, hırıltılı solunum, genel durum bozukluğu ile acil servise getirildi. Hastanın genel durumu kötü, bilinci açık, oryantasyonutam değildi. Vücut sıcaklığı 36.7°C derece, kan basıncı 100/57mmHg, nabız105/dk, solunum sayısı 26/dk olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde paraplejiye bağlı kas zayıflığı mevcuttu. Cilt kuru ve soluk idi. Her iki akciğerde orta ve alt zonlara kadar yaygın kreptan ralleri mevcuttu. Hastada lökositoz (28.200/mm<sup>3</sup>),CRP yüksekliği, üre yüksekliği (156 mg/dL), akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda konsolide infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı, sağ akciğer üst

zonda retikülönodüler tarzda opasite artışı tespit edildi.

İlk değerlendirme sonucunda pnömoni, tip-2 diyabet, hipertansiyon ve geçirilmiş serebrovasküler hastalık tanılarıyla yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın kan, idrar ve balgam kültürleri alındı. Dış merkezde antibiyotik kullanımı öyküsü olması nedeniyle Seftriakson ve Moksifloksasin başlandı. Hidrasyonu sağlandı. Oral alımı iyi olmadığı için total parenteral besleme tercih edildi. Diyabeti olması nedeniyle kan şekeri takibi yapıldı. Takiplerinde O2desteği 4 lt/dk'dan verilirken arteryel kan gazında pH düzeyinin 7.11, pO<sub>2</sub> düzeyinin 61 mmHg, pCO<sub>2</sub> düzeyinin 77 mmHg, takipne (solunum 44/dk) olması üzerine endotrakeal entübasyon yapılarak mekanik ventilatöre bağlandı. Takibi sırasında idrar kan ve derin trakeal aspirat kültürü alındı. Hastaya sağ juguler ven kateteri takıldı. Lökositozun devam etmesi CRP'nin düşmemesi üzerine Seftriakson ve Moksifloksasin tedavisi kesilerek intravenöz imipenem (2x500 mg)tedavisine başlandı. Bunun yanında hastanın tedavisine asetil sistein de eklendi. Takipleri sırasında albümin düşük olması nedeniyle human albümin verildi. Potasyum değerleri düşük olması nedeniyle potasyum replasmanı yapıldı. Hemoglobin ve hematokrit değerleri düşük olması nedeniyle 2 ünite eritrosit süspanasyonu verildi.

Alınan balgam ve idrar kültüründe mikrobiyal üremeye rastlanmadı. Kan kültüründe metisiline dirençli koagülaz negatif stafikok üremesi tespit edildi. Mikroorganizmanın imipeneme duyarlı olması nedeniyle verilmekte olan tedaviye devam edildi. Entübasyonun 7. gününde alınan arteryel kan gazında pH 7.41, pO<sub>2</sub> 94 mmHg ve pCO<sub>2</sub> 40 mmHg olması üzerine extübasyon yapıldı. Takipleri sırasında lökosit değerini normal seviyelere geldiği gözlenirken CRP yüksekliğinin devam ettiği tespit edildi.İmipenem tedavisi 14. günde sonlandırıldı. Alınan derin trakeal aspirat kültüründe Gram negatif, oksidaz pozitif, nonfermentatif basil üremesi tespit edildi. Üreyen mikroorganizma tiplendirilmesi Api20 NE (Biomerieux, France) ile yapılarak *Pseudomonas aeruginosa* tanısı konuldu.

Mikroorganizmanın antibiyotik direnç profili CLSI kriterlerine uygun olarak değerlendirildi<sup>6</sup>. İlaç direnç testinde bakterini Kolistin dışında tüm antibiyotiklere (Seftazidim, Sefaperazon, Sefaperazon-Sulbaktam, Aztreonam, Aztreonam, Sefepim, İmipenem, Meropenem, Ertapenem, Ciprofloksasin, Levofloksasin, Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Piperasilin- Tazobaktam, Trimetoprim-

Sulfometoksazol) dirençli olduğu tespit edildi. Bunun üzerine hastaya kolistin tedavisi başlandı. Tedavinin 1. gününde ateşin 38.40C'e kadar çıktığı gözlenirken, CRP ve lökosit değerlerin de yükselmeye başladığı görüldü. Tedavinin 2. gününde alınan arteriyel kan gazında pH'nın 7.2, pO<sub>2</sub>'nin 70 mmHg, pCO<sub>2</sub>'nin 74 mmHg olması ve hastada takipne (solunum 46/dk) gelişmesi nedeniyle hasta

tekrar endotrakeal entübasyon yapılarak mekanik ventilatöre bağlandı. Hastanın kolistin, ranitab, asetilsistein, hidrasyon ve total parenteral beslenmesine devam edildi. Kolistin tedavisinin 3. gününde kardiyak arrestolan hastaya resüsitasyon yapıldı. Yapılan resüsitasyona cevap vermeyen hasta eksitus kabul edildi.



**Gün1:** Sağ perihiler alanda bronş duvar kalınlaşmaları ile Sağ akciğer alt zonda hava bronkogramlarının eşlik ettiği infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı izlenmektedir. Sağ akciğer üst zonda retikülonodüler özellikte opasite artışı mevcuttur. Trakea üzerine süperpoze entübasyon tüpüne ait tübüler opasite görülmektedir.



**Gün3:** Sağ akciğer alt zonda 1. gün grafide tanımlanan infiltrasyon alanında gerileme mevcut olup sağ kostofrenik sinüs açıktır. Sol akciğerde parakardiyak alanda infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı izlenmekte olup yeni gelişimlidir.



**Gün7:** Entübasyon sonrası kontrol grafisi sol akciğer alt zonda 3. günde grafide tanımlı infiltrasyon alanında regresyon mevcuttur. Sol akciğerde parakardiyak alanda izlenen infiltrasyon ile uyumlu opasite artışı 3. Günkü grafide göre progresyon göstermektedir. Sol kardiyofrenik sinüs kapalı, diğerleri açıktır



**Gün12:** Entübasyon sonrası kontrol grafisi sağ akciğer alt zonda 7. günde grafide tanımlanan infiltrasyon alanında gerileme mevcut olup sağ kostofrenik ve kardiyofrenik sinüs açıktır. Sağ akciğer alt zonda retikülonodüler tarzda yoğunluk artışı izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesi gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanıldığı yerlerde meydana gelen enfeksiyonların en az %10-20'sinin çoklu dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu bilinmektedir<sup>5,7</sup>. *P. aeruginosa* sahip olduğu pek çok virülans faktörü ve nemli ortamlara karşı olan affinitesi sayesinde özellikle hastane ortamlarında, çiçeklerde, lavabolarda, temizlik aletlerinde, hastalara müdahale edilen tıbbi cihazlarda, hatta dezenfektaların içerisinde bile yaşamını sürdürebilen bu bakteri hastadan hastaya direk olarak yada çevreden veya kullanılan aletler aracılığıyla bulaşarak hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Fırsatçı bir patojen olarak kabul edilen *P. aeruginosa* yoğun bakım üniteleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan servisler yanık üniteleri, kemoterapi birimleri gibi immunsuprese hastaların yoğun olarak buldukları ortamlarda kolonize olup ciddi enfeksiyonlara ve hastane içi salgınlara yol açabilirler<sup>8,9</sup>.

*Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları tedavisinde kullanılan antibiyotik seçenekleri çoklu ilaç direnci görülmesi nedeniyle kısıtlıdır. Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, güvenilir antibakteriyel etkinlikleri nedeniyle *Pseudomonas* enfeksiyonlarında sık kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bu grup antibiyotikler sıklıkla aminoglikozidlerle kombine edilerek tedavide kullanılmaktadır<sup>1,10</sup>.

Yücel ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan, yıllara göre direnç artışının değerlendirildiği çalışmada *pseudomonas* kökenleri arasında amikasin'e karşı direnç oranının azaldığı, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, aztreonam ve siprofloksasin gibi antibakteriyellere karşı ise direnç oranlarında önceki yıllara nazaran istatistiksel açıdan anlamlı derecede artışlar olduğu tespit edilmiştir<sup>11</sup>. Yatan hastalara ait klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşunun dahil edilerek yapıldığı bir başka çalışmada ise izolatların %88'inde çoklu ilaç direnç tespit edilmiştir<sup>12</sup>. Taşbakan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'nin etken olduğu ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konularak kolistin başlanan 9 hastadan 5'inin *A. Baumannii* (%55.6) ve 4 (%44.4)'ünün *P. Aeruginosa* olduğu bildirilmiştir. Kolistin tedavisi verilen 9 hastanın 6 (%66.7)'sında mikrobiyolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir.

Hastaların 3 (33.3)'ü tüm antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların eradike edilememesi, (33.3)'ü de yoğun bakım ünitesi izleminde gelişen başka enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Sonuçta kolistin tedavisiyle olguların üçte ikisinde tüm antibiyotiklere dirençli kökenlerin (*P. Aeruginosa* ve *A.baumannii*) tedavisi başarıyla yapılabilmüş bu tip çok ilaç dirençli izolatları tedavisinde kolistinin güvenli ve etkin bir antibiyotik olduğu görüşüne varılmıştır<sup>3</sup>.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz ve uzun süre kullanılması, mikro organizmalarda direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde uygun antibiyotik tedavisi ile mortalite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yerinde ve uygun antibiyotik tedavi protokolü uygulanan hastalarda mortalite oranının %12 düzeylerinde olduğu bildirilirken, uygun antibiyotik tedavi protokollerinin uygulanmadığı durumlarda ise mortalite oranının %52 düzeylerine kadar çıkabildiği bildirilmiştir<sup>13</sup>. Çoklu ilaç direnci geliştirebilme özelliğine sahip *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonu olan ve tüm antibiyotiklere dirençli 7 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kolistin ve beta laktam kombinasyon tedavi sonuçları irdelenmiş, hastaların 4 (%57.1)'ünde mikrobiyolojik eradikasyonun sağlandığı bildirilmiştir<sup>14</sup>. Benzer bir başka çalışmada ise çoklu ilaç dirençli olan *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'nin neden olduğu 21 pnömoni hastasının tedavisi nebulize kolistin verilerek yapılmış, çalışmada %87 oranında mikro biyolojik ve %57 oranında ise klinik yanıt elde edildiği bildirilmiştir<sup>15</sup>.

Hastanemizde daha önce karşılaşılan *P.aeruginosa* izolatlarında bir ya da iki antibiyotik grubuna direnç olduğu görülürken, yoğun bakım ünitesinde yatan bir hastada ilk kez çoklu ilaç direnci bulunan (extensively drug-resistant) *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir. Hastanın ileri yaşta (67 yaş) ve parapleji olmasının da enfeksiyonun oluşmasına muhtemel katkılarının olabileceği düşünülebilmele birlikte bu enfeksiyonun nozokomiyal enfeksiyon olmamasına karşın özellikle yoğun bakım ünitesi gibi yüksek riskli bir birimde ortaya çıkması enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve antibiyotik kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Ayrıca enfeksiyon düşünülen durumlarda ampirik olarak başlanan antibiyotiklerin in- vitro koşullarda duyarlılığı mutlaka kontrol

edilmeli, tedavi sırasında bile direnç gelişebileceği göz önünde bulundurularak kültür antibiyogram isteğinin yenilenmesi düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Aktas Z, Satana D, Kayacan C, Can B, Gönüllü N, Küçükbaşmacı O. Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları ve beta-laktam direnç mekanizmalarının tiplendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2012;46:386-97.
2. Berezin EN, Solorzano F. Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. J Infect Dev Ctries 2014; 13; 8(8): 942-53.
3. Tasbakan MS, Pullukcu H, Ekren Korkmaz P, Öz AT, Midilli M, Aydemir Ş et al. Panrezistan Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii ile gelişen ventilatörle ilişkili pnömonilerde kolistin kullanımı. Mikrobiyol Bul. 2009;43:61-70.
4. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2004;18:145-8.
5. Gultekin B, Eyigor M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas kökenlerinin antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2004;18:1-4.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second Informational Supplement, M100-S22. Wayne, PA, CLSI, 2012.
7. Aliskan H, Çolakoglu Ş, Turunc T, Demiroglu YZ, Erdogan F, Akın S et al. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi. Mikrobiyol Bul. 2008;42:321-9.
8. Kılınç Ç, Güçkan R, Idil Ö, Gülyüzlü Y, Çapraz M, Ulutas KT. Determining Hepatitis C virus genotype distribution of amasya area. Ulutas Medical Journal. 2015;1:41-3.
9. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of Pseudomonas aeruginosa in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. Am J Infect Control 2005;33:41-9.
10. Gündüz T, Sivrel Arısoy A, Alğun U, Borand H, Ozbakkaloğlu B. Pseudomonasa eruginosa suşlarının antimikrobiklere direnci. Enfeksiyon Dergisi. 2005;19:53-6.
11. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk E, Şahin İ. Pseudomonas aeruginosa izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi. ANKEM Derg. 2006;20:152-5.
12. Öztürk E, Albayrak HT, Altınöz A, Ankaralı H. Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. ANKEM Derg. 2010;24:117-23.
13. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 1999;115:462-74.
14. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. BMC Infect Dis. 2005;5:24.
15. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis. 2005;41:754-7.



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Nasolabial cyst: imaging findings

#### Nazolabial kist: görüntüleme bulguları

Kenan Varol<sup>1</sup>, Arif Hikmet Çatakoğlu<sup>2</sup>, Fatma Zeynep Özen<sup>3</sup>, Çetin Kılıncı<sup>4</sup>, Rıdvan Güçkan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Amasya University SS Education and Research Hospital, Division of Radiology, <sup>2</sup>Division of Head and Neck Surgery, <sup>3</sup>Division of Pathology, <sup>4</sup>Division of Microbiology, Amasya, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):183-186.*

#### Abstract

Nasolabial cysts are rare nonodontogenic lesions of the maxillofacial area. Other odontogenic and non-odontogenic masses should be taken into consideration in definitive diagnosis. In this case report, ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging findings of a nasolabial cyst in a 32-year-old male patient were presented with the literature.

**Key words:** Nasolabial cysts, computed tomography, magnetic resonance imaging, calcification

#### Öz

Nazolabial kistler, maksillofasial bölgenin nadir rastlanan nonodontojenik lezyonlarıdır. Ayırıcı tanıda diğer odontojenik ve non-odontojenik kitleler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olgu sunumumuzda, 32 yaşında erkek hastada rastlanan nazolabial kistin ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Nazolabial kist, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, kalsifikasyon.

## INTRODUCTION

Nasolabial cysts are rare, non-odontogenic soft tissue lesions and they make up 0.7% of all cysts of the jaw<sup>1</sup>. Although they may occur at any age, they are more common in women, in fourth and fifth decades and on the left side of the face<sup>2</sup>. Its pathogenesis is not known for sure. It was thought to result from inflamed mucous glands; however, it has recently been suggested that it develops as a result of embryonal cell residues related with nasolacrimal canal<sup>3</sup>.

Nasolabial cysts are mostly located on upper lip and nasal vestibule. As long as they are not infected, they generally cause swelling without pain and they can rarely cause nasal obstruction. Typically, they cause swelling in canine fossa, upper lip, gingivolabial sulcus, nasal ala and nasal vestibule<sup>2</sup>. Cysts may get bigger to cause removal of nasolabial folds and swelling in nasal ala. Computerized tomography (CT) is important in diagnosis. Although they are seen as extrasosseous located soft tissue cysts,

sometimes they may cause bone erosion<sup>4</sup>. In definitive diagnosis, infections of the nasolabial area or other mass lesions should be taken into consideration. In this case report, ultrasonography (USG), CT and MRI findings, diagnosis and treatment of a nasolabial cyst case were discussed with the literature.

## CASE

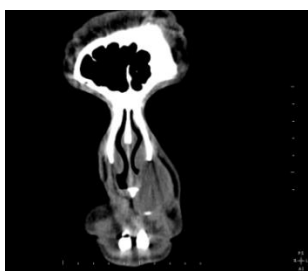
Thirty two-year-old male patient was admitted to otorhinolaryngology clinic with complaints of swelling and blockage on the left side of his nose. He stated that he had these complaints for three years; however, the complaints had increased during the past year. His examination in the otorhinolaryngology clinic revealed a mobile soft mass lesion on the left nasoalveolar localization which removed the nasolabial sulcus, well-demarcated with palpation with a smooth surface and with a size of approximately 3x2.5 cm. Anterior rhinoscopy showed that the lesion narrowed the air

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Kenan Varol, Amasya University SS Education and Research Hospital, Department of Radiology, Amasya Turkey. E-mail: drkenanvarol@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 01.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 27.10.2015

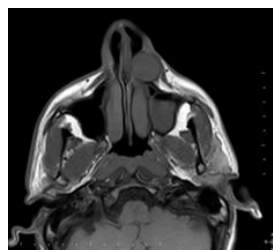
passage from the lateral nasal wall in the right nasal vestibule base and lower concha anterior.

Superficial USG performed for the distinction of cyst-solid showed anechoic cystic structure with a smooth contour and thin wall. Paranasal sinus CT and craniofacial MRI were performed to determine the borders of the lesion and its relationship with the adjacent tissues. CT examination showed hypodense nodular lesion on the left nasolabial area with a smooth contour, homogeneous internal structure and a focal calcification focus on the inferior wall (18 HU). Secondary to mass effect, it was seen to be narrowed at left nasal passage inferior and displaced at lower concha anterior medial. No destruction was found in the adjacent bony structures (Figure 1). MRI showed cystic lesion of intermediate intensity at T1A sequence and hyperintense cystic lesion with homogenous internal structure at T2A sequence in the nasolabial area. Lesion borders were distinguished from the adjacent soft tissues (Figure 2).

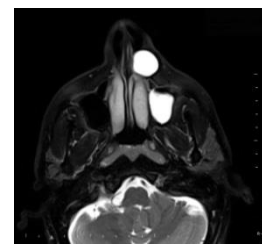
With a prediagnosis of nasolabial cyst, the patient underwent surgery with sublabial approach under general anesthesia. During the operation, it was found that the cyst wall was attached to the nasal mucosa and secondary to this, an orifice was seen to form at postop nasal mucosa. Postop was left to secondary healing with one week long compressive dressing. Total recovery was seen in the first month follow-up. No complications developed in the follow-ups. Pathology result reported cyst lined by pseudostratified prismatic epithelium the surface of which contained squamous metaplasia in an area. Aerob or anaerob reproduction was not found in microbiology culture.



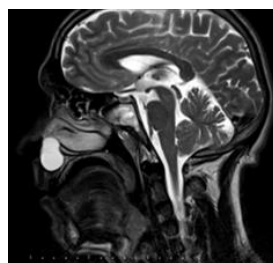
**Figure 1.** In paranasal CT examination, smooth lined hypodense lesion narrowing the nasal passage in the left nasolabial area. Focus of focal calcification on the inferior wall of the lesion.



**Figure 2a.** Axial MRI-T1; smooth lined lesion of intermediate intensity in the left nasolabial area



**Figure 2b.** Axial MRI-T2; the lesion has homogenous hyperintense appearance. Pressure to the left inferior concha from the anterior.



**Figure 2c.** Sagittal MRI-T2; Smooth lined hyperintense lesion can be clearly distinguished from the adjacent tissues. Pressure to the inferior concha from below.



**Figure 2d.** Coronal MRI-T2; Extension of the hyperintense lesion to the nasal cavity and narrowing in the nasal passage.

## DISCUSSION

Nasolabial cyst was first defined by Zuckerkandl in 18821. Names like nasoalveolar cyst, mucoid cyst, subalar cyst, nasal vestibular cyst and nasal wing cyst have been used for nasolabial cyst. However, the most common use in literature is nasolabial cyst<sup>4</sup>.

Although the pathogenesis of nasolabial cyst is not known for sure, the view that it is a “fissural cyst” which is formed as a result of the defect in the fusion of medial nasal wall, lateral nasal wall and maxillary process between the 4-8th weeks of intrauterine is common<sup>1</sup>. Usually one-sided and is more common on the left side of the face<sup>2</sup>. In our case, the lesion was on the left and unilateral and it was in parallel with the literature.

Nasolabial cysts are clinically asymptomatic in general. Symptomatic patients may show local pain,

and asymmetric swelling on the wings of the nose and on the face. El-Hamd defined nasolabial cyst as a swelling which got bigger slowly and without pain in 3-5 years and mentioned nasal blockage and cosmetic problems among the complications<sup>2</sup>. Bull et al. reported that cystic mass which formed a swelling in the nasolabial area was a typical finding for nasolabial cyst<sup>5</sup>. In our case, our patient's complaints on admission were facial asymmetry and swelling on the left side of the nose, in parallel with the literature. Although he had complaints for 3 years, his complaints had increased for the past year and air passage had narrowed on the left side.

Histopathologically, nasolabial cyst has fibrous capsule, it includes yellowish transparent fluid, pseudo multilayered cutaneous columnar epithelium and goblet cells and sometimes multi layered flat epithelium. Focal squamous metaplasia and broad apocrine changes have been reported<sup>6</sup>. Our case was reported as cyst lined by pseudostratified prismatic epithelium the surface of which contained squamous metaplasia in an area.

Nasolabial cysts have a high risk of being infected since they are anatomically close to the mouth and the nose area. As outset symptoms, cyst infection and related complaints can be seen<sup>7</sup>. No reproduction was found in the aerob and anaerob cultures of our case.

The diagnosis of nasolabial cysts are made through clinical and histopathological findings. Through imaging techniques such as USG, CT and MRI, cyst localization, its content and its association with the adjacent tissues can be assessed. Akinbami et al<sup>8</sup>. reported that USG is valuable in the definitive diagnosis of cysts, tumors, hemangioma and soft tissue swellings in the cervicofacial area. In our case, as first imaging technique for the soft tissue swelling that caused asymmetry, USG examination was made and cystic content was found. CT and MRI were made to assess its association with the adjacent tissues. In CT, bone erosion can sometimes be seen in the anterior maxillary buccal cortex. This finding probably develops as a result of the long term pressure of the cyst, especially if the cyst is big<sup>9</sup>. No bone erosion was found in the paranasal CT examination performed on our case. Focal calcification focus was found on the inferior wall of the lesion and to our knowledge, wall calcification has not been previously reported in literature. Pruna et al. reported intermediate intense at T1 weighted sequence, hyperintense at T2 weighted sequence and

hypointense on the lesion border<sup>10</sup>. Aquilino et al. found hyperintense signal at T1 and T2 weighted sequences and stated that the hyperintense appearance at T1 weighted sequence was due to the protein content of the cyst<sup>3</sup>. In our case, in line with the literature, intermediate intense at T1 weighted sequence and hyperintense signal at T2 weighted sequence was seen.

For its definitive diagnosis, slowly growing, soft, painless neoplastic, progressive, odontogenic and nonodontogenic lesions with benign appearance should come to mind. Periapical inflammatory lesions such as granulation, cyst and abscess can erode the bone and can merge with this lesion. Non-odontogenic epidermoid or epidermal inclusion cysts can cause similar clinical picture<sup>7</sup>. In definitive diagnosis, nose base furuncle, facial cellulite and acute maxillary sinusitis should also be considered<sup>8</sup>.

For these cysts, standard treatment option is surgical resection with sublabial approach<sup>7</sup>. Compressive dressing should be required for the potential space that forms after surgical resection not to be filled with hematoma or seroma. Cyst excision with sublabial approach was performed on our case. Compressive dressing was made postop for one week. No complication developed in follow-ups.

As a conclusion, nasolabial cysts are rare nonodontogenic lesions. The diagnosis is made with radiological and histopathological examinations. Additional imaging techniques are required for definitive diagnosis. Radiological imaging techniques are important in making definitive diagnosis, planning the treatment and determining the surgical limits. In our paper, we presented the imaging findings of a patient diagnosed with nasolabial cyst in line with the literature and shared our knowledge about the diagnosis and treatment of such cases.

## REFERENCES

1. Chinellato LE, Damante JH. Contribution of radiographs to the diagnosis of nasoalveolar cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58:729-35.
2. El-din K, El-hamd AA. Nasolabial cyst: a report of eith cases and a review of the literature. *J Laryngol Otol.* 1999;113:747-9.
3. Aquilino RN, Bazzo VJ, Faria RJ, Eid NL, Bóscolo FN. Nasolabial cyst: presentation of a clinical case with CT and MR images. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:467-71.



4. Cohen MA, Hertzanu Y. Huge growth potential of the nasolabial cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59:441-5.
5. Bull TR, McNeill KA, Milner G, Murray SM. Nasoalveolar cysts. *J Laryngol Otol.* 1967;81:37-44.
6. Toribio Y, Roehrl MH. The nasolabial cyst a nonodontogenic oral cyst related to nasolacrimal duct epithelium. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:1499–1503.
7. Yuen HW, Julian CY, Samuel CL. Nasolabial cysts: clinical features, diagnosis, and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45:293-7.
8. Akinbami BO, Ugboko VI, Owotade FJ, Obiechina AE, Adetiloye VO, Ayoola O. Applications of ultrasonography in the diagnosis of soft tissue swellings of the carvicofacial region. *West Afr J Med.* 2006;25:110–8.
9. Erkan AN, Yilmazer C, Yilmaz I, Bolat FA. Nasoalveolar cysts: review of 3 cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2005;67:196-8.
10. Pruna X, Inaraja L, Gallardo E, Serra J, Casamitjana F, Serrano A. Value of sonography in the assessment of space-occupying lesions of the anterior nasal fossa. *J Clin Ultrasound.* 2000;28:14-9.



## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Granulocytic sarcoma of finger: a case report

Parmakta granülositik sarkom: olgu sunumu

Ayşin Purbager<sup>1</sup>, Merve Özen<sup>1</sup>, Hülya Aslan<sup>1</sup>, Sermin Tok<sup>1</sup>, Emrah Koçer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Baskent University School of Medicine, Department of Radiology, <sup>2</sup>Department of Pathology, Adana/Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):187-190.*

#### Abstract

Granulocytic sarcoma is an extramedullary tumor of immature myeloid cells. Such tumors may be located in any part of the body. We report a case of isolated granulocytic sarcoma of finger; which, to our knowledge, is the first report of that localization. A thirty-year-old woman with acute myeloid leukemia (AML) presented with progressive swelling and onychoptosis at her right fourth finger. The distal phalanx was excised and the tumor turned out to consisted of atypical myeloid cells, infiltrating bone trabeculae. Despite its rarity, considering myeloid sarcoma of the finger as a possible diagnosis may prevent inappropriate treatment in leukemia patients.

**Key words:** AML, granulocytic sarcoma

#### Öz

Granülositik sarkom, immatür myeloid hücrelerin oluşturduğu ekstramedüller bir tümördür. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Bu yazıda 30 yaşında, akut myeloid lösemi (AML) tanılı, kadın olguda el parmağında izlenen granülositik sarkom sunulmuştur. Literatürde bugüne kadar el parmağı lokalizasyonunda granülositik sarkom vakası bildirilmemiştir. Fizik muayene ve radyolojik incelemelerde distal falankstan köken alan yumuşak doku lezyonu izlenmiş ve lezyon eksize edilmiştir. Histolojisinde tümörün kemik yapıyı infiltre eden atipik myeloid hücrelerden oluştuğu gözlenmiştir. Nadir bir tümör olan granülositik sarkomun el parmağındaki görülebildiği, lösemi hastalarında en uygun tedaviyi gerçekleştirmek açısından akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** AML, granülositik sarkom

## INTRODUCTION

Granulocytic sarcoma, also known as myeloid sarcoma or chloroma, is a proliferation of immature myeloid cells in the soft tissue or bone producing a clinically evident tumor. The lesion may precede or occur concurrently with acute or chronic myeloid leukemia or with other types of myeloproliferative disorders or myelodysplastic syndromes<sup>1</sup>. The incidence of myeloid sarcoma in the course of acute myeloid leukemia has been reported to range from 3–4.7%. The occurrence of extra-medullary lesions before the onset of overt disease is rare<sup>2</sup>.

Although acute myeloid leukemia is a marrow-based disease, bone involvement with erosion is very rare; most lesions are seen in solid organs or soft tissues<sup>3</sup>. Granulocytic sarcomas have been reported in the

temporal bone, shoulder bones, and tibia<sup>4-6</sup>, and most cases occur in patients with known leukemia, or those who eventually develop the disease<sup>1</sup>. To our knowledge, we report the first case of a chloroma localized to the finger.

## CASE

A 30-year-old female patient with acute myeloid leukemia had been in post-bone-marrow-transplant remission for 4 years. She presented with onychoptosis and a 4-month history of progressive swelling of the fourth finger of her right hand starting from the nail bed, and erythema of the volar and dorsal sides of the phalanx. She had no recent history of trauma, fever, or weight loss.

Examination of her right hand revealed a vascular, soft tissue mass elevating the nail plate. The

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Merve Özen, Başkent University School of Medicine, Department of Radiology, Adana, Turkey. E-mail: ozenmerve@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 14.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 30.10.2015

maximum width of the mass was 3 cm. She reported no subjective paresthesia at the tip of the finger. Laboratory results were within normal ranges. The patient showed no other skeletal or soft tissue abnormalities and there was no family history of bone or hematologic cancers.

The orthopedist scheduled radiography and magnetic resonance imaging (MRI) of the hand for further evaluation. An antero-posterior (AP) radiograph showed medullary bone sclerosis and soft tissue swelling (Figure 1a). MRI demonstrated a

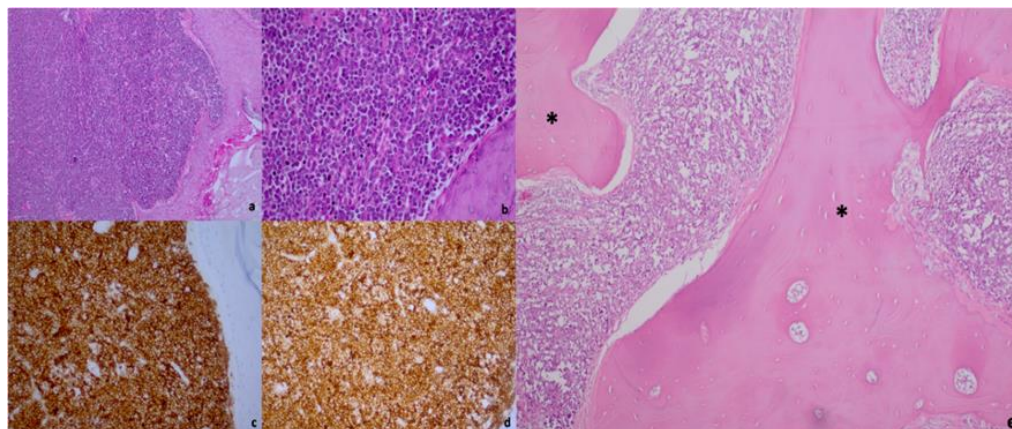
heterogenous, rounded, soft tissue mass measuring 20 × 15 mm surrounding the volar and dorsal aspects of the right fourth distal phalanx. The lesion demonstrated hyperintense signal on T2-weighted and fat-saturated T2-weighted images (Figure 1b, c). Contrast-enhanced fat-saturated T1-weighted images showed significant contrast enhancement (Figure 1d). The bone cortex was not destroyed, but the medullary bone diameter was reduced compared with the other fingers. Based on the MRI findings, we made a presumptive diagnosis of a sarcomatous lesion.



**Figure 1** (a) AP radiograph. Medullary bone sclerosis, soft tissue swelling of distal phalanx of fourth finger. (b) Sagittal T2-weighted MR image. The medullary bone and soft tissue mass are hyperintense. (c) Coronal fat-saturated T2-weighted image also shows the lesion as hyperintense. (d) Contrast enhanced fat saturated T1 weighted axial plane image shows contrast enhancement of the soft tissue component of the lesion (asterisks).

The distal phalanx of the fourth finger was surgically resected. Histopathological evaluation revealed a neoplastic mass of atypical myeloid cells, morphologically immature hematopoietic cells indicative of relapsed acute myeloblastic leukemia,

infiltrating the bone trabeculae, subcutaneous tissue, and epidermis. Immunohistochemical evaluations were positive for LCA, CD43, TdT, Bcl-2, CD34, and lysozyme. The histopathologic diagnosis was chloroma (Figure 2).



**Figure 2. Histopathology.** The set of microphotograph as reveals diffuse cutaneous infiltration (a) composed of medium sized cells some with round to oval nuclei that have finely dispersed chromatin and small nucleoli (b). The neoplastic cells were diffuse strong positive with CD43 (c) and CD34 (d). (a: HE X100, b: HE X200, c: CD43 X200, d: CD34 X200). (e) HE X100, bone trabecula (asterisks). Diffuse infiltration of neoplastic myeloid cells between the bone trabecula

## DISCUSSION

Myeloid sarcoma can develop at any age but is most common among young adults<sup>7</sup>. Musculoskeletal involvement is usually seen in symptomatic patients. Commonly involved sites include the orbit, sacrum, sinuses, spine, sternum, and ribs<sup>6</sup>. The tumor is thought to grow in the bone marrow and has a tendency for ligamentous and periosteal involvement, which most likely occurs by migration through the Haversian canals<sup>8</sup>. In advanced phases, osseous infiltration presents mainly as a focal radiolucent zone or sclerosis<sup>6</sup>. In this case, an AP radiograph showed no definitive bone changes, apart from minimal medullary bone sclerosis. However, medullary bone involvement was evident on MRI.

Local therapy (e.g., surgery or radiation therapy) can cure focal relapse, and early diagnosis is thus essential<sup>2</sup>. However, localization of the tumor on the hand is an important prognostic factor, regardless of the treatment method, given that the survival rate is much higher when the distal parts of the extremities are affected<sup>9</sup>.

Granulocytic sarcoma lesions are usually multiple and solid, recurring at different sites in nearly 50% of patients<sup>3</sup>. Granulocytic sarcoma lesions tend to be multicentric and solid, and recurrence is very common. Although these important clues can help to make a diagnosis, isolated lesions of granulocytic

sarcoma may be difficult to differentiate from other focal malignancies, such as lymphoma or carcinoma<sup>3</sup>. In the present case, there was no other soft tissue or bone lesion suggestive of granulocytic sarcoma.

The optimal therapeutic management of myeloid sarcoma remains uncertain. The options include chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, radiotherapy, and surgery. Surgical resection was preferred by our orthopedicians because of the aggressive pattern of the tumor.

To the best of our knowledge this is the first published report of myeloid sarcoma of the finger. Despite its apparent rarity, considering myeloid sarcoma of the finger as a possible diagnosis and carrying out the appropriate diagnostic tests (especially in leukemia patients) may prevent unnecessary or inappropriate treatment. Importantly, aspiration biopsy should be included in the diagnostic algorithm for any kind of soft tissue swelling or mass in a patient with acute myeloblastic lymphoma. Although AP radiographs are essential in the diagnostic work-up of musculoskeletal disorders, the absence of further imaging can lead to an incorrect diagnosis. MRI is necessary to reveal bone involvement and is an essential diagnostic step in leukemia patients presenting with bone or soft tissue lesions.

**REFERENCES**

1. Puranen MH, Ropponen KM, Kellokoski JK. Myeloid sarcoma: Case report with an unusual presentation in radicular cyst capsule. *Oral Oncol Extra.* 2006;42:190–3.
2. Breccia M, Mandelli F, Petti MC, D'Andrea M, Pescarmona E, Pileri SA et al. Clinico-pathological characteristics of myeloid sarcoma at diagnosis and during follow-up: report of 12 cases from a single institution. *Leuk Res.* 2004;28:1165–9.
3. Ooi GC, Chim CS, Khong PL, Au WY, Lie AKW, Tsang KWT et al. Radiologic manifestations of granulocytic sarcoma in adult leukemia. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1427–31.
4. Chang KH, Kim DK, Jun BC, Park YS. Temporal bone myeloid sarcoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2:198–202.
5. Gómez N, Ocón E, Frieria A, Peñarrubia MJ, Acevedo A. Magnetic resonance imaging features of chloroma of the shoulder. *Skeletal Radiol.* 1997;26:70–2.
6. Fritz J, Vogel W, Bares R, Horger M. Radiologic spectrum of extramedullary relapse of myelogenous leukemia in adults. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:209–18.
7. Zago LBR, Ladeia AAL, Etchebehere RM, de Oliveira LR. Testicular myeloid sarcoma: case report. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35:68–70.
8. Haygood TM, Marom EM, Weber DM. Myeloma and Leukemia. In: Silverman PM. *Oncologic Imaging: A Multidisciplinary Approach.* Elsevier Health Sciences. 2012;509–29.
9. Gokalp MA, Kaplanoglu V, Unsal SS, Erten R. Ewing's sarcoma of the finger. *J Clin Imaging Sci.* 2014;4:57.



## EDITÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

### **Bladder herniation into inguinal canal: an important differential diagnosis of inguinal hernia**

İnguinal kanala mesane herniasyonu: inguinal herninin önemli bir ayırıcı tanısı

Süleyman Solak<sup>1</sup>, Yahya Ayhan Acar<sup>2</sup>, Emin Uysal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bagcilar Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>San Francisco VA Medical Center, Department of Anaesthesiology, San Francisco CA, USA

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):191-192.*

Dear Editor,

Bladder herniation is a rare clinical condition and can be accompanied with 1-4% of all inguinal hernias and can have serious complications. Bladder herniation must be considered in the evaluation of inguinal hernias, and most importantly, urinary tract infections (UTIs), acute renal failure, vesico-urethral reflux, and obstructive nephropathy as common complications. Incidental diagnosis of bladder herniation has been reported often and re-emphasizes the careful and systematic assessment of all patients and diagnostic tests.

A 59-year old male was admitted to the emergency department with a complaint of abdominal pain, groin swelling, and dysuria for two days. The patient denied a 13-year history of insulin-dependent diabetes mellitus, nor any other chronic diseases.

His vital signs were: BP 130/70 mmHg, pulse rate 82 bpm (regular), temperature 36.4 °C, and SaO<sub>2</sub> 95 %. A herniation was palpated in his right inguinal region. Heart and lung auscultation, and other systemic examination were unremarkable.

Laboratory values revealed a haemoglobin value of 14.2 mg/dl (ref: 13.3-17.2), WBC 12.3 x10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup>, and platelet count 225x10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup> (ref: 130-400). Arterial blood gas values on room air showed a pH 7.38, PCO<sub>2</sub> 40.3 mmHg (ref: 35-46), and PO<sub>2</sub> 68.2 mmHg (ref: 80-100). Urinalysis showed 3-4 WBCs/hpf. Routine biochemical analyses were in normal ranges except: glucose 228 mg/dL, urea 90 mg/dL, and creatinine 1.7 mg/dL.

Non-contrasted abdominal tomography was performed for differential diagnosis of pelvic pain and showed that the mass was a herniation of the bladder through the inguinal canal. (Figure 1).

Patient was consulted to the urology clinic and emergent surgical treatment was not indicated. Patient was administered intravenous normal saline and treated for urinary tract infection. Renal function tests improved.

Abdominal pain is one of the most frequent complaints in emergency departments and inguinal hernia is a common cause of abdominal pain. Herniation of the bladder through the inguinal canal can mimic direct inguinal hernia and it is usually associated with additional urinary symptoms<sup>1-3</sup>. Herniation of bladder into scrotum<sup>4,5</sup> has also been reported.

Some serious urinary complications to consider in herniation of the bladder include: perforation<sup>6,7</sup>, vesico-urethral reflux<sup>8</sup>, obstructive nephropathy<sup>9,10</sup> and renal failure. In our patient there was acute renal failure, but it was not post renal because there was not any urinary obstruction and regressed with intravenous saline administration.

Computed tomography<sup>11</sup> and cystography<sup>12</sup> are the major modalities in the diagnosis of bladder herniation. Many case reports in the literature have been reported as the incidental diagnosis of bladder herniation, such as bone imaging<sup>13-17</sup> and PET scan<sup>18,19</sup>. Our patient was also diagnosed with

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yahya Ayhan Acar, Madical Simulation Fellow, Department of Anesthesiology, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, CA USA E-mail: yahya\_acar@yahoo.com  
Geliş tarihi/Received: 30.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 08.09.2015

computed tomography and did not show any complication.



**Figure 1. Non-contrast abdominal tomography shows the herniation of bladder into inguinal canal**

Bladder herniation must be considered in the differential diagnosis of all inguinal hernias because it may result in serious complications, such as perforation and renal failure. Bladder herniation has been diagnosed incidentally in many cases, hence it can be more frequent than expected.

#### Acknowledgements

Authors thank to Mark Ciano for the great efforts in editing the article.

#### REFERENCES

1. Comrie D. Herniation of bladder, simulating a direct inguinal hernia. *Postgrad Med J*. 1948;24:486.
2. Bernstein JE, Meyer K. Groin hernia with inguinoscrotal herniation of the urinary bladder. *Clin Nucl Med*. 1987;12:155-6.
3. Lang EK. Herniation of the Bladder into a Right Femoral Hernia. *J Indiana State Med Assoc*. 1964;57:1356-7.
4. Butterman M. Urinary bladder herniation into the scrotum. *Mt Sinai J Med*. 1972;39:517-21.
5. Ketonen PE, Mattila T, Koikkalainen K, Pantzar P. Massive scrotal herniation of the urinary bladder. *Int Surg*. 1976;61:171-2.
6. Kunit T, Hruba S, Schaetz T, Janetschek G, Lusuardi L. Bladder incarceration with perforation in scrotal herniation: A case report. *Can Urol Assoc J*. 2014;8:381-3.
7. Oesterling JE, Goldman SM, Lowe FC. Intravesical herniation of small bowel after bladder perforation. *J Urol*. 1987;138:1236-8.
8. Gaffney CM. Case profile: bladder herniation and bilateral vesicoureteral reflux. *Urology*. 1983;22:549-50.
9. Pasquale MD, Shabahang M, Evans SR. Obstructive uropathy secondary to massive inguinoscrotal bladder herniation. *J Urol*. 1993;150:1906-8.
10. Vyas S, Chabra N, Singh SK, Khandelwal N. Inguinal herniation of the bladder and ureter: an unusual cause of obstructive uropathy in a transplant kidney. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25:153-5.
11. Andac N, Baltacioglu F, Tuney D, Cimsit NC, Ekinci G, Biren T. Inguinoscrotal bladder herniation: is CT a useful tool in diagnosis? *Clin Imaging*. 2002;26:347-8.
12. Hamidi Madani A, Mohammadi Nikouei H, Baghani Aval H, Enshaei A, Asadollahzade A, Esmaili S. Scrotal herniation of bladder: a case report. *Iran J Med Sci*. 2013;38:62-4.
13. Lee HK, Skarzynski J. Bladder herniation in inguinal hernia detected during bone imaging. *Clin Nucl Med*. 1986;11:740.
14. Lee TA, 3rd, Siddiqui AR. Urinary bladder herniation into the scrotum seen on bone imaging. *Clin Nucl Med*. 1986;11:435.
15. Vidal-Sicart S, Pons F, Huguet M, Setoain FJ, Herranz R. Bladder herniation detected on a bone scan. *Clin Nucl Med*. 1995;20:949-50.
16. Stewart CA, Hung GL, Olsen B, Bennett C. Urinary bladder herniation into the scrotum. Incidental demonstration on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 1996;21:498.
17. Ilgan S, Ozguven M, Emer MO, Karacalioglu AO. Massive inguinoscrotal herniation of the bladder with ureter: incidental demonstration on bone scan. *Ann Nucl Med*. 2007;21:371-3.
18. Hinojosa D, Joseph UA, Wan DQ, Barron BJ. Inguinal herniation of a bladder diverticulum on PET/CT and associated complications. *Clin Imaging*. 2008;32:483-6.
19. Moe DC, Parisi MT. Inguinal bladder herniation: an unexpected finding on Tc-99m MAG-3 renogram. *Clin Nucl Med*. 2008;33:150-2.



## EDITÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

### Uncomplicated struma ovarii in an old-aged woman with total uterine prolapse

Total uterus prolapsusu olan yaşlı kadın hastada komplikasyonsuz struma ovarii

Mustafa Ulubay<sup>1</sup>, Fahri Burçin Fıratlıgil<sup>1</sup>, Uğur Keskin<sup>1</sup>, Ulaş Fidan<sup>1</sup>, Mustafa Öztürk<sup>2</sup>, Ali Fuat Çiçek<sup>3</sup>, Müfit Cemal Yenen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Gulhane Military Medical Academy, Obstetrics and Gynecology, <sup>3</sup>Pathology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Etimesgut Military Hospital, Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):193-195.*

Dear Editor,

We wish to call attention to an uncomplicated rare ovarian tumor called struma ovarii with concomitant uterine prolapse and discuss its clinicopathological characteristics.

Struma ovarii is a rare ovarian tumor, that is the presence of thyroid tissue in the tumor and was first described in 1899<sup>1</sup>. Struma ovarii is commonly seen between the ages of 40 – 60 years and its incidence is approximately 0.3% of all the ovarian tumors and nearly 1% of all ovarian teratomas<sup>2,3</sup>.

The symptoms of struma ovarii are generally similar to other ovarian tumors, especially abdominal distension and pain, pressure effects on rectum or bladder as constipation / urinary incontinence, weight loss, eating difficulties and feeling full<sup>4,5</sup>. The treatment of benign struma ovarii is surgical resection, and it is usually cured by this procedure<sup>4</sup>.

In our case, a female multipar patient aged 66, applied to our clinics because of a protrusion of tissue from the vagina. Her complaint has continued for four years. In the patient's anamnesis and family history, no chronic disease or surgical examination with an unremarkable family history except for hypertension and glaucoma was observed. The patient's gynecological examination showed, total uterine prolapse with stage III was assessed. In transvaginal ultrasonographic

examination (General Electric Logiq S6® , 1.5-4.5 MHz probe, Waukesha, WI U.S.A.) the uterus 5x7x4 centimeters in diameter; the uterine myometrium was homogeneous, no focal lesion was seen within it; the endometrial three layer pattern measured at 4 millimeters and in the left adnexal area was revealed a 2.5-cm cystic lesion with no septations, well- demarcated, hypoechoic mass most likely ovarian in origin by location alone (Fig.1).



**Figure 1.** Ultrasonographic appearance of the cyst

Her routine biochemical results and tumor markers detected were within the normal reference intervals.

A vaginal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy procedure was performed on the patient with the diagnosis of total uterine prolapse. The cystic lesion on the left ovary was sent to

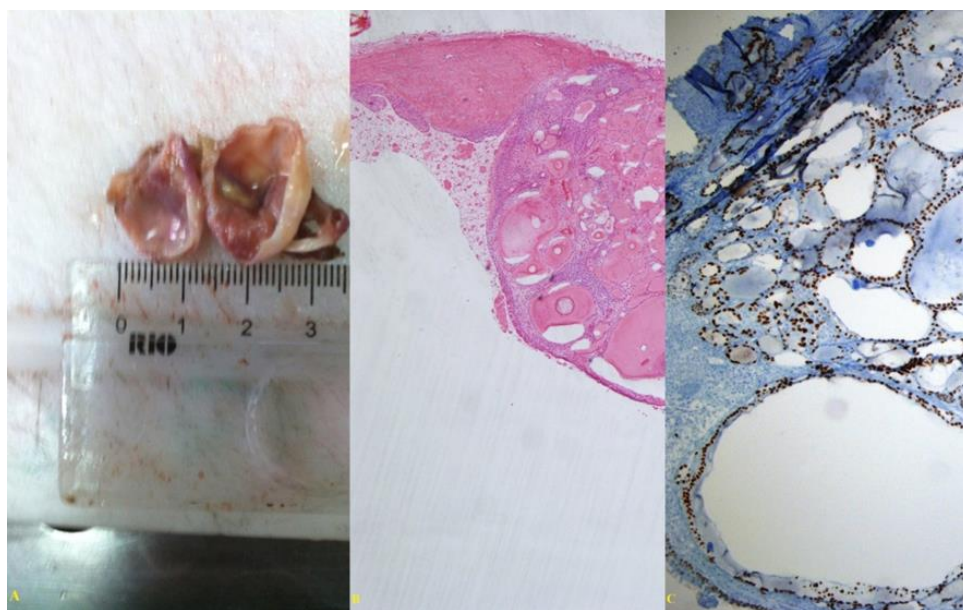
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fahri Burçin Fıratlıgil, Gülhane Military Medical Academy, Department of Obstetric and Gynecology, Ankara, Turkey. E-mail: md.fahri@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 21.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 19.10.2015



pathology department for frozen section (Fig.2A). The frozen tissue observation showed histopathological findings that were consistent with struma ovarii. So, the operation was ended with no complications.

After definitive histopathological diagnosis of the lesion, it was reported that luminal surface of the cyst was lined by a multilayer of squamous and columnar cells. A focal solid lesion, resembling normal thyroid tissue, was observed in the cyst wall.

This lesion was composed of follicular structures which were arranged in a back-to-back position. Their lumina were lined by a single layer of epithelium and filled with a colloid-like material (Fig.2B). Immunohistochemical study illustrated that the follicular epithelial cells were positive with “Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)” antibody (Cell Marque, Mouse Monoclonal, 1:100, USA) (Fig.2C). This finding was corresponding to thyroid origin.



**Figure 2 (A).** The macroscopic appearance of the cyst **(B)** Histologic appearance of cystic lesion. Note the thyroid follicles filled with colloid-like material beneath the cyst epithelium (20xH&E) **(C)** Immunohistochemically, TTF-1 positivity in the follicular epithelial cells (100xTTF-1).

There was no recurrence in the 4- month follow up. Struma ovarii with its usual form of being benign is a rare ovarian tumor and can be transformed into malignant form approximately 0.3% to 5% rates<sup>4</sup>. Due to the rarity of struma ovarii, it's difficult to create a differential diagnosis between benign / malign forms of the tumour with the similar morphological findings<sup>6</sup>. However, the differential diagnosis is usually based on histopathological criteria like cellular atypia, nuclear pleomorphism, mitotic activity and lymphovascular and/or capsular invasion<sup>7</sup>.

Gynecological ultrasound findings of struma ovarii usually include a heterogenous solid mass<sup>8</sup>. In our case, our gynecological ultrasound findings included a 2.5-cm cystic lesion with no septations, well-demarcated, hypoechoic mass, were not associated

with struma ovarii. So, we decided that it was a simple serous ovarian cyst with the ultrasonographic findings and normal serum CA-125 levels. However, elevated serum CA-125 levels already have a little clinical value in struma ovarii in the literature<sup>4</sup>. In some cases, struma ovarii might present with ascites like malignant ovarian tumours with the range of 17.7 – 33.3 %<sup>4</sup>. In our case, we did not observe ascites in our ultrasound findings.

Struma ovarii's treatment is usually surgical resection for benign forms. In malignant forms, a surgical staging procedure is optimal treatment modality; in selected cases especially for families who have further childbearing desires, fertility preserving surgery could be done<sup>4</sup>. In less than 8% of the patients with struma ovarii, biochemical or clinical hyperthyroidism can be detected<sup>9</sup>. In our case,

thyroid function tests were in normal reference intervals and thyroid gland examination was in normal size.

In our case, the patient was operated by vaginal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. The key point in the vaginal route surgery, is not to rupture the cyst intra-abdominally to avoid spreading malignancy. A laparoscopic or laparotomic approach to treat struma ovarii is recommended surgical procedure<sup>6</sup>.

## REFERENCES

1. Nalbanski A, Pünevská M, Nalbanski B. Stromal ovary in 14 years old girl. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46:44-6.
2. Nurliza Binti Md Nor, Kusumoto T, Inoue S, Nakamura K, Seki N, Hongo A et al. Three cases of struma ovarii underwent laparoscopic surgery with definite preoperative diagnosis. *Acta Med Okayama*. 2013;67:191-5.
3. Yamashita M, Ishii T, Ohtori S, et al. Metastasis of malignant struma ovarii to the lumbar spine. *J Clin Neurosci*. 2010;17:269-72.
4. Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, Chang SJ, Ryu HS, Kim HS. Clinical characteristics of struma ovarii. *J Gynecol Oncol*. 2008;19:135-8.
5. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109:221-7.
6. Tanimanidis P, Chatzistamatiou K, Nikolaidou A, Kaplanis K. Struma ovarii. A case report. *Hippokratia*. 2014;18:357-8.
7. O'Connell ME, Fisher C, Harmer CL. Malignant struma ovarii: Presentation and management. *Br J Radiol*. 1990;63:360-3.
8. Zalel Y, Seidman DS, Oren M, Achiron R, Gotlieb W, Mashiach S, Goldenberg M. Sonographic and clinical characteristics of struma ovarii. *J Ultrasound Med*. 2000;19:857-61.
9. Dardik RB, Dardik M, Westra W, Montz FJ. Malignant struma ovarii: two case reports and a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1999;73:447-51.



## EDITÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

### Management of multiple sclerosis attack in a pregnant woman

Gebe bir kadında multiple sclerosis atağı yönetimi

Işıl Güzel<sup>1</sup>, Mehmet Çınar<sup>2</sup>, Rifat Taner Aksoy<sup>2</sup>, Ali İrfan Güzel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Education and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey;

<sup>2</sup>Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Gynecology, Ankara, Turkey;

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):196-197.*

Dear Editor,

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system with disseminated patches of demyelization of brain and spinal cord. The prevalence is twice more in young women than men. In early reports the stressful events such as pregnancy considered to cause relapse of MS<sup>1</sup>. The relapse is considered to be depended on the immunosuppression caused by estrogen that associated with a Th-2 type immune response and down regulation of microglial activity<sup>2</sup>. In a study, pregnancy and birth did not influence the median and long-term effects of MS<sup>3</sup>.

A 21-year-old primigravid (G1, P0) pregnant woman with an intrauterine pregnancy at 36 weeks and 6 days of with 6 years of multiple sclerosis referred to our Dicle University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. On cardiotocografic examination she had uterine contractions 3 times in ten minutes and 3 cm of cervical dilatation. On neurologic examination she had diplopia, transient visual loss and weakness and accepted as MS attack. She administered high dose methylprednisolone during the attack. We followed the case for 4 days without contractions. On the fifth day of the follow up, spontaneous labor had begun, during labor fetal distress occurred and we performed cesarean delivery. She had a 2800 g, 5-7 Apgar scores healthy baby. Both of them were discharged on day 4 without any complication.

What we know about the effects of MS on pregnancy and fetal outcomes is limited. In a current study Pecero et al<sup>4</sup> found no significant differences

in the risk of spontaneous abortion and malformations, mean gestational age, frequency of cesarean delivery, birth weight and birth length between disease modifying drugs (DMD) exposed and unexposed pregnancies. For this, to prevent MS attacks DMD use on pregnant is very important.

Vanya et al. find increased poor fetal and neonatal outcomes in their study. They reported %7.9 intrauterine death in the third trimester. Because of poor neonatal and fetal outcomes MS pregnancies should examined closely in terms of fetal well being. Further, they reported %18.46 rate of miscarriage in the first trimester in women with MS<sup>5</sup>. Hellwing et al found in their study that they did not observe an increased risk for premature birth, birth weight reduction or abnormalities in neonates of disease-modifying therapies-exposed mothers, neither did they observe increase of fetal malformation in their study<sup>6</sup>. In our case labor was actualized 36 weeks gestational age but similarly there were no poor fetal and neonatal outcome.

## REFERENCES

1. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004;328:731.
2. Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Voskuhl RR. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *Neurology*. 1999;52:1230-8.
3. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:343-69.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Işıl Güzel, Ankar Numune Education and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey. E-mail: drisilguzel@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 01.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 26.11.2015

4. Pecori C, Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pasto L et al. Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurology*. 2014;14:114.
5. Vanya M, Nyari T, Bencsik K, Bartfai G. Pregnancy and perinatal outcomes among women with multiple sclerosis: a retrospective case-controlled study in South Hungary. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:577-81.
6. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:247-53.



## EDITÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

### A simplified working classification for the soft tissue swellings of oral cavity

Oral kavitedeki yumuşak doku şişliklerinin çalışma amaçlı sadeleştirilmiş sınıflandırması

Manas Bajpai<sup>1</sup>, Nilesh Pardhe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NIMS Dental college, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Jaipur, India

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):198-199.*

Dear Editor,

Soft tissue structures of the oral cavity comprise of upper lip, lower lip, buccal mucosa, gingiva, alveolar mucosa, floor of mouth, tongue and soft palate<sup>1</sup>. Swellings of these structures are usually ignored by dentists unless patient complains of pain; however these swellings represent a variety of clinical entities, ranging from developmental anomalies to manifestations of different syndrome and malignant neoplasm<sup>2</sup>. There is no approved simple type working classification of soft tissue swellings of oral cavity in the literature. A simple working type classification of soft tissue swellings of oral cavity is proposed here (Table 1).

This classification includes neoplasms, Soft tissue cysts, non neoplastic salivary gland diseases, granulomatous diseases and miscellaneous diseases. Neoplasms include tumors of epithelium origin, mesenchymal origin, salivary gland origin and peripheral variants of odontogenic tumors<sup>3</sup>. Tumors of mesenchyme are further classified into common, relatively rare and rare according to their frequency of occurrence in oral cavity. Cysts of soft tissue can be a result of trapped cells as a result of inclusion error<sup>4</sup>. These cysts are usually presented as small yellow – white submucosal lesions<sup>3</sup>. Non neoplastic salivary gland diseases ranging from salivary gland cyst like mucocele to calcified masses like sialolith. Granulomatous diseases are the most commonly encountered immunodeficiencies involving the phagocyte, and are characterized by repeated infections with bacterial and fungal pathogens, as

well as the formation of granulomas in tissue<sup>5</sup>. Inside oral cavity these diseases are ranging from Sarcoidosis to tuberculosis and crohn's disease. Miscellaneous diseases comprise of unclassifiable lesions ranging from traumatic swellings to congenital malformations of veins and arteries.

Diagnosis of soft tissue swellings require a proper case history, careful intra oral examination and in some cases biopsy, aspiration cytology and other examinations. Greater coordination of dental clinician and Oral pathologists is required in proper detection and management of these lesions. This classification will be useful for the dental clinicians, oral pathologists and also for the undergraduate and post graduate dental students who deals with the diseases of oral cavity.

**Table 1. Classification of soft tissue swellings of oral cavity**

- I. Neoplasm**
  1. Epithelium origin
    - Squamous papilloma
    - Keratoacanthoma
    - Squamous cell carcinoma
    - Melanoma
    - Nevus
  2. Mesenchymal origin
    - a) Common**
      - Fibroma
      - Pyogenic granuloma
      - Peripheral giant cell granuloma
      - Peripheral ossifying fibroma
      - Traumatic neuroma
    - b) Relatively rare**
      - Lipoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Manas Bajpai, NIMS Dental College, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Jaipur. E-mail: dr.manasbajpai@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 19.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 22.02.2016

- Neurofibroma
- Neurilemmoma
- Granular cell tumor
- Peripheral osteoma
- Hemangioma
- Leiomyoma
- Lymphangioma
- Melanotic neuroectodermal tumor of infancy
- c) Rare**
- Rhabdomyoma
- Rhabdomyosarcoma
- Kaposi's sarcoma
- Neurofibrosarcoma
- Angiosarcoma
- Leiomyosarcoma
- Liposarcoma
- Hemangiopericytoma
- Hemangioendothelioma
- Synovial sarcoma
- Neurothakeoma
- 3. Salivary gland tumors
- Pleomorphic adenoma
- Canalicular adenoma
- Mucoepidermoid carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma
- Polymorphous low grade adenocarcinoma
- 4. Peripheral odontogenic tumors
- Ameloblastoma
- Odontogenic fibroma
- Adenomatoid odontogenic tumor
- Ameloblastic fibroma
- II. Cysts of soft tissue**
- Dermoid cyst
- Epidermoid cyst
- Nasolabial cyst
- Lymphoepithelial cyst
- Nasopalatine duct cyst
- III. Non neoplastic disorders of salivary glands**
- Mucous retention cyst
- Mucous extravasation cyst
- Necrotizing sialometaplasia
- Mikulicz's disease
- Adenomatous hyperplasia of minor salivary glands

**IV. Granulomatous diseases**

- Sarcoidosis
- Crohn's disease
- Tuberculosis

**V. Syndromes associated with intra oral swellings**

- Neurofibromatosis I (NF 1)
- Tuberous sclerosis
- Multiple endocrine neoplasia type 2B
- Multiple hamartoma syndrome

**VI. Miscellaneous**

- Parulis
- Amyloidosis
- Multifocal epithelial hyperplasia
- Congenital epulis
- Metastatic carcinoma
- Palatal abscess
- Lingual thyroid nodule
- Epulis fissuratum
- Pericoronitis
- Arteriovenous malformations
- Oral mucinosis

**REFERENCES**

1. Michael W. Finkelstein, DDS, MS, "A guide to clinical differential diagnosis of oral mucosal lesions," dentalcare.com. 2010.
2. Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot J, editors. Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia, USA: Elsevier. 2009.
3. Bajpai M, Pardhe N. Peripheral Ameloblastoma with Mixed Histological Patterns. Cukurova Med J. 2015;40 151-5.
4. Pryor SG, Lewis JE, Weaver AL, Orvidas LJ. Pediatric dermoid cysts of the head and neck. Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 2005;132:938-42.
5. Song E., Jaishankar, G. B., Saleh, H., Jithpratuck, W., Sahni, R., Krishnaswamy, G. 2011. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. Clinical and Molecular Allergy : CMA,9, 10. doi:10.1186/1476-7961-9-10.



## YAZARLARA BİLGİ

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayınlarından biri olup 3 ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında) yılda dört kez yayınlanır. Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) tıbbi bilimleri (temel tıp, dahili tıp ve cerrahi tıp) ile ilgili deneysel, klinik araştırma makaleleri, olgu sunumları ve davetli gözden geçirme yazılarına yer verilir. Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), ulusal ve uluslararası ilgili tüm tıbbi kurum ve kişilere ücretsiz olarak ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıda belirtilen şekillerde kabul eder:

- Orijinal araştırmalar,
- Olgu sunumları,
- Derlemeler (gözden geçirme yazıları)
- Editöre mektup
- Kitap değerlendirmeleri

### Genel İlkeler

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirilmemiş ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir.

Yayın kurulu, yazarların iznini alarak yazıda biçimsel ve içerik değişiklikleri yapabilir. Editör ve dil editörleri dil, imlâ ve kaynakların Index Medicus'ta geçtiği gibi yazılmasında ve ilgili konularda tam yetkilidir.

Eğer makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Gerekli izinlerin alınmamasından yazar(lar) sorumludur.

Bilimsel toplantılarda sunulan özet bildirimler, makalede belirtilmesi koşulu ile kaynak olarak kabul edilir. Editör, Cukurova Medical Journal'a (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı yurtiçinden ve /veya yurtdışından en az iki hakemin değerlendirmesinden geçirir, hakemler gerek gördüğü takdirde yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir.

Yayına kabul edilmeyen makale, resim ve fotoğraflar yazarlara geri gönderilmez.

### Etik

#### Bilimsel Sorumluluk

Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır, bu bağlamda "yazar" yayınlanan bir araştırmanın kavramsallaştırılmasına ve desenine, verilerin elde edilmesine, analizine ya da yorumlanmasına belirgin katkı yapan, yazının yazılması ya da bunun içerik açısından eleştirel biçimde gözden geçirilmesinde görev yapan birisi olarak görülür. Yazar olabilmenin diğer koşulları ise, makaledeki çalışmayı planlamak veya icra etmek ve / veya revize etmektir. Fon sağlanması, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel süpervizyonu tek başına yazarlık hakkı kazandırmaz. Yazar olarak gösterilen tüm bireyler sayılan tüm ölçütleri karşılamalıdır ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan her birey yazar olarak gösterilebilir.

Çok merkezli çalışmalarda grubun tüm üyelerinin yukarıda belirtilen şartları karşılaması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Telif Hakkı Devri Formu imzalı olarak belirtmek zorundadırlar. Yazarların tümünün ismi yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır.



Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “teşekkür / bilgiler” kısmında sıralanmalıdır. Bunlara örnek olarak ise sadece teknik destek sağlayan, yazıya yardımcı olan ya da sadece genel bir destek sağlayan kişiler verilebilir. Finansal ve materyal destekleri de belirtilmelidir. Yazıya materyal olarak destek veren ancak yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan kişiler "klinik araştırmacılar" ya da "yardımcı araştırmacılar" gibi başlıklar altında toplanmalı ve bunların işlevleri ya da katılımları "bilimsel danışmanlık yaptı" "çalışma önerisini gözden geçirdi" "veri topladı" ya da "çalışma hastalarının bakımını üstlendi" şeklinde belirtilmelidir. Teşekkür (acknowledgement) kısmında belirtilecek bu bireylerden de yazılı izin alınması gerekmektedir.

### **Etik Sorumluluk**

Çukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), 1975 Helsinki Deklarasyonu'nun 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi'nin ([www.wma.net/le/policy/b3.htm](http://www.wma.net/le/policy/b3.htm)) etik standartlarına uymayı ilke edinmiş bir dergidir. Bu yüzden Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazılarda, klinik deneylere katılan denekler ile ilgili olarak belirtilen komitenin etik standartlarına uyulduğunun mutlaka belirtilmesi gerekmektedir. Gerekli olduğunda yazarlardan deneyin türüne göre gerekli olan yerel veya ulusal etik komitelerden alınan onay yazıları editör tarafından istenebilir. Bununla birlikte deney katılan kişi/ hasta'lardan, hastalar eğer temyiz kudretine sahip değilse vâsilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındığını belirten bir yazı ile beraber tüm yazarlar tarafından imzalanmış bir belgenin editöre gönderilmesi gerekmektedir.

Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin YÖNTEM (LER) bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Çalışmada "hayvan" kullanılmış ise yazarlar, makalenin YÖNTEM (LER) bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. Hayvan deneyleri rapor edilirken yazarlar, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı ile ilgili kurumsal ve ulusal rehberlere uyup uymadıklarını yazılı olarak bildirmek zorundadırlar.

Olgu sunumlarında da hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alınmalıdır.

Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, yayınladığı makalelerde ticarî kaygılardan uzak ve konu ile ilgili en iyi etik ve bilimsel standartlarda olması şartını gözetmektedir.

Editör ve yayıncı, reklâm amacı ile dergide yayınlanan ticarî ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir. Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticarî bağlantı veya çalışma için maddî destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticarî ürün, ilaç, ilaç firması v.b. ile ticarî hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır.

### **Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti**

Hastalardan izin alınmadan mahremiyet bozulamaz. Hastaların ismi, isimlerinin baş harfleri ya da hastane numaraları gibi tanımlayıcı bilgiler, fotoğraflar ve soy ağacı bilgileri v.b. bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasisi) yazılı bilgilendirilmiş olur (rıza) vermedikçe basılmazlar.

Özellikle olgu bildirimlerinde, çok gerekli olmadıkça hasta ile ilgili tanımlayıcı ayrıntılar çıkarılmalıdır. Örneğin, fotoğraflarda göz bölgesinin maskelenmesi kimliğin gizlenmesi için yeterli değildir. Eğer veriler kimliğin gizlenmesi için değiştirildiyse yazarlar bu değişikliklerin bilimsel anlamı etkilemediği konusunda güvence vermelidirler. Bilgilendirilmiş olur (rıza) alındığı da makalede belirtilmelidir.

### **Editör, Yazar(lar) ve Hakemlerle İlişkiler**

Editör makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği, gözden geçirme sürecinin durumu, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuç) yazarlar ya da hakemler dışında kimseyle paylaşmaz.

Editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kendileri için makalelerin kopyalarını çıkarmalarına izin verilmez ve editörün izni olmadan makaleleri başkasına veremezler. Hakemler gözden geçirmelerini bitirdikten sonra



makalenin kopyalarını yok etmeli ya da editöre göndermelidirler. Dergimiz editörü de reddedilen ya da geri verilen makalelerin kopyalarını imha etmelidir.

Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin gözden geçirmeleri basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

#### **Dil**

Cukurova Medical Journal'ın (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) yaygın dili Türkçe ve Amerikan İngilizce'sidir.

#### **Makalelerin hazırlanması**

Dergiye sunulacak makalelerde aşağıdaki şekilde hazırlanmalıdır.

#### **Başlık**

Başlık sayfasında, yazarların adları, akademik ünvanları ve yazılacak yazarın tam adres, telefon ve faks numaraları ile e-mail adresi mutlaka bulunmalıdır.

#### **Özet ve Anahtar Sözcükler**

Türkçe yazıların İngilizce özetlerinde mutlaka İngilizce başlıkta yer almalıdır. Araştırma yazılarında Türkçe ve İngilizce özetler en fazla 250 kelime olmalı, ve yapılandırılmalıdır. Olgu sunumlarında ve davetli derlemelerde yapılandırılmış özete gerek yoktur. Özette şu bölümler yer almalıdır; Amaç/ Objective: Yazının birincil ve asıl amacı; Yöntem(ler)/ Method(s): Veri kaynakları, çalışmanın iskeleti, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme / değerlendirmeler ve temel ölçümler; Bulgular/ Results: Ana bulgular; Sonuç(lar)/Conclusion(s): Doğrudan klinik uygulamalar, çıkartılacak sonuçlar belirtilmelidir.

#### **Özet**

Özet çalışmanın temeliyle ilgili bilgi vermeli ve çalışmanın amacını, temel prosedürleri (olguların ya da laboratuvar hayvanlarının seçimi, gözlemsel ve analitik yöntemler), ana bulguları (mümkünse özgül etki büyüklüklerini ve istatistiksel anlamlılıklarını vererek) ve temel çıkarımları içermelidir. Çalışmanın ya da gözlemlerin yeni ve önemli yönleri belirtilmelidir.

Özetler bir makalenin bir çok elektronik veritabanında yer alan en belirgin kısmı olduğundan, yazarlar özeti makalenin içeriğini doğru olarak yansıttığından emin olmalıdır.

Anahtar sözcükler, her türlü yazıda Türkçe ve İngilizce özetlerin altındaki sayfada 3-10 adet verilmelidir. Anahtar sözcük olarak Index Medicus'un Tıbbi Konu Başlıkları'nda (Medical Subject Headings, MeSH) yer alan terimler kullanılmalıdır.

#### **Giriş**

Giriş bölümünde konunun önemi, tarihçe ve bugüne kadar yapılmış çalışmalar, hipotez ve çalışmanın amacından söz edilmelidir.

Hem ana hem de ikincil amaçlar açıkça belirtilmelidir. Sadece gerçekten ilişkili kaynaklar gösterilmeli ve çalışmaya ait veri ya da sonuçlardan söz edilmemelidir.

#### **Yöntem**

Yöntem bölümünde, veri kaynakları, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, ölçekler, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler, yapılan işlemler ve istatistiksel yöntemler yer almalıdır. Yöntem bölümü, sadece çalışmanın planı ya da protokolü yazılırken bilinen bilgileri içermelidir; çalışma sırasında elde edilen tüm bilgiler bulgular kısmında verilmelidir.

#### **Olguların Seçimi ve Tanımlanması**

Gözlemsel ya da deneysel çalışmaya katılanların (hastalar, hayvanlar, kontroller) seçimi, kaynak popülasyon, çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma ölçütleri açıkça tanımlanmalıdır. Yaş ve cinsiyet gibi değişkenlerin

çalışmanın amacıyla olan ilişkisi her zaman açık olmadığından yazarlar çalışma raporundaki kullanımlarını açıklamalıdır; örneğin yazarlar niçin sadece belli bir yaş grubunun alındığını ya da neden kadınların çalışma dışında bırakıldığını açıklamalıdır. Çalışmanın niçin ve nasıl belli bir şekilde yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Yazarlar etnisite ya da ırk gibi değişkenler kullandıklarında bu değişkenleri nasıl ölçtiklerini ve geçerliklerini açıklamalıdır.

### **Teknik Bilgi**

Diğer çalışmacıların sonuçları yineleyebilmesi için yöntem ve kullanılan araçlar (üretici firma ve adres paragraf içinde belirtilerek) ayrıntılı bir şekilde belirtilmelidir. Önceden kullanılan bilinen yöntemler için (istatistiksel yöntemler dahildir) kaynak gösterilmeli, basılmış ama iyi bilinmeyen bir yöntem için kaynak verilmeli ve yöntem açıklanmalıdır. Aynı şekilde yeni ya da belirgin olarak modifiye edilmiş yöntemler tanımlanmalı ve kullanıma nedenleri belirtilip kısıtlılıkları değerlendirilmelidir. Kullanılan tüm ilaç ve kimyasallar doğru olarak tanımlanıp jenerik isimleri, dozları ve kullanım biçimleri belirtilmelidir.

Gözden geçirme yazısı gönderen yazarlar veriyi bulma, seçme, ayırma ve sentezleme yöntemlerini belirtmelidir. Bu yöntemler aynı zamanda özetle de yer almalıdır.

### **İstatistik**

1. İstatistiksel yöntem, orijinal veriye erişebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. Mümkünse, bulgular niceliksel hale getirilmeli ve hata ölçümleri (güvenlik aralıkları gibi) sunulmalıdır.
2. Etki büyüklüğünü vermeyen, p değerlerinin kullanımı gibi, salt istatistiksel hipotez sınamasına dayanılmamalıdır.
3. Çalışma deseni ve istatistiksel yöneme dair kaynaklar sayfalar belirtilerek mümkün olduğu sürece standart kaynaklar olmalıdır.
4. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır.
5. Kullanılan bilgisayar programı belirtilmelidir.

### **Bulgular**

Ana bulgular istatistiksel verilerle desteklenmiş olarak eksiksiz verilmeli ve bu bulgular uygun tablo, grafik ve şekillerle görsel olarak da belirtilmelidir. Bulgular yazıda, tablolarda ve şekillerde mantıklı bir sırayla önce en önemli sonuçlar olacak şekilde verilmelidir. Tablo ve şekillerdeki tüm veriyi yazıda vermemeli, sadece önemli noktaları vurgulanmalıdır. Ekstra materyal ve teknik bilgi ek kısmında verilerek yazının akışının bozulmaması sağlanmalı, alternatif olarak bunlar sadece elektronik versiyonda yer almalıdır.

#### **Sonuçlar**

Sonuçlar bölümünde yazı özetlenirken sayısal sonuçları sadece türevler (örneğin yüzde) şeklinde değil mutlak şekilde de vermeli ve kullanılan analiz yöntemi belirtilmelidir. Sadece makaledeki fikri destekleyen şekil ve tablolar konmalıdır. Çok büyük tablolar yerine grafikleri kullanmayı denemeli, grafik ve tablolarda aynı veriyi tekrarlamamalıdır.

### **Tartışma**

Tartışma bölümünde o çalışmadan elde edilen veriler, kurulan hipotez doğrultusunda hipotezi destekleyen ve desteklemeyen bulgular ve sonuçlar irdelenmeli ve bu bulgu ve sonuçlar literatürde bulunan benzeri çalışmalarla kıyaslanmalı, farklılıklar varsa açıklanmalıdır. Çalışmanın yeni ve önemli yanları ve bunlardan çıkan sonuçları vurgulanmalıdır. Giriş ya da sonuçlar kısmında verilen bilgi ve veriler tekrarlanmamalıdır. Deneysel çalışmalar için tartışmaya sonuçları kısaca özetleyerek başlamak, daha sonra olası mekanizmaları ya da açıklamaları incelemek ve bulguları önceki çalışmalarla karşılaştırmak, çalışmanın kısıtlılıklarını özetlemek, gelecekteki çalışmalar ve klinik pratik için uygulamalarını belirtmek faydalıdır. Varılan sonuçları çalışmanın amacıyla karşılaştırılmalı, ancak elde edilen bulgular tarafından yeterince desteklenmeyen çıkarımlardan kaçınılmalıdır. Yazarlar, eğer elde ettikleri veriler ekonomik veri ve analizler içermiyorsa, ekonomik çıkar ya da faydalarla ilgili yorumlardan özellikle kaçınılmalıdır. Gerektiğinde yeni hipotezler ortaya konmalı, ancak bunların yeni hipotezler olduğu belirtilmelidir.

## Tablo, Grafik ve Şekiller

Yazı içindeki grafik, şekil ve tablolar Arap sayıları ile numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

### Tablolar

1. Tablolar bilgileri etkin bir şekilde gösterir ve ayrıca bilginin istenen tüm ayrıntı seviyelerinde verilmesini sağlar. Bilgileri metin yerine tablolarda vermek genelde metnin uzunluğunu kısaltır.
2. Her tablo ayrı bir sayfaya çift aralıklı olarak basılmalıdır.
3. Tabloları metindeki sıralarına göre numaralayıp, her birine kısa bir başlık verilmelidir.
4. MS Word 2003 ve üstü versiyonlarında otomatik tablo seçeneğinde “tablo klasik 1” ya da “tablo basit 1” seçeneklerine göre tablolar hazırlanmalıdır.
5. Başlık satırı ve tablo alt üst satırları dışında tablonun içinde başka dikey ve yatay çizgiler kullanmayın.
6. Her sütuna bir başlık verilmelidir. Yazarlar açıklamaları başlıkta değil, dipnotlarda yapmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla aşağıdaki semboller kullanılmalıdır: (\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡).
7. Varyasyonun standart sapma ya da standart hata gibi istatistiksel ölçümleri belirtilmelidir.
8. Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
9. Eğer yayınlanmış ya da yayınlanmamış herhangi başka bir kaynaktan veri kullanılıyorsa izin alınmalı ve onlar tam olarak bilgilendirilmelidir.
10. Çok fazla veri içeren tablolar, çok yer tutar ve sadece elektronik yayınlar için uygun olabilir ya da okuyuculara yazarlar tarafından doğrudan sağlanabilir. Böyle bir durumda uygun bir ifade metne eklenmelidir. Bu tip tablolar, hakem değerlendirmesinden geçmesi için makaleyle beraber gönderilmelidir.

### Şekiller

1. Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir.
2. Röntgen, CT, MRI filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik fotomikrografik preparatlar ve örnekler genelde 127-173 mm boyutlarında yüksek kalitede basılmış olarak gönderilmelidir. Bu nedenle şekillerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit ve yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır.
3. Şekiller mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatları iç ölçekler içermelidir.
4. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır.
5. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa, ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır (Etik bölümüne bakınız).
6. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır.
7. Eğer önceden yayınlanmış bir şekil kullanılacaksa, yayın hakkını elinde bulunduran bireyden izin alınmalıdır.
8. Toplum alanındaki belgeler hariç yazarlığa ve yayıncıya bakılmadan bu izin gereklidir.

Basılacak bölgeyi gösteren ek çizimler editörün işini kolaylaştırır. Renkli şekiller editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılır.

### Şekillerin Dipnotları

Ayrı bir sayfadan başlayarak şekiller için tablo başlıkları ve dipnotları tek aralıklı olarak ve Arap sayıları ile hangi şekle karşı geldiklerini belirterek yazınız. Semboller, oklar, sayılar ya da harfler şeklin parçalarını

belirtmek için kullanıldığında, dipnotlarda her biri açıkça tanımlanmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatlarında iç ölçek ve boyama tekniği açıklanmalıdır.

### **Diğer Konular** **Ölçüm Birimleri**

Uzunluk, ağırlık ve hacim birimleri metrik (metre, kilogram, litre) sistemde ve bunların onlu katları şeklinde rapor edilmelidir. Sıcaklıklar Celsius derecesi, kan basıncı milimetre civa cinsinden olmalıdır. Ölçü birimlerinde hem lokal hem de Uluslararası Birim Sistemleri (International System of Units, SI) kullanılmalıdır. İlaç konsantrasyonları ya SI ya da kütle birimi olarak verilir, alternatif olarak parantez içinde de verilebilir.

### **Kısaltmalar ve Semboller**

Sadece standart kısaltmaları kullanın, standart olmayan kısaltmalar okuyucu için çok kafa karıştırıcı olabilir. Başlıkta kısaltmadan kaçınılmalıdır. Standart bir ölçüm birimi olmadıkça kısaltmaların uzun hali ilk kullanılışlarında açık, kısaltılmış hali parantez içinde verilmelidir.

### **Teşekkür(ler) / Acknowledgement(s):**

Yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

### **Olgu bildirimleri ve kelime sayısı sınırlandırması**

Orijinal makaleler, olgu sunumları ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlandırması yoktur. Editöre mektuplar (en fazla 1000 kelime, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmış olan bir yazı ile ilgili eleştiri ya da değerlendirme niteliğindeki mektuplar sözü edilen yazının yayınlanmasından sonraki 12 hafta içinde alınmış olmalıdır.

### **Teşekkür(ler) / Acknowledgement(s)**

Yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

### **Kaynaklar**

#### **Kaynaklarla İlgili Genel Konular**

Gözden geçirme yazıları okuyucular için bir konudaki kaynaklara ulaşmayı kolaylaştıran bir araç olsa da, her zaman orijinal çalışmayı doğru olarak yansıtmaz. Bu yüzden mümkün olduğunca yazarlar orijinal çalışmalarını kaynak göstermelidir. Öte yandan, bir konuda çok fazla sayıda orijinal çalışmanın kaynak gösterilmesi yer israfına neden olabilir. Birkaç anahtar orijinal çalışmanın kaynak gösterilmesi genelde uzun listelerle aynı işi görür. Ayrıca günümüzde kaynaklara elektronik versiyonlarda link konabilmekte ve / veya eklenebilmekte ve okuyucular elektronik literatür taramalarıyla yayınlara kolaylıkla ulaşabilmektedir.

Özetler kaynak olarak gösterilmemelidir. Kabul edilmiş ancak yayınlanmamış makalelere atıflar "basımda" ya da "çıkacak" şeklinde verilmelidir; yazarlar bu makaleleri kaynak gösterebilmek için yazılı izin almalıdır ve makalelerin basımda olduğunu ispat edebilmelidir. Gönderilmiş ancak yayına kabul edilmemiş makaleler, "yayınlanmamış gözlemler" olarak gösterilmeli ve kaynak yazılı izinle kullanılmalıdır.

Genel bir kaynaktan elde edilemeyecek temel bir konu olmadıkça "kişisel iletişime" atıfta bulunulmamalıdır. Eğer atıfta bulunulursa parantez içinde iletişim kurulan kişinin adı ve iletişimin tarihi belirtilmelidir. Bilimsel makaleler için yazarlar bu kaynaktan yazılı izin ve iletişimin doğruluğunu gösterir belge almalıdır.

Tek tip kurallar esas olarak Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi (National Library of Medicine, NLM) tarafından uyarlanmış olan bir ANSI standart stilini kabul etmiştir. Kaynak atıfta bulunma örnekleri için yazar(lar) [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) sitesine başvurabilir(ler).

Dergi isimleri MEDLINE'daki şekilleriyle kısaltılmalıdır. Aynı bir yayın olarak yıllık basılan ve MEDLINE Ocak sayısında da liste olarak yer alan MEDLINE'daki Dergiler Listesi'ne ("List of Journals Indexed for MEDLINE") başvurulabilir. Liste ayrıca <http://www.nlm.nih.gov> sitesinden de elde edilebilir.

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/ References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise **üstsimge şeklinde** cümle içinde ya da sonunda noktalama işaretinden önce belirtilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Kaynaklar için örnekler aşağıda belirtilmiştir:

**Genel:**

- Kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilmemelidir.

Kaynakların yazımı için örneklere bakılması ve noktalama işaretlerine özellikle dikkat edilmesi gereklidir!

**1. Dergilerdeki makaleler için örnekler:**

**PubMed'de yer alan ve kısaltması PubMed'a göre yapılan dergi makalesi için:**

Yazarların soyadı ve adlarının ilk harfleri nokta konmadan sonlarına virgül konarak girilmeli, son yazarın ilk adından sonra başlığa geçilmeden nokta konmalıdır. Altı yazardan daha fazla yazar var ise sonraki yazarların adları belirtilmeden ve ark. veya et al. kullanılmalıdır. Sonra yazının başlığı girilmeli sonuna nokta konmalıdır. Derginin MEDLINE'daki kısa ismi en sonuna nokta konularak yazıldıktan sonra bir boşluk bırakılıp; yayın tarihi noktalı virgül; cilt no, iki nokta üstüste konup yayınladığı sayfaların başlangıç sayısı yazılı araya tire konduktan sonra son sayfa yazılır ancak son sayfada ilk sayfadaki rakamlar tekrarlanmaz, son olarak nokta konur.

Örnek:

Pedersen A, Wilmsmeier A, Wiedl KH, Bauer J, Kueppers K, Koelkebeck K et al. Anterior cingulate cortex activation is related to learning potential on the WCST in schizophrenia patients. Brain Cogn. 2012;79(3):245-51.

**MEDLINE'da yer almayan ve kısaltması olmayan dergi makalesi için:**

Kesiktaş E, Kerimov R, Tunç S, Gencil S, Kocaçaya Ö, Kesiktaş R et al. El Parmak defektlerinin onarımında güvenilir ve kullanışlı bir flep: Ters akımlı dorsal metakarpal arter pediküllü flep. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 36(1):11-7.

2. Ek sayı için:

MEDLINE'da yer alan ve kısaltması MEDLINE'a göre yapılan dergi makalesi için:

McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. Bipolar Disord. 2012; 14(Suppl 2):S22-36

İngilizce makalelerde kullanılacak ve MEDLINE'da yer almayan ve kısaltması olmayan ve Türkçe dergi makalesi için:

Batur G, Ayhan FF, Alioğlu B, Okumuş M, Borman P. Pearson sendromlu bir olguda mitokondrial miyopati rehabilitasyonu. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2011;57 (Suppl 2):341-4. (Turkish)

**3. Baskıdaki makale için:**

Littlewhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. Science. 2002 (in press).

**4. Kitaptan alıntılar:**

Tek yazarlı kitaptan alıntı için:

Uzun O. Schizophrenia: A Pharmacological Treatment Manual, Istanbul: Published by Turkish Association for Psychopharmacology, 2008 p 97-113.(Turkish).

Kitaptan bir bölüm için, bir editör varsa:

McNab S. Lacrimal surgery. In Willshaw H (editor). Practical Ophthalmic Surgery. NewYork: Churchill Livingstone Inc;1992. P. 191-211.

Kitaptan bir bölüm için, birden fazla editör varsa:

Taylor R. Depression and gynaecological disorders. In Textbook of Gynaecology, Robertson MM, Katona CLE (editors). 1st ed. New York: John Wiley&Sons; 1997. p.133-44.

Editörler aynı zamanda kitabın içindeki metin ya da metinlerin yazarı ise:

Önce alınan metin ve takiben kitabın ismi yine kelimeler büyük harfle başlatılarak yazılır.

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In Headache. 1st ed., New York: Springer-Verlag, 1988,p. 45-67.

Çeviri Kitaptan Alıntı için:

Milkman HB, Sederer LI. Alkolizm ve Madde Bağımlılığında Tedavi Seçenekleri. Doğan Y, Özden A, İzmir M (Çevirenler) 1. Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1994, p.79-96.

#### **5. Tezden alıntı için:**

Koç F. Amiyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı. (Uzmanlık tezi). Çukurova Üniversitesi, Adana, 1999.

#### **6. Kongre bildirileri için:**

Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Yıldız M. Görsel halüsinasyonla seyreden bir fligelloz olgusu. XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 22-27 Eylül 2000, Antalya, Mars Matbaası, 1994, p.53-6.

#### **7. Kurumsal data dosyaları için:**

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies: Treatment Episode Data Set: Admissions (TEDS-A), 2008 (data file ICPSR27241-v2). AnnArbor, Mich, Inter-University Consortium for Political and Social Research, March 31, 2010 (doi:10.3886/ICPSR27241)

#### **8. Gazeteler için:**

New York Times: Comparing Schizophrenia Drugs (editorial). New York Times, Sept 21, 2005

#### **9. İnternet kaynaklarından alıntı için:**

Google Scholar: <http://scholar.google.com>

#### **Makalenin Dergiye Gönderilmesi**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne makalelerin gönderilmesi tamamen çevrimiçi (online) yapılmaktadır. Bu amaçla <http://my.ejmanager.com/cutfd/> adresinden kayıt olunup, yönergeler izlenmelidir.

Makalelere eşlik eden ve aşağıdaki bilgileri içeren bir kapak mektubu olmalıdır.

- Aynı ya da çok benzer çalışmadan elde edilen raporların daha önce yayına gönderilip gönderilmediği mutlaka belirtilmelidir. Böyle bir çalışmaya özgül olarak atıfta bulunulmalı ve ayrıca yeni makalede de eskisine atıfta bulunulmalıdır. Gönderilen makaleye bu tip materyalin kopyaları da eklenerek editöre karar vermesinde yardımcı olunmalıdır.

- Eğer makalenin kendisinde ya da yazar formunda belirtilmemişse çıkar çatışmasına neden olabilecek mâli ya da diğer ilişkileri belirten bir ifade olmalıdır.

- Makalenin tüm yazarlar tarafından okunup kabul edildiğini, önceden belirtilen şekilde yazarlık ölçütlerinin karşılandığını, her yazarın makalenin dürüst bir çalışmayı yansıttığına inandığını belirten bir ifade olmalıdır. Mektup editöre yardımcı olabilecek tüm diğer bilgileri içermelidir. Eğer makale önceden başka bir dergiye gönderilmişse önceki editörün ve hakemlerin yorumları ve yazarların bunlara verdiği cevapların gönderilmesi faydalıdır. Editör, önceki yazışmaların gönderilmesini hakem sürecini dolayısıyla yazının yayınlanma sürecini hızlandırabileceğinden istemektedir.

Yazarların makalelerini göndermeden önce bir eksiklik olmadığından emin olmalarını sağlamak için bir kontrol listesi bulunmaktadır. Yazarlar derginin kontrol listesini kullanıp gönderilerini kontrol etmeli ve makaleleri ile birlikte bu formu göndermelidirler.

- Telif Hakkı Devri Formu tüm yazarlar tarafından imzalandıktan sonra ıslak imzalı belge posta ile aşağıdaki adrese gönderilmelidir.

**Yazışma Adresi:**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Yayın Dökümantasyon Kurulu  
01330  
Balcalı-Adana  
Elektronik posta adresi:[editor.cutf@gmail.com](mailto:editor.cutf@gmail.com)

**SON KONTROL LİSTESİ**

- Editöre sunum sayfası
- Makalenin kategorisi
- Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
- Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
- İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
- İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
- Telif hakları devri formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda “gereç ve yöntemler” bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise “gereç ve yöntemler” bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi,
- Kapak sayfası
- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihan birer satır)
- Yazarlar ve kurumları
- Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM, e-posta adresleri
- Özetler (en fazla 250 kelime) (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar Kelimeler: 3-10 arası (Türkçe ve İngilizce)
- Teşekkür
- Kaynaklar
- Tablolar-Resimler, Şekiller



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) is one of the official journals of Cukurova University Faculty of Medicine. Original articles, case reports, and short communications related to the either basic or extended clinical experience in medical sciences (i.e general medicine, basic medical sciences, surgical sciences) will be considered for publication. Review articles will be accepted upon request of the editorial board.

The journal accepts articles written either in Turkish or English. The journal is currently published quarterly (four issues) comprising one volume per year.

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) , the Publisher, and the Editors assume no responsibility for the statements in the articles; authors carry the scientific and legal responsibilities of their own articles.

The manuscript which is submitted to the journal must not contain previously published material or material under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts become the property Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) and may not be republished.

All manuscripts will undergo peer review. A final review and a subsequent decision relative to publication will then be made by the editorial board of Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)

### GENERAL POLICIES

Our requirements for submitted manuscripts are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, drawn up by the International Committee of Medical Journal Editors (JAMA 1997;277:927-934, Ann Med Sci 2001;10:ii), see [http://jama.ama-assn.org/info/auinst\\_req.html](http://jama.ama-assn.org/info/auinst_req.html)

Please read these Uniform Requirements first, then read our complementing guidelines given below.

The manuscript should be sent to the Journal with a Cover Letter which should indicate the name, signature, institution, correspondence address, phone and fax numbers, and e-mail address (if available) of the author (corresponding author) who is authorized to receive galley proofs. An Author's Form, indicating the contributions of the authors and co-authors to the manuscript, (authorship credits being defined as in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) copyright transfer, and acknowledgments, will be attached to the cover letter.

Only previously unpublished works should be submitted; all text including the solicited material, is subject to editorial review and revision. Manuscripts become the property of the Journal and may not be published elsewhere without the written permission from the editor. The Journal will not consider manuscripts that have appeared in other publications, nor will it consider differently written reports of previously published studies, updates of previously published studies that add small amounts of data or numbers of patients, or slightly different studies of a patient pool that has been described earlier (Exceptions for the above rules are manuscripts published in another language other than English or manuscripts published in the Proceedings of any meeting.) If an author is unsure whether specific printed material comprises prior or repetitive publication, he or she should alert the Editor in the transmittal letter and include copies of the publications in question. The authors should also pay utmost attention to stay away from any form of plagiarism.

### Manuscript Submission

Text files should be submitted in any version of Microsoft Word format.

Illustrations and tables will be handled conventionally. Electronic files of figures and – if necessary - tables are welcome in separate files other than the main text file. The filenames of the illustration pointing to a figure,



or to a table should be clearly indicated on the label of the disk. TIFF, BMP, JPEG, and PCX formats will be acceptable for illustrations.

As this file will be used in desktop publishing and Web publishing of the paper, the file submitted must be the final corrected version of the manuscript and must exactly agree with the final accepted version of the submitted paper manuscript.

Please follow the general instructions on style/arrangement and, in particular, the reference style as given in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Submitted version should not contain any extraneous formatting instructions. For example:

Use hard carriage returns only at the end of paragraphs and display lines (e.g., titles, subheadings)

Do not use an extra return between paragraphs

Do not use an extra space at the start of a paragraph or for list entries

Do not indent runover lines in references

Turn off line spacing

Turn off hyphenation and justification

Do not specify page breaks, page numbers, or headers

Do not specify typeface (bold, italic, etc.)

Care should be taken to differentiate the number "one" and the letter "l", and the number zero "0" and the letter "O".

Non-standard characters (Greek letters, mathematical symbols, etc.) should be coded consistently throughout the text. Please make a list of such characters and provide a listing of the codes used.

All manuscripts should be submitted via ScopeMed online submission system through <http://my.ejmanager.com/cutfd> web site. The manuscript should be sent to the Journal during submission with a Cover Letter which should indicate the name, signature, institution, correspondence address, phone and fax numbers, and e-mail address (if available) of the author (corresponding author) who is authorized to receive galley proofs. An Author's Form, indicating the contributions of the authors and co-authors to the manuscript, (authorship credits being defined as in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) copyright transfer, and acknowledgments, should be attached to the cover letter in submission process.

All other correspondences should be addressed to Editor-in-Chief Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) via e-mail [editor.cutf@gmail.com](mailto:editor.cutf@gmail.com).

### **Manuscript Preparation**

Manuscripts should be organized as follows: Title page, abstract page, introduction, materials (or patients) and methods, results, discussion, references, tables, figures and legend page.

The Title Page should carry the following information:

(1) Title - meaningful and brief as possible. No longer than 135 characters. Do not use declarative titles.

(2) Names of authors - give full name, and certified degrees, but not academic degrees.

(3) Institutional affiliation - identify each author's affiliation during the course of performing the study. Use superscript numbers, not symbols.

(4) Meeting presentation - if the material has been presented previously, supply names, places, and dates of meetings.

(5) Dual commitment – 1) For the Individual: disclose any financial interests, direct or indirect, of any author that might affect the conduct or reporting of the work they have submitted 2) For the Project: identify all sources in the form of grants, equipment, or drugs. Provide agency name and city, company name and city, and grant number.

(6) Running title - can be no longer than 40 characters.

### **Publication Ethics and Publication Malpractice Statement**

When research involves human participants or animals, authors should state in the Title Page and Methods section the procedure used to ensure Ethical Conduct of Research. Research that involves human participants includes investigations that use only human blood or tissue, as well as work that entails only review of the

medical records. The authors must confirm review of the study by the appropriate institutional review board or affirm that the protocol is consistent with the principles of the Declaration of Helsinki. If institutional review board approval was not obtained prior to the start of the study, the authors must state so and explain why this was the case. If the study was exempt from review by an institutional review board policy, the authors must provide assurance that such exemption was in compliance with their local institutional review board policy. The authors must assure adherence to ethical guidelines on informed consent and should affirm that such consent was obtained or that an institutional review board approved conduct of the research without explicit consent from the participants.

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

If patients are identifiable from illustrations, photographs, pedigrees, case reports, or other study data, Release Forms (or copies of the figures with the appropriate release statement) giving permission for publication must be submitted with the manuscript.

### **Abstracts**

Each manuscript must include a Structured Abstract of 250 words or less.

It should appear on a separate page immediately following the title page and should comprise for separate paragraphs: Purpose or Background, Methods, Results, and Conclusion.

Abstracts for short communications and case reports should not adhere to the above rules and not exceed 150 words.

Do not use abbreviations in abstract.

Below the abstract, authors should provide, and identify as such, 3 to 10 Key Words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and that may be published with the abstract.

Terms from the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used; if suitable MeSH terms are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

Turkish authors should also submit an abstract in Turkish with above-mentioned requirements. For international authors, editorial board will arrange and write Turkish abstracts and keywords.

### **Acknowledgement**

Acknowledgement for personal or technical assistance should follow the discussion section on a separate page.

Use 12 points Times New Roman characters for the whole text. Number pages consecutively beginning with the title page. Put the page number in the lower right-hand corner of each page.

Place the page numbers and the last name of the first author on the right corner of each page including figures and legends.

The journal will print figures in color; and these illustrations will appear in their original colors on the Web version of the journal.

### **Style and punctuation of references**

Journal article: [Reference number] Tunc O, Yucel B, Macit E, Gunal A, Gozubuyuk A, Gul H et al. Protective efficacy of taurine against pulmonary edema progression: experimental study. *J Cardiothorac Surg* 2008; 28(1):57-9.

Book: [Reference number] Noback CR, Demarest RJ. *The Human Nervous System*, 2nd Ed. New York, McGraw-Hill, 1975.

Edited book: [Reference number] Phillips MK, Gain P. Hypertension and stroke. In *Hypertension: Pathophysiology and Management*, 2nd ed (Eds JH Laragh, BM Brenner): 495-498. London, Ran Press, 1985.

URL (Web Page): [Reference number] Stern M. Radial nerve entrapment. <http://www.emedicine.com/orthoped/topic549.htm> (accessed Dec 2005).

Format: Author, if available. Title of page as listed on the site. Address of page (date accessed).

### **Tables.**

Each table should be given on a separate page.

Each table has a short, descriptive title.  
Tables are numbered in the order cited in the text.  
Abbreviations are defined as footnotes at the bottom of each table.  
Tables should not duplicate data given in the text or figures.

**Figures and Legends.**

The complete sets of original figures must be submitted. Legends should be in the present tense (e.g., 'Illustration shows ...'). Subjects' names must not appear on the figures. Labels should contrast well with the background. Images should be uniform in size and magnification. Illustrations should be free of all identifying information relative to the subject and institution. Line drawings should be professional in quality. Written permission for use of all previously published illustrations must be included with submission, and the source should be referenced in the legends. Written permission from any person recognizable in a photo is required. Legends must be double spaced, and figures are numbered in the order cited in the text. Submit color prints only if color is essential in understanding the material presented. Label all pertinent findings. Use metric system and System International (S.I.) units to give all the numerical data in the text. When others are unavoidable use their S.I. equivalents in brackets. Use genuine names of drugs unless the trade name is directly relevant to the discussion.



**Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)**

**YAYIN HAKKI DEVİR FORMU**

Biz, Aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması, ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Makalenin geçerli bir çalışma olduğuna inanıyoruz. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte bir başka çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekmesi durumunda makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

**Makale Başlığı** .....

<b>Yazar İsmi</b>	<b>Tarih</b>	<b>İmza</b>
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

Bu form tam olarak doldurulup bütün yazarlarca imzalandıktan sonra, orijinali aşağıdaki adrese posta ile gönderilmelidir:  
**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın ve Dökümantasyon Kurulu, 01130 Balcalı\_Adana**



**Cukurova Medical Journal**  
**(Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)**  
**Authors' Copyright Form**

**Manuscript Title:** \_\_\_\_\_

All authors must read and sign 1) the statement on authorship, dual commitment, and contributions to authorship and 2) the statement on copyright transfer. The corresponding author must also sign the Acknowledgment statement on the next page.

**Authorship, Dual Commitment, and Contributions to Authorship**

- I have contributed directly to the intellectual content of this paper [(a or b) or (c or d)] and [e] and have agreed to have my name listed as an author, on the attached version of the paper. I agree with the methods, the results, the conclusions, and the citations as stated in the text. I also agree with the order of the list of authors and their contributions as indicated below.
- Financial interests, direct or indirect, that exist or may be perceived to exist for individual authors in connection with the content of this paper have been disclosed to *Annals* in the cover letter. Sources of outside support of the project are named in the cover letter, and the role of funding organizations, if any, in the conduct of the study is described in the Methods section of the manuscript.
- Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) is owned, published, and copyrighted by the Çukurova University Faculty of Medicine (ÇUFM). In the event that the ÇUFM publishes my work and in consideration of the editing and publication of my work and the professional benefits relating hereto, I transfer to the ÇUFM all right, title, and interest to all parts of the written work named above. The ÇUFM shall own the work, including 1) copyright; 2) the right to grant permission to republish the article in whole or in part, with or without fee; 3) the right to produce preprints or reprints and translate into language other than English for sale or free distribution; 4) the right to republish the work in a collection of articles in any other mechanical or electronic format.
- I affirm that the work has not been previously published, partly or in toto, is not subject to copyright or other rights except my own to be transferred to the ÇUFM, and has not otherwise been submitted for publication, except under one of the circumstances specified below, that was communicated to the Editor in writing.
  - Preliminary data or a small part of the data or patients of this work was published in another source.*
  - The manuscript was published in the Proceedings of a meeting.*
  - The manuscript was published in another language other than English*
  - Other (please specify) .....*

**Author Contributions according to “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”**

In the space marked “Contribution Codes”, authors should mark those code letters from the box that designate their own substantive contribution(s) to the paper. Any contribution not described in the box should be handwritten in the space for “Other contributions.”

### Contribution Codes

A Conception and design	F Provision of study materials or patients
B Analysis and interpretation of the data	G Statistical expertise
C Drafting the article	H Obtaining of funding
D Critical revision of the article for important intellectual content	I Administrative, technical, or logistic support
E Final approval of the article	J Collection and assembly of data

*(According to the order of the namelist on the manuscript)*

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

*(This sheet can be photocopied if necessary)*

**Acknowledgment**

All persons who have made substantial contributions to the preparation of the manuscript, but who are not authors, are named in the Acknowledgment section and have agreed in writing to be named. No contributor has been omitted.

*Corresponding Author Signature*

*Date Signed*

.....

.....