



ISSN 1305-6433

e-ISSN 1305-6441

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)
ISSN 1305-6433 (Basılı Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume: 79

Sayı/Number: 2

Yıl/Year: 2016

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof.Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU

Editör
Prof.Dr. Lale ÖÇAL
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr. Atilla ARINCI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Seldağ BEKPINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilgün BOZBUĞA	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Rainer BRÖMER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tülin ÇAĞATAY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Feza EKİZ	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Haluk ERAKSOY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hakan ERTİN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hülya GÜL	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Birsen KARAMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Betigül ÖNGEN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Beyza ÖZÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Altay SENCER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Yasemin ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. M.Öner ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tufan TÜKEK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Berrin UMMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Aytül UYAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Adres:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Yayın Kurulu, Çapa 34093 İSTANBUL
Tel: 0212 414 21 61
Tel: 0212 414 20 00/31926
e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr
www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd
http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, İstanbul Tıp Fakültesinin resmi bilimsel yayın organıdır ve yılda dört kez yayımlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi hekimlik alanındaki orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu bildiri ve değerlendirmelerini, özel ve aktüel konularda literatür toplamalarını (derlemeleri), yayın tanıtımlarını ve haberlerini, yazarlara ve editöre mektupları kapsar. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlar da yayımlanabilir.

Bir çalışmanın yayımlanması için Fakülte Kurulunun seçmiş olduğu Yayın Kurulu tarafından gerek yazı düzeni, gerek kapsam bakımından uygun görülmesi ve daha önce başka bir dergide yayımlanmamış olması gereklidir. Yayın Kurulu, makaleleri değerlendirmek üzere seçtiği ikisi İstanbul Tıp Fakültesi dışından, biri İstanbul Tıp Fakültesinden üç danışmanın (hakem) görüşü alındıktan sonra yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir.

1. Yazıların bölümleri:

Başlık sayfası:

Bu sayfada aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- 1) Yazının kategorisi (Orijinal deneysel araştırma, orijinal klinik araştırma, derleme, olgu sunusu, kısa rapor, yayın tanıtımı, editöre mektup, yazara mektup)
- 2) Yazının ilişkili olduğu tıp disiplini (Örneğin: kardiyoloji, nöroloji, plastik cerrahi vb.-kardiyolojide elektrofizyoloji, hareket bozuklukları hastalıkları, el cerrahisi gibi daha spesifik tanımlamalar da yapılabilir)
- 3) Yazının Türkçe olarak tam başlığı,
- 4) Türkçe “kısaltılmış başlığı”,
- 5) Yazının İngilizce olarak tam başlığı,
- 6) İngilizce “kısaltılmış başlık”
Yazarların adı ve soyadı (Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Başlık sayfası dışındaki makale bölümlerinde yazarların kimlik bilgilerinin verilmesinden kaçınılmalıdır).
- 7) Yazarların çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki çalıştığı kurumlar ve iletişim bilgileri.
- 8) Destekleyen kurum veya kuruluşlara teşekkür. (“Teşekkür” yazının yayımlanmasına karar verilmesi halinde “Tartışma ve sonuç” bölümünden sonra yer almak üzere metne ilave edilecektir).
- 9) Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuşsa toplantının resmi adı, tarihi ve yeri (“İstanbul Tıp Fakültesi Kurultayı”nda sunulan araştırmalar değerlendirilmek üzere öncelikle İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi’ne gönderilmelidir).
- 10) İletişim kurulması istenen yazarın adı, soyadı, posta iletişim adresi (posta kodu dahil, telefon, fax, ve özellikle e-mail adresi belirtilmeli, iletişim kurulacak yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır:

Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
Son halini kabul etmelidir)

Türkçe özet

Türkçe özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Amaç

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Sonuç

Anahtar kelimeler

Anahtar kelimeler en az üç, en fazla 6 adet ve Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır.

Türkçe özet en çok 250 kelime olmalıdır.

İngilizce özet

İngilizce özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Objective

Materials and Methods

Results

Conclusion

Key words

Bu ara başlıklar kullanılarak devamında gerekli açıklamalar yazılmalıdır.

Anahtar Kelimeler Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun İngilizce sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Olgu sunumlarında ve kısa raporlarda İngilizce özet yer almalıdır. Olgu bildirilerindeki İngilizce özet olgunun sunulma nedenini açıklayıcı özellikte olmalıdır.

Kısa raporlarda ise metot, girişim veya ön çalışma raporunun önemini ve ana hatlarını içeren özellikte olmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir İngilizce özet yer almalıdır. İngilizce özet en çok 250 kelime olmalıdır.

Yazarlara bilgi

Metin

a)Dergimiz Türkçe ve İngilizce makalelerden oluşur. Yazılar Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Teknik terimler Türkçe, Latince, İngilizce veya Türk Tıp Terminolojisine yerleşmiş terimlerle yazılmalı, dilimize yerleşmiş terimler imla kurallarımıza göre hazırlanmalı ve Türk Dil Kurumunun yayımladığı “Yeni İmla Kılavuzu” ve Türkçe Sözlük esas alınmalıdır.

b)Yazılar “Word for Windows” programında, “Times New Roman” fontu ve 12 punto ile yazılmalı, tablolar aynı programın tablo formatı ile hazırlanmalı. Tablo, şekil ve resimlerin yayın içinde geçtiği yer belirtilmeli. Tablo resim ve şekillere ait açıklama yazısı metnin sonunda ayrıca eklenmelidir.

c)Yayının metni **giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç, kaynaklar** şeklinde devam eder. Gereç ve yöntem bölümünde olgular, ölçümler, sonuç değerlendirme yöntemleri, istatistiksel analiz gibi alt başlıklar bulunması önerilir.

Derlemeler kendi içinde uygun alt bölümlere ayrılabilir. Metin uzunluğu genel olarak 20 sayfayı geçmemelidir.

Kısa raporlar, (orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği, orijinal çalışmaların ön sonuçları) 1000 kelimeyi geçmemek koşulu ile tarih sırası gözetmeksizin yayımlanır.

d)Metin içinde sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar ilk kullanıldığı zaman parantez içinde gösterilmelidir.

e)Yazılarda “International System of Units” (SI) birimleri kullanılmıdır (<http://physics.nist.gov/cuu/Units/>).

f)**Tablo, şekil ve resimler** metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numara ve tanıtıcı başlık tablonun üstünde, şekil ve resimlerde altta belirtilmelidir.

Tablo şekil ve resimlerin toplam sayısı araştırma yazıları için 5, olgu sunumları ve kısa raporlar için 2, Editöre mektup için 1’den fazla olmamalıdır.

g) Olgu resimlerinde şahsın tanınmaması için gözlerinin bir bant ile kapatılması gerekmektedir.

h)Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

ı)Net baskı elde edilebilmesi için, şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg dosyası olarak (300dpi çözünürlükte), dergi sistemine yüklenmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede net olmalıdır.

Kaynaklar konu ile doğrudan ilişkili olmalıdır ve mümkün olduğunca son yıllarla sınırlı olmalıdır. Metinde geçen kaynaklar parantez içinde gösterilmelidir. Kaynaklar yayın içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve geçtiği yerde, cümle sonunda parantez içinde gösterilir Örn: (1). Dergi adları Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası “ve ark.” veya “at al.” şeklinde kısaltılmalıdır. Kullanılan kaynak sayısı genel olarak araştırmalar ve derlemeler için en fazla 50, olgu sunumu ve kısa raporlar için 10, editöre mektuplar için 5 olmalıdır.

Yazarlar kaynakların doğruluğu açısından tüm sorumluluğu taşırlar.

Makaleler için örnek:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med yıl;cilt(sayı):(sayfa no) Sayfa numarsında tekrarlayan rakamlar yazılmaz. Örnek : 621-28.

Kitaplar için örnek:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;p.3-10.

Kitap bölümü için:

Björnotorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;p.124-38.

Elektronik yayınlardan makale örneği:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI: 10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

- Yukarıda sıralanan koşulları yerine getirilmemiş çalışma kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.
- Yazarlara ayrı baskı gönderilmez. Açık Dergi Sistemini kullanmakta olan dergi sisteminden yayının PDF çıktısını temin edebilirsiniz.

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

1. Yazarların tamamının imzaladığı **Yayın Hakkı Devir Formu**
- 2.Editöre yazılmış mektup
3. Başlık sayfası
- 4.Yayının tam metni (Bu bölümde yazarların isim ve iletişim bilgilerinin olmaması gereklidir.)
- 5.Şekil, resim, tablolar, metin içinde geçen sıralarına göre numaralandırılmış ve açıklama yazıları yazılmış olarak sisteme ayrıca yüklenmelidir.
- 6.Makalede “Etik Kurul Onayı” alınması gerekli ise onay belgesi, örneği.

2. Yayın takibi:

Dergimize, <http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd> ya da <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd> adreslerinden ulaşarak, kayıt olmanız gerekiyor. Kayıt olduktan sonra göndereceğimiz sistem şifre ve kullanıcı adıyla, adımızı takip ederek yayınlarımızı gönderebilirsiniz. Dergimize ulaşan yayınlar yukarıda belirttiğimiz kurallara uygunsa yayın kurulu tarafından yayının konusuyla ilgili 3 hakeme değerlendirme için gönderilerek yayımlanma süreci başlatılmış olur.

Yazarlara bilgi

Dergimiz tarafından yazara iletilen düzeltmeler, en geç 3 gün içerisinde Dergimize ulaştırılmalıdır.

3.Etik Kurallar:

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayımlanan görüş ve düşünceler yazarlarına aittir ve İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığını bağlamaz. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışılmasına izin verdiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur.

Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisinde iThenticate (Akademik intihal engelleme programı) kullanılmaktadır.

4. Yazışma adresi:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine)

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı,

Yayın Komisyonu Bürosu,

Çapa, 34390, İSTANBUL

itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>

<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin yazım kuralları

International Committee of Medical Journal Editors-

Nisan 2010 (www.icmje.org) temel alınarak

hazırlanmıştır.

- Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Sorularınız için iletişim bilgilerimizden bize ulaşınız.

Teşekkür ederiz.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine. Published quarterly, the Journal welcomes the submission of original experimental and clinical research articles, review articles, case reports, brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries. Submitted manuscripts may be written either in Turkish or in English. All papers are subject to a reviewing process by three reviewers. The final decision regarding the publication of the paper is made by the editor based on the reports of the reviewers. For original experimental and clinical investigations using human or animal subjects, a local Ethics Committee approval is required.

Preparation of the Manuscript

The Journal features manuscripts written either in Turkish or in English. All elements of the manuscript should be double-spaced on one side of standard paper no larger than 21x29.7 cm with 2.5cm margins at top, bottom, and sides. Times New Roman font (with 12 points) is the preferred style. Manuscripts should in general not exceed 20 pages.

A submitted manuscript should include the following parts:

Cover letter addressed to the Editor should include the title of the manuscript to be submitted for publication in *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, along with statements that the material is original and not previously published, nor it is being considered elsewhere for publication. The cover letter should be signed by all the authors.

Title page should include:

- a) Manuscript type (Original experimental research, original clinical research, review article, case report, brief report, letter to the editor, letter to the authors)
- b) Manuscript category regarding the discipline of medicine with which the content of the manuscript is associated (e.g., cardiology, neurology etc.)
- c) The full title of the manuscript
- d) The names of the author(s) (without titles or qualifications)(Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content).
- e) Affiliations of all the authors
- f) Acknowledgement
- g) The name and the full address of the corresponding author (including phone, fax, and e-mail addresses)

Avoid any words or phrases in the blinded title-only page, abstract, main text, references, tables, and figures that could reveal the author's identity.(Only the title page could contain this type of information).

Blinded title-only page should be available that includes only the title to be used for reviewer copies. A running title should also be included on this page. Papers of the manuscript should be numbered on the lower right corner starting on this page.

Abstract

Abstracts should summarize the contents of the article in 250 words or less. The abstract should be structured

in the following format: Objective, Materials and methods, Results, Conclusion. When writing the abstract, subtitles mentioned should be included (i.e. Objective: The aim of this study is) At least four and at most six key words should be provided following the abstract for indexing with the use of MeSH terms.

There is no need for an abstract for case reports or brief reports. On the other hand, review articles should include an abstract focusing on the importance and practical points of the review article.

Main Text

The text of the original articles should be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion and Conclusion. In the "Materials and Methods" section, subheadings such as *Subjects, Testing procedures, Outcome measurements and Statistical analyses* are encouraged.

Other types of articles such as case reports, review articles, or brief reports may include appropriate subheadings.

Units of Measurement should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

References

Identify references in the text by numbers in parentheses. References should be numbered in alphabetical order. The titles of the journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. Include all authors in the references if there are six or less authors; if there are more than six authors, write "et al." after the sixth author. Authors bear complete responsibility for the accuracy of the references.

Examples of references:

Articles in Journals:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621- 8.

Complete books:

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;3-10.

Information for authors

Chapter of a book:

Björntorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;124-38.

Online publications:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI:10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

Tables, figures, and pictures should each be typed on a separate sheet. They should be numbered consecutively in the order of appearance in the text. Figures should be professionally drawn. Figures, image/photos must be uploaded to the system as separate .jpg files (300dpi resolution) to provide a clear print

Galley proofs and proof-reading

Galley proofs will be sent to the corresponding author for proof reading. The galley proofs should be returned to the Editor within three days.

Check list for the submission of the manuscripts:

Copyright transfer agreement (signed by all authors)
Cover letter addressing the Editor
Title page
Blinded title-only page (Page numbers starting on this page)

Manuscripts may be rejected without review on the basis of lack of conformity to stated standards of preparation of manuscripts.

Reprints

Reprints are not sent to the authors

Mailing address:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine), Editorial Office,
İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine,
Publishing Office, Çapa, 34390, Istanbul, TURKEY
itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>

<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>

Spelling rules of Journal of Istanbul Faculty of Medicine is prepared based on International Committee of Medical Journal Editors- April2010 (www.icmje.org).

The policy of the Journal of Istanbul Faculty of Medicine is based on International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals-April 2010 (www.icmje.org)

Thankyou.

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Senil kataraktı olan hastalarda operasyon öncesi ve sonrası görmeye bağlı yaşam kalitesi değerlendirilmesi
Assessment of vision-related quality of life before and after the cataract surgery among the senile cataract patients
Şerife BAYRAKTAR, Zafer CEBECİ, Nilüfer GÖZÜM, Ahmet GÜÇÜKOĞLU 54-60

Gebelikte tanı alan meme kanseri:11 olgunun obstetrik ve perinatal sonuçları
Breast cancer during pregnancy: the obstetric and perinatal outcomes of 11 cases
Aysegül ÖZEL, Ebru ALICI DAVUTOĞLU, Nevin YILMAZ, Rıza MADAZLI 61-65

İlaçlama çalışanlarında solunum fonksiyonlarının yaşam kalitesine etkisi
Effect of respiratory functions on quality of life in pesticide workers
Ahmet ACAR, Yılmaz YAZICI, Hülya DOĞAN, Şadiye Selin DURUŞ, Şeyma ARSLAN, Ayşe CEYLAN
DEMİREL, Halim İŞSEVER, Bedia AYHAN ÖZYILDIRIM 66-71

Beyin tümörlerinin 3t manyetik alanda in vivo fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme piklerinin z-skorlarına dayalı incelenmesi
Z-SCORE based investigation of in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging peaks of brain tumors at 3T
Esin ÖZTÜRK IŞIK 72-78

Comparison of use of low dose vaginal misoprostol for second and early third trimester pregnancy termination in women with prior caesarean and unscarred uteri
Geçirilmiş sezaryen öyküsü olan ve uterin skarı olmayan gebelerde ikinci ve erken üçüncü trimester terminasyonlarında düşük doz vaginal misoprostol kullanımının karşılaştırılması
Özlem DURAL, Cenk YAŞA, Deniz K. ACAR, Gokhan YILDIRIM, Melih BESTEL, Sedat TEKELİ, Halil ASLAN 79-84

DERLEME/REVIEW

Akut bronşiyolitte güncel yaklaşım
Up-to date approach to acute bronchiolitis
Muhammet Ali VARKAL, İsmail YILDIZ, Emin ÜNÜVAR 85-89

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

Gliomatozis serebri: klinik sorunlar ve bir olgu eşliğinde değerlendirme
Gliomatosis cerebri: clinical issues and assessments of a case
Cenk Ahmet ŞEN, Ümit KOCAMAN, Erkan ŞAHİN, Vildan KAYA, Ragıp ORTAÇ, Çağatay ARSLAN 90-93

A rare complication after repairing temporal lobe herniation into mastoid cavity: Non-convulsive status epilepticus

Orta kulak mastoid kaviteye uzanmış temporal lob herniasyon onarımı sonrası seyrek bir komplikasyon: Nonkonvulzif status epileptikus

Mehmet ÇELİK, Kadir Serkan ORHAN, Elif Kocasoy ORHAN, Burak KARABULUT, Candan GÜRSES, İsmet ASLAN..... 94-96

Wells sendromlu hastada dapsona bağlı methemoglobinemi gelişimi: Olgu sunumu

Dapsone-induced methemoglobinemia in a patient with wells syndrome: A case report

Orkide KUTLU, Emek Özgür KOCATÜRK, Kübra CÜRE, Cuyan DEMİRKESEN, Hasan ERUZUN, Tufan TÜKEK..... 97-100

HATA BİLDİRİMİ/ ERRATUM

Hata bildirim: Çocuklarda ateşli döküntülü hastalıklar

Erratum to : Evaluating rash in febrile children

Muhammet Ali VARKAL, İsmail YILDIZ, Emin ÜNÜVAR.....101

SENİL KATARAKTI OLAN HASTALARDA OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI GÖRMEYE BAĞLI YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF VISION-RELATED QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER CATARACT SURGERY AMONG SENILE CATARACT PATIENTS

Şerife BAYRAKTAR*, Zafer CEBECİ*, Nilüfer GÖZÜM*, Ahmet GÜCÜKOĞLU*

ÖZET

Amaç: Senil kataraktı olan hastalarda görme işlevine bağlı yaşam kalitesinin operasyon öncesinde ve sonrasında değerlendirilmesi.

Gereç-Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Fako cerrahisi planlanan hastalara operasyon uygulanmadan önce ve operasyondan en az 3 ay sonra olmak üzere Ulusal Göz Sağlığı Enstitüsü Görme İşlevleri Anketi'nin (NEI-VFQ 25) Türkçe çevirisi uygulandı. Hastaların ayrıca tüm demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), oküler bulguları (operasyon öncesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), operasyon sonrasında EİDGK, kataraktın tipi, oküler komorbiditeleri gözden geçirildi.

Bulgular: Hastaların 19'u kadın (%54,3) ve 16'sı erkekti (%45,7). Hastaların yaşı 35 ile 81 arasında değişmekteydi. 23 hastanın (%65,7) yaşı 60'ın üzerindedi. Ortalama yaş 66,48±9.98 idi. Operasyon öncesi EİDGK Snellen eşeline göre 0,42±0,2 idi. Operasyon sonrası EİDGK yine Snellen eşeline göre 0,96±0,07 idi. Kadınların operasyon öncesi EİDGK ortalama 0,39±0,2 iken erkeklerin operasyon öncesi EİDGK ortalama 0,46±0,2 idi. NEI-VFQ 25 anketinin ameliyattan önce elde edilen ölçek puan ortalaması 79,03±9,78 iken ameliyat sonrasında bu puanın 99,47±0,74'e yükseldiği tespit edilmiştir (p=0,000). Erkeklerin ameliyat öncesi puan ortalaması 81,8±7,6 iken kadınların puan ortalaması 77,1±10,9 idi. Fakat ameliyat sonrasında her iki grubun da puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu saptandı (t= -10,25, -10,74, p=0,000). Eğitim düzeyi düşük (ilkokul ve altı) ile eğitim düzeyi yüksek (lise ve üstü) iki grup arasında ameliyat öncesi ve sonrası puan ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000).

Sonuç: Katarakt hastalarının görme işlevine bağlı yaşam kalitesi Fako operasyonu sonrasında anlamlı düzeyde artmıştır. Meydana gelen değişiklikleri değerlendirmede NEI-VFQ-TR 25 geçerli ve güvenilir bir ölçek olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: katarakt; Fako; görme işlevi; yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objective: To assess the vision-related quality of life before and after the cataract surgery among senile cataract patients.

Material and methods: The Turkish translation of National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 25) was surveyed to the patients who were planned to have phaco surgery at Istanbul Medical Faculty, Department of Ophthalmology before and at least 3 months after the surgery. Also demographic data (age, gender, education status), ocular findings (best corrected visual acuity (BCVA) before and after the surgery, type of cataract and ocular comorbidity were evaluated.

Results: 19(54,3%) of the patients were female and 16(45,7%) were male. Their ages were between 35 and 81 years. 23(65,7%) patients were older than 60 years. The mean age was 66,48±9.98. BCVA according to the Snellen chart before surgery was 0,42±0,2. After the surgery it was 0,96±0,07. The BCVA of women before the surgery was 0,39±0,2 while the men's BCVA was 0,46±0,2. The mean score of NEI-VFQ-TR 25 was 79,03±9,78 before the surgery and increased to 99,47±0,74 after the surgery (p=0,000). The men's mean score was 81,8±7,6 and the women's mean score was 77,1±10,9 before the surgery. After the surgery statistically significant increases were seen in all scores (t= -10,25,

Date received/Dergiye geldiği tarih: 18.05.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 25.04.2016

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: serifcanturk@yahoo.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

-10,74, p=0,000). There was a statically meaningful difference between the mean scores of low educated (primary school and under) and the high educated (high school and upper) groups before and after the surgery(p=0,000).

Conclusion: The vision-related quality of life among cataract patients has improved significantly after the phaco surgery. NEI-VFQ-TR 25 seems to be a valid and reliable tool to assess the difference.

Key words: cataract; phaco; visual function, quality of life.

GİRİŞ

Lensin saydamlığını yitirmesi ve/veya ışığı dağıtmasına yol açan herhangi büyüklükteki opasite katarakt olarak adlandırılmaktadır (1). Görmeyi bozacak kadar belirgin katarakt dünya genelindeki körlüğün birinci nedenidir (2). Kataraktın sebebi konjenital, metabolik veya travmatik de olabilir ama prevalansı dolayısıyla ve dünya genelinde yaşlı popülasyonun giderek arttığı düşünülecek olursa senil katarakt en önemli sosyoekonomik etkiye sahiptir.

Göz hastalıklarında da tıbbın diğer dallarında olduğu gibi tedavinin başarısı, belirli ve ölçülebilir nesnel ölçütler ile değerlendirilmektedir. Göz hastalıklarında en çok kullanılan nesnel ölçüt, görme keskinliğidir. Görme gibi çok boyutlu bir işlevi ölçmek için görme keskinliği önemli bir ölçüt olsa da hastaların yaşamının görme işlevinden nasıl etkilendiğine dair bize yeterli bilgi sağlamaz. Hastayı tedavi arayışına iten sıklıkla günlük aktivitelerinin görmesinden etkilenmesidir. Sadece görme keskinliğini ölçmek cerrahinin kıymetini küçümseyebilir çünkü cerrahi sonrasındaki fonksiyonel iyileşmeyi, günlük aktivitelerdeki değişiklikleri ya da görsel tatmini değerlendiremez (3,4). Görme bozukluğuna bağlı duygulanım, yetersizlik hissi ya da sosyal işlev kaybı gibi durumları görme keskinliği ölçemez.

Bu amaçla, son yıllarda görme bozukluğunun gündelik işlevlere olan etkisini ve görmeye bağlı yaşam kalitesini araştırmak için birçok anket geliştirilmiştir (5,6). Mangione ve arkadaşları tarafından geliştirilen Amerikan Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Anketi (NEI-VFQ) birçok araştırmada tedavinin etkisini ölçmek amacıyla yaygın kullanım görmektedir (7).

Bu çalışma senil katarakt hastalarına operasyon öncesinde ve en az 3 ay sonrasında NEI-VFQ 25 anketinin Türkçe çevirisi(5) uygulanarak görme işlevine bağlı yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Katarakt ve Refraktif Cerrahi Birimin'de katarakt ameliyatı planlanan hastalara operasyon uygulanmadan önce ve operasyondan en az 3 ay sonra olmak üzere Ulusal Göz Sağlığı Enstitüsü Görme İşlevleri Anketi'nin (NEI-VFQ 25) Türkçe çevirisi uygulandı. Hastalar aşağıdaki kriterlere göre çalışmaya dahil edildiler:

• Hastanın mevcut görme şikayetlerinin sadece var olan kataraktına bağlı olması, (görme keskinliğini ya da kontrast duyarlılığını etkileyecek düzeyde glokomu,

diyabetik retinopatisi, makulopatisi ya da keratopatisi olmaması)

- Başta refraktif cerrahi olmak üzere göz cerrahisi geçirmemiş olması,
- Yaşam kalitesini etkileyecek düzeyde sistemik hastalığının olmaması,
- Cerrahinin fakoemülsifikasyon cerrahisinde ustalaşmış iki cerrahtan (AG, NG) biri tarafından gerçekleştirilmiş olması,
- Operasyon sırasında veya sonrasında görme kalitesini etkileyecek komplikasyon görülmemiş olması.

Bu kriterleri sağlayan 70 olgunun (30 bilateral ve 40 unilateral) 100 gözü çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara operasyon öncesi ve sonrası görme keskinliği tespiti, biyomikroskopik muayene, aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçülmesi, detaylı fundus muayenesi olmak üzere tam oftalmolojik muayene uygulandı.

Anket uygulanmasının dışında olguların cinsiyeti , ameliyat sırasındaki yaşı , eğitim durumu, ameliyat tarihi, hangi gözün opere edildiği, preoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), kataraktın tipi, postoperatif EİDGK, postoperatif EİDGK'nin ne zaman sağlandığı, oküler komorbidite, sistemik komorbidite, takip süresi, birinci göz mü, ikinci göz mü olduğu, cerrahi teknik ,implante edilen intraoküler lens (İOL), tedavi edilmeyen gözde görme keskinliği de gözden geçirildi.

İstatistiksel yöntem olarak Wilcoxon analizi ve bağımlı gruplarda paired t test kullanıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Product and Service Solutions, Chicago, IL, USA) for Windows 16.0 programı kullanıldı ve p değerinin <0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Hastaların 38'u kadın (%54,3) ve 32'si erkekti (%45,7). Hastaların yaşı 35 ile 81 arasında değişmekteydi. 46 hastanın (%65,7) yaşı 60'ın üzerindeydi. Ortalama yaş 66,48±9,98 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 62,3±10,4 iken kadınların yaş ortalaması ise 71,5±7,7 idi.

Eğitim durumları incelendiğinde kadınların 6'sının (%15,8) okuma -yazma bilmediği, 18'inin (%47,4) ilkökul mezunu olduğu, 8'inin (%21,1) lise, 6'sının (%15,8) üniversite mezunu olduğu tespit edildi. Erkekler içinde okuma-yazma bilmeyen yoktu. 32 hastanın 14'ü (%43,8) üniversite mezunu, 2'si (%6,3) lise mezunu ve 16'sı (%50,0) ilkökul mezunu idi.

70 olgunun 100 gözünün operasyon öncesi EİDGK ortalaması Snellen eşeline göre 0,42±0,2 idi. Operasyon sonrası EİDGK yine Snellen eşeline göre 0,96±0,07 idi. Kadınların operasyon öncesi EİDGK ortalama 0,39±0,2

iken erkeklerin operasyon öncesi EİDGK ortalama 0,46±0,2 idi. Operasyon öncesi ve sonrası Snellen

eşeline göre görme keskinliği Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Operasyon öncesi ve sonrası görme keskinliği dağılımı

Görme Keskinliği	≥0.8 (%)	0,5-0.7 (%)	0.1-0.4 (%)	<0.1 (%)	Işık projeksiyonu (%)	Toplam (%)
Pre-op	6 %6	34 %34	52 %52	6 %6	2 %2	100 %100
Post-op	98 %98	2 %2	-	-	-	100 %100

Operasyon sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin elde edilme süresi ortalama 4,07±2,8 hafta idi.

Senil kataraktın tipi incelendiğinde çoğunlukla nükleer katarakt görüldüğü tespit edildi. 42 gözde (%42) nükleer katarakt, 8 gözde (%8) kortikal katarakt, 10 gözde (%10) arka subkapsüler katarakt, 38 gözde (%38) ise mikst (nükleokortikal + arka subkapsüler ya da nükleer + arka subkapsüler) katarakt ve sadece 2 gözde (%2) matür katarakt mevcuttu.

Hastalara uygulanan NEI-VFQ-TR 25 anketinin operasyon öncesi ve sonrası cevaplarının analizi yapıldığında, ameliyattan önce elde edilen ölçek puan ortalaması 79,03±9,78 iken ameliyat sonrasında bu puanın 99,47±0,74’e yükseldiği tespit edilmiştir (p=0,000). Araba kullanma başlığı hariç tüm alt başlıklarda ölçeklerden alınan puanlar ameliyat sonrasında belirgin derecede iyileşmişlerdir. Tablo 2’de ölçeğin ameliyat öncesi ve sonrasında alınan puanlarının karşılaştırılması görülmektedir.

Hastaların ankete verdiği cevaplar ayrıca alt gruplara ayrılarak değerlendirildi. Erkeklerin ameliyat öncesi puan ortalaması 81,8±7,6 iken kadınların puan ortalaması 77,1±10,9 idi. Fakat ameliyat sonrasında her iki grubun da puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu saptandı (t= -10,25, -10,74). Ayrıca iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında ameliyat öncesi puan ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000).

Hastalar 60 yaş ve altı, 61-70 yaş ve 71 yaş ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrılarak ameliyat öncesi ve sonrasında puan ortalamaları incelendiğinde ameliyat sonrasında puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı artış olsa da grupların kendi aralarında farklı olmadığı görüldü.

Hastalar eğitim durumları okuma-yazma bilmeyenler, ilkökul mezunu olanlar, lise mezunu olanlar ve fakülte mezunları olmak üzere dört gruptan oluşmaktaydı. Okuma-yazma bilmeyenler ile ilkökul mezunları eğitim düzeyi düşük olan grup, lise ve fakülte mezunları eğitim düzeyi yüksek olan grup olarak iki ana grupta toplanarak ameliyat öncesi ve sonrası puan ortalamaları karşılaştırıldı. İki grup arasında ameliyat öncesi puan ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000)

Hastalar operasyon öncesi Snellen eşeline göre değerlendirilmiş EİDGK’ne göre 3 grupta incelendi. 1. Grup görmesi 0,2 ve altında olanlar, 2. Grup 0,3-0,5 görmesi olanlar ve 3. Grup görmesi 0,6 ve üstünde olanlardan oluşmaktaydı. Bu grupların ameliyat öncesi ve sonrası puan ortalamaları hesaplandı. Bütün gruplarda da operasyon sonrası puan ortalamasında anlamlı artış söz konusu idi. Puan ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 3’de görülmektedir.

Olguların oküler komorbiditeleri incelendiğinde 4 olgunun 8 gözünde (%8) ve 2 olgunun 2 gözünde (%2) psödoeksfolyasyon görüldü. 4 olgunun 8 gözünde (%8) kuru göz ve 2 olgunun 2 gözünde (%2) esotropya mevcuttu.

Sistemik komorbiditeleri incelendiğinde 32 hastada hipertansiyon, 4 hastada diabetes mellitus, 12 hastada hipertansiyon + diabetes mellitus ve 2 hastada skleroderma hastalığı mevcuttu. Fakat bu hastaların hiçbirinde görme keskinliğini etkileyecek düzeyde retinopati ya da makulopati yoktu.

Takip süresi 4 ile 26 (ortalama 10,89±6,2 ay) ay arasında değişmekteydi..

TARTIŞMA

Lensin saydamlığını yitirmesi ve/veya ışığı dağıtmasına yol açan herhangi büyüklükteki opasite katarakt olarak adlandırılmaktadır (1). Katarakt görsel fonksiyon kapasitesini giderek azaltan multifaktöryel orijinli patolojik bir süreçtir. Tek tedavi yöntemi lensin cerrahi olarak alınmasıdır. Son yıllarda katarakt cerrahisinde, anesteziyen fakoemülsifikasyona ve intraoküler lenslere kadar çok hızlı yenilikler olmuş ve hatta katarakt cerrahisi ayaktan yapılan bir işlem haline gelmiştir. Fakat bu yeni tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve sonuçlarını sağlıklı bir şekilde değerlendirecek geçerli bir yöntem arayışı halen devam etmektedir.

Görme gibi çok boyutlu bir işlevi ölçmek için görme keskinliği önemli bir ölçüt olsa da hastaların yaşamının görme işlevinden nasıl etkilendiğine dair bize yeterli bilgi sağlamaz. Hastayı tedavi arayışına iten sıklıkla günlük aktivitelerinin görme azalmasından etkilenmesidir. Sadece görme keskinliğini ölçmek cerrahinin değerini küçümseyebilir çünkü cerrahi sonrasındaki fonksiyonel iyileşmeyi, günlük

Katarakt cerrahisi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi

aktivitelerdeki değişiklikleri ya da görsel tatmini değerlendiremez (3,8).

Tablo 2:Ameliyat öncesi ve sonrasında alınan puanların karşılaştırılması

	N	Ortalama	Std.Dev.	t değeri	p değeri
Komposit puan	88	79,03	9,78		
Ameliyat sonrası komposit puan	88	99,47	0,74	-14,142	0,000
Genel Sağlık	100	67,25	16,95771		
Ameliyat sonrası genel sağlık	100	68,4	15,47513	-,857	0,396
Genel görme	100	42,1	10,97725		
Ameliyat sonrası genel görme	100	94,1	7,47035	-29,143	0,000
Göz ağrısı	100	96,0	7,33666		
Ameliyat sonrası Göz ağrısı	100	100,0	,000	-3,855	0,000
Yakın Faliyetleri	92	72,2826	22,51915		
Ameliyat sonrası Yakın faliyetleri	92	100,0	,000	-8,348	0,000
Uzak faliyetleri	98	70,833	13,58167		
Ameliyat sonrası Uzak faliyetleri	98	99,8299	,83298	-14,859	0,000
Sosyal faliyetler	100	92,333	8,39096		
Ameliyat sonrası Sosyal faliyetler	100	100,0	,000	-6,461	0,000
Ruh sağlığı	96	78,5417	18,01177		
Ameliyat sonrası Ruh sağlığı	96	99,5833	2,01941	-8,539	0,000
Rol güçlükleri	96	71,8750	19,63768		
Ameliyat sonrası Rol güçlükleri	96	100,0	,000	-9,923	0,000
Bağımlılık	96	87,2396	21,37861		
Ameliyat sonrası Bağımlılık	96	99,7396	1,80422	-4,111	0,000
Araba kullanma	96	64,5833	24,88399		
Ameliyat sonrası Araba kullanma	96	100,0	,000	-2,847	0,065
Renkli görme	100	92,500	14,50721		
Ameliyat sonrası Renkli görme	100	100,00	,000	-3,656	0,001
Periferik görme	100	85,00	18,89822		
Ameliyat sonrası Periferik görme	100	100,00	,000	-5,612	0,000

Quality of life before and after cataract surgery

Görme bozukluğuna bağlı duygulanım, yetersizlik hissi ya da sosyal işlev kaybı gibi durumları görme keskinliği ölçemez.

VF-14 anketinin geçerliliği son yıllarda yapılan diğer çalışmalarda da gösterilmiştir. Rosen ve arkadaşları 2004 yılında katarakt cerrahisi sonuçlarını

Tablo 3 Görme keskinliğine göre puan ortalamalarının karşılaştırılması

Görme Keskinliği	Anket analizi	N	Ortalama	Standart Deviasyon	t değeri	p değeri
≤0,2	Ameliyat öncesi komposit puan	18	76,31343	9,95		
≤0,2	Ameliyat sonrası komposit puan	18	99,667	0,559	-3,062	0,002
0,3-0,5	Ameliyat öncesi komposit puan	50	80,668	8,4335		
0,3-0,5	Ameliyat sonrası komposit puan	50	99,58	0,5915	-0,299	0,001

Bu durumda tedavi sonucunu değerlendirmekte ya da farklı yöntemleri karşılaştırmakta başka bir metoda ihtiyaç doğmaktadır. Herhangi bir tedavi yönteminin hasta yaşantısı üzerindeki etkisini ve hastanın yaşam kalitesini nasıl etkilediğini değerlendiren anketler daha kapsamlı bilgi sağlarlar (9). Ayrıca, tedavi amaçlı girişimlerin hastaların yaşam kalitesini nasıl etkilediğine dair somut veriler, genel sağlık politikalarının saptanması konusunda karar vericilere değerli bilgiler vermektedir. Bütün bu nedenlerle, sağlığa bağlı yaşam kalitesi (SBYK) adı altında ve tedavi ile hastalık şiddetinin hasta yaşamı üzerindeki etkisini tanımlayan yeni bir kavram geliştirilmiştir.

SBYK ölçekleri genel olarak hareket kısıtlılığı, sosyal ve psikolojik sağlık, bilişsel durum veya ağrı konularına odaklıdır. Genel sağlığı değerlendiren SBYK ölçekleri hastanın yaşam kalitesi hakkında genel bir bilgi verir. Yani bu ölçekler göz hastalıkları konusunda yeterli bilgi sağlayamazlar. Bu nedenle son yıllarda hasta temelli öznel görme işlevi değerlendirmesi yapan anketler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Görme işlevini değerlendirmek için çok sayıda anket geliştirilmiş olsa da en yaygın olarak kullanılan iki anket mevcuttur; NEI-VFQ ve VF-14 (Visual Function Index). Steinberg ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geliştirilen VF-14 hastanın görsel işlevlerini değerlendiren kısa bir ankettir (10). Bu ankette küçük puntolu yazıları okumak, kitap ya da gazete okumak, büyük puntolu yazıları okumak ya da telefon numaralarını görmek, insanlar yaklaştığında tanıyabilmek, basamakları, merdivenleri görmek, trafik işaretlerini, cadde ya da mağaza isimlerini okuyabilmek, elişi yapmak, form doldurabilmek, bingo, domino ya da kart gibi oyunlar oynamak, spor yapabilmek, yemek pişirmek, televizyon seyretmek, gündüz araba kullanmak, gece araba kullanmakla ilgili sorular yer almaktadır. Anketin geneli için iç tutarlılık göstergesi olan Cronbach alfa katsayısı 0,85 gibi yüksek bir düzeydedir. Anket katarakt hastalarının günlük işlevlerinin ne kadar etkilendiğini gösteren güvenilir ve geçerli bir yöntemdir.

değerlendirmek için hasta temelli Quality of Well-being Scale (QWB-SA) ile VF-14 anketinin geçerliliği ve güvenilirliğini ölçmek amacıyla yaptıkları çalışmada 233 hastaya operasyondan önce ve 1-4 ay sonra görme keskinliği testine ek olarak bu anketleri uygulamışlardır (11). Operasyon sonrasında her iki ölçek puanlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme saptamışlardır (p<.001). Bununla birlikte VF-14'ün operasyonun sağladığı görme işlevindeki değişiklikleri saptamada daha hassas olduğunu tespit etmişlerdir

VF-14 başlangıçta katarakt hastaları için geliştirilmiş olsa da görme kaybının günlük yaşamsal faaliyetlere etkisini değerlendirdiğinden kornea nakli hastaları, glokom hastaları, yaşa bağlı makula dejeneransı ve epiretinal membran hastaları için de çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (12-18).

Biz çalışmamızda diğer yaygın olarak uygulanan NEI-VFQ 25 anketininin Türkçe çevirisini hastalarımıza katarakt operasyonundan önce ve 3-6 ay sonra uyguladık. Çünkü hastalarımızda VF-14 anketinin ölçtüğü katarakt semptomlarının günlük işlevlere etkisini değerlendirmenin yanında, bu semptomların hastaların psikolojik durumlarına etkisini de değerlendirmek istedik. NEI-VFQ 1998 yılında Mangione ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (7). NEI-VFQ şimdiye kadar kullanılan birçok görme işlevi ölçeğinden bazı farklı özellikler içermektedir. Diğer ölçekler hastaların görme bozukluğu problemi ile duygusal ve psikolojik olarak nasıl başa çıktıkları konusunda herhangi bir bilgi sunmamaktadır. Ishii ve arkadaşlarının da 2008 yılında yaptıkları çalışmada belirttikleri gibi görmeye bağlı yaşam kalitesi yaşlı hastalarda bilişsel düzey ve depresif ruh durumu ile belirgin bir şekilde ilişkilidir ve hastalarda katarakt cerrahisi sonrasında görme işlevinin artışına paralel olarak bunlarda da düzelme görülmektedir (13).

NEI-VFQ ilk olarak 51 sorudan oluşan uzun bir sürüm olarak hazırlanmış daha sonra klinikte uygulanım kolaylığı sağlamak amacıyla 25 soruluk biçimi geliştirilmiştir (17). Bu testin alanları şu şekilde sıralanmaktadır; genel sağlık, genel görme, göz ağrısı, yakın görme, uzak görme, görmeye bağlı sosyal

etkileşim, görmeye bağlı ruhsal sağlık, görmeye bağlı rol güçlükleri, görmeye bağlı başkalarına bağımlılık, araba kullanma, renkli görme ve periferik görmedir. Testin genelinde bu alanlarda hasta yakınmalarını ve performanslarını sorgulayan 25 soru vardır.

Bu test Toprak ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye kazandırılmıştır (5). NEI-VFQ 25 testinin Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 61 hasta üzerinde yapılmıştır (katarakt n:35, glokom n:6, diyabetik retinopati n:8, yaşa bağlı makula dejeneresansı n:7 ve dejeneratif myopi n:5). Bu çeviri söz konusu hastalığa sahip olanlarda hastalık şiddetine göre ayırma açısından yeterli duyarlılığa sahiptir. Testin geneli için iç tutarlılık göstergesi olan Cronbach katsayısı 0,97'dir.

Toprak ve arkadaşları yaptıkları anket sonuçlarını ayırıcı geçerlilik açısından incelediklerinde testin hastaların görme keskinliği seviyelerine göre ve sosyal karakteristiklerine göre ayırt edici duyarlılığa sahip olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında hastalar eğitim durumlarına göre ayrıldıklarında, düşük eğitimli hastaların genel görme (GG), görmeye bağlı sosyal etkileşim (GBSE), görmeye bağlı rol güçlükleri (GBRG), görmeye bağlı başkalarına bağımlılık (GBBB) ve toplam skorları daha yüksek olan eğitimli hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış. Hastalar görme keskinliği seviyelerine göre ayrıldıklarında daha düşük görmesi olan hastalar genel sağlık (GS), araba sürme (AS) ve renkli görme (RG) alanları dışında kalan tüm alanlarda eğitimli hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış.

Biz de çalışmamızda tüm hastalar açısından değerlendirdiğimizde genel sağlık dışındaki tüm alanlarda operasyon öncesi ve sonrasındaki anket toplam skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu saptadık (p=0,000). Genel sağlık alanında skorlarda anlamlı bir artış olmaması hastaların kataraktlarını genel sağlıkları açısından negatif olarak değerlendirmedikleri şeklinde varsayılabilir. Ayrıca araba kullanma ile ilgili alan istatistiksel olarak değerlendirilememiştir çünkü yeterli sayıda veri bulunmamaktadır. Hastalarımızdan sadece 4'ü (%11,4) araba kullanmaktaydı ve hepsi erkekti.

Ayırıcı geçerlilik açısından incelemek amacıyla hastaları çeşitli gruplara ayırarak değerlendirdik. Öncelikle eğitim seviyelerini düşük (ilkokul ve altı) ve yüksek (lise ve üstü) olarak iki gruba ayırdık ve Toprak ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde ameliyat öncesi toplam skorlarının düşük eğitim seviyeli grupta daha düşük olduğunu saptadık. Hastaları cinsiyete göre iki gruba ayırdığımızda, erkeklerin operasyon öncesi toplam skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük. Görme keskinliği seviyelerine göre hastaları sınıflandırdığımızda düşük seviyede görme keskinliği olan hastaların toplam skorlarının diğerlerine göre daha düşük olduğunu saptadık. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki hastaların görme işlevine bağlı yaşam kalitesi görme keskinliğinin yanında cinsiyetle de sıkı bir ilişki içindedir. Lundqvist ve arkadaşları yaptıkları çalışmada katarakt operasyonunu takip eden 5 yıllık süre zarfında cinsiyetin öznel ve nesnel olarak görme işlevine

etkilerini araştırmışlardır (14). Sonuç olarak bizim bulgularımıza benzer şekilde kadınların toplam skorlarının, operasyon öncesinde görme keskinliği erkeklerle aynı seviyede olsa bile, daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Hastaları yaş ortalamalarına göre değerlendirdiğimizde, 60 yaş altındaki hastalarda operasyon öncesinde elde edilen toplam skorlar 60 yaş üstü hasta grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Esteban ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada görme işlevine bağlı yaşam kalitesinin yaşla birlikte (64 yaş ve üstü) belirgin bir düşüş gösterdiğini ve bunun kadınlarda değerlendirildiğinde toplam skorların erkeklere oranla daha kötü olduğunu saptamışlardır (15). Bizim çalışmamızdan farklı bir sonuç elde etmeleri hasta popülasyonunun daha yaşlı olması ve katarakt dışında diğer göz hastalıklarını da kapsamaması nedeniyle olabilir. Sonuç olarak diyebiliriz ki, NEI-VFQ-TR 25 katarakt hastalarının görmeye bağlı işlevlerinin ve psikososyal özelliklerinin operasyon öncesi ile sonrasında meydana gelen değişikliklerini değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Eğitim düzeyleri ve cinsiyetleri, hastaların görme işlevine bağlı yaşam kalitelerini değerlendirmelerinde önemli bir role sahiptir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda da kadınların toplam skorlarının, görme keskinlikleri daha iyi olsa bile, daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da kadınların operasyon öncesi genel skorları daha düşüktür fakat ek olarak kadınların eğitim seviyeleri erkeklerle kıyaslandığında daha düşük tespit edilmiştir. Ayrıca kliniğimize katarakt operasyonu için başvuran kadınların yaş ortalaması erkeklerden daha büyük, görme keskinliği daha düşük bulunmuştur. Buradan yola çıkarak diyebiliriz ki yüksek eğitim seviyesi kişilerin katarakt dolayısıyla ortaya çıkan yaşam kalitesi eksikliklerini daha erken dönemde ve yüksek görme seviyelerinde hissetmelerine yol açmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chitkara DK. Cataract Formation Mechanisms. In: Yanoff M, Duker JS (ed). Ophthalmology Mosby. St Louis, USA, 2nd ed. 2004;273-9.
2. World Health Organisation. Programme for the prevention of blindness and deafness. Global initiative for the elimination of avoidable blindness.(WHO/PBL/97.61). Geneva: WHO 1998:1-2.
3. Javitt JC, Wang F, Trentacost DJ, Rowe M, Tarantino N. Outcomes of cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation; functional status and quality of life. Ophthalmology 1997;104:589-99.
4. Mcleod SD. Beyond Snellen acuity; the assesment of visual function after refractive surgery (editorial). Arch Ophthalmol 2001;119:1371-73.
5. Toprak AB, Eser E, Guler C, Baser FE, Mayali H. Cross validation of Turkish version 25 item national eye institute visual functioning questionnaire(NEI-VFQ 25). Ophthalmic Epidemiol 2005;12(4):259-69
6. Massof RW, Rubin GS,. Visual Function Assesment Questionnaires. Surv Ophthalmol 2001; 45:531-48.

7. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch of Ophthalmol* 1998;116:1496-504.
8. Mcleod SD. Beyond Snellen acuity; the assesment of visual function after refractive surgery(editorial). *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1371-3.
9. Joshua D. Disparities between ophthalmologists and their patients in estimating quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:238-43.
10. Steinberg Ep, Tielsch JM, Schein OD, et al. The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 630-8.
11. Nosen PN, Kaplan RM, David K. Measuring outcomes of cataract surgery using the Quality of Well-Being scale and VF-14 Visual function Index. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:369-78.
12. Musch DC, Farjo AA, Meyer RF, Nehra WM, Janz NK. Assessment of health-releated quality of life after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 1997;124:1-8.
13. Ishii K, Kabata T, Oshika T. The impact of cataract surgery on cognitive impairment and depressive mental status in elderly patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146(3):404-9.
14. Lundqvist B, Mönestam E. Gender-related differences in cataract surgery outcome: a 5 year follow-up. *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):543-8.
15. Esteban JJ, Martínez MS, Navalón PG, Serrano OP, Patiño JR, Purón ME, et al. Visual impairment and quality of life: gender differences in the elderly in Cuenca, Spain. *Qual Life Res* 2008;17(1):37-45.
16. Clemons ET, Chew EY, Susan BB, McBee W. National Eye Institute Visual Function Questionnaire in the Age-related Eye Disease Study (AREDS). *Arch Ophthalmol* 2003;121(2): 211-7.
17. Mangione CM, Lee P, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1050-8.

GEBELİKTE TANI ALAN MEME KANSERİ:11 OLGUNUN OBSTETRİK VE PERİNATAL SONUÇLARI

BREAST CANCER DURING PREGNANCY: THE OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES OF 11 CASES

Ayşegül ÖZEL, Ebru ALICI DAVUTOĞLU, Nevin YILMAZ, Rıza MADAZLI *

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç gebeliği sırasında meme kanseri tanısı almış 11 olgunun perinatal sonuçlarının sunulmasıdır.

Gereç ve yöntem: 2010-2015 yılları arasında kliniğimizde takip edilmiş, gebeliği sırasında meme kanseri tanısı alan 11 olgunun dosya verileri geriye dönük incelenmiştir. Ayrıca, intrauterin kemoterapi ve radyoterapiye maruz kalan çocukların ebeveynleri ile telefonla görüşülerek, güncel sağlık durumları ile ilgili bilgi edinilmiştir.

Bulgular: Hastaların tanı sırasındaki ortalama yaşı $33,7\pm 4,7$, ortalama pariteleri $1,6\pm 1,2$ idi. Histopatolojik tip tüm hastalarda invaziv duktal karsinomdu. Tanı anındaki ortalama gebelik haftası $21,9\pm 9,3$ idi. Gebeliği sırasında üç hasta hiçbir tedavi almamıştı (%27,3). İki hasta opere edilmiş (%22,2), bir hastaya yalnızca kemoterapi verilmiş (%7,1), dört hastaya operasyon ve adjuvant kemoterapi uygulanmış (%36,3), bir hastaya da operasyon ve adjuvant radyoterapi verilmişti (%7,1). Doğum zamanında ortalama gestasyonel hafta $36,7\pm 3,4$ idi. Tüm yenidoğanların doğumdaki kilolarının gebelik haftalarına göre uygun olduğu görüldü. Gebeliği sırasında herhangi bir tedavi alan gebelerin çocuklarında tedaviye ilişkin olduğu düşünülen bir komplikasyona rastlanmadı.

Sonuç: Gebeliği sırasında meme kanseri tanısı alan kadınların gebelikleri sırasında tedavi edilmeleriyle gebelik ürünlerinin bu tedavilere intrauterin maruz kalmaları ciddi komplikasyon ve kısa dönem sağlık problemleri doğurmayabilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri; gebelik, tedavi

ABSTRACT

Objective: The aim of this paper is to present 11 cases of patients diagnosed with breast cancer during pregnancy and their perinatal outcomes.

Material and methods: A retrospective analysis of 11 cases of breast cancer diagnosed during pregnancy between 2010-2015 was conducted in our clinic. In addition, the parents were surveyed regarding the health outcomes of the children exposed to chemotherapy and radiotherapy in utero.

Results: Mean maternal age was $33,7\pm 4,7$, mean parity was $1,6\pm 1,2$. All patients had invasive ductal carcinoma histopathologically. Mean gestational age during the diagnosis was $21,9\pm 9,3$ weeks. Any treatment had given for three patients (%27,3) during the pregnancy. Two patients operated (%22,2), one patient exposed only chemotherapy (%7,1), four patients operated and exposed adjuvant chemotherapy (%36,3), one patient operated and exposed radiotherapy (%7,1) during pregnancy. Mean gestational age at the delivery was $36,7\pm 3,4$ weeks and all neonates were appropriate for gestational age. The children exposed any kind of treatment in utero were normally without any significant exposed-related toxicity or health problems.

Conclusion: Pregnant women with breast cancer can be treated safely without concerns for serious complications or short-term health concerns for their offspring during the second and third trimesters.

Key words: breast cancer, pregnancy, treatment

Date received/Dergiye geldiği tarih: 03.01.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 10.04.2016

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ozelaysegul@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

GİRİŞ

Gebelik sırasında tanı alan meme kanserlerinin gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte , tahmin edilen oran 1/3000-1/10,000 arasındadır. Son zamanlarda kadınların anne olma yaşının daha ileri yaşlara kayması bu oranı gün geçtikçe arttıracaktır (1,2). Meme kanseri, gebelik sırasında en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır (3,4). Histopatolojik olarak en çok karşılaşılan tip, gebe olmayanlar da da olduğu gibi, invaziv ductal karsinom tipidir. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, gebelikte meme dokusunda görülen fizyolojik değişikliklerin tanıda çoğu zaman gecikmeye neden olmasıyla da ilgili olarak, prognozu daha kötüdür . Fakat mevcut datalar ,gebe olmayan kadınlardaki meme kanseri olgularının standart tedavi protokollerine paralel, ancak fetusun sağlığını da düşünen, perinatolog, onkolog cerrah, medikal ve radyasyon onkoloğun da dahil olduğu multidisipliner, hastaya özel tedavi stratejileri belirlenebileceğini göstermektedir (5-8). Gebelikte tanı almış meme kanseri olgularının yönetiminde, erken doğum ve prematüriteye bağlı komplikasyonların azaltılması, oldukça önemli bir sorundur.

Biz bu çalışmamızda, gebeliği sırasında tanı almış 11 meme kanseri olgusu ve perinatal sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler

2010-2015 yılları arasında kliniğimizde takip edilmiş gebelikte meme kanseri tanısı alan 11 hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları, obstetrik anamnezleri, tanı aldıkları gebelik haftası,

patolojik tanıları, gebelikte meme kanseri için tedavi alıp almadıkları, doğum haftaları ve yenidoğanın doğum kiloları irdelendi. Kemoterapi ya da radyoterapi alan olgularla telefon görüşmeleri yapılarak kendilerinin ve çocuklarının güncel sağlık durumları ile ilgili bilgi edinildi. İstatistikî analiz ,ortalama ve standart sapmalar olgu sayıları ve yüzdeleri hesaplanılarak verildi.

Bulgular

Olguların karakteristikleri Tablo 1 ve 2’de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 33,7±4,7 olup ortalama pariteleri 1,6±1,2 idi. Tüm hastarın histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom olup ortalama tanı aldıkları hafta 21,9±9,3 idi. İki (%18,2) hastada normal vajinal doğum, 9 (%81,8) hastada ise sezeryan ile doğum gerçekleştirildi. Sezeryan endikasyonlarının %55,6’ı geçirilmiş sezeryan, %33,3 ü non-vertex prezentasyonu, %11,1 i fetal distress nedeniyle idi. Gebelik sırasında 3 hasta hiç tedavi almamış (%27,3), 2 hasta gebelik sırasında opere edilmiş (%22,2), bir hasta yalnız kemoterapi almış (%7,1), 4 hastaya operasyon ve adjuvan kemoterapi (%36,3), bir hastaya da operasyon ve adjuvan radyoterapi, uygulanmıştı (%7,1). Ortalama doğum haftası 36,7±3,4 olup yenidoğanların ortalama doğum kilosu 2967±830 gram idi. Yenidoğanların tümünün doğum kilolarının gestasyonel haftalarına göre uygun olduğu görüldü. Gebeliğinin 24. haftasında ileri evre metastatik meme kanseri nedeniyle hepatorenal yetmezliği gelişen bir olgu, 26. gebelik haftasında sezeryan ile doğurdu, aynı nedenle postpartum üçüncü günde ex oldu.

Tablo 1. Olguların karakteristikleri

Olgu	Yaş	Parite	Tanı haftası	Histolojik tip	Gebeliğin terminasyonu	Doğum haftası	Doğum şekli	Tedavi şekli	Maternal güncel sağlık durumu
1	38	3	24	idk	-	27	c/s	-	Ex
2	32	1	36	idk	-	40	nsd	-	S/R
3	35	1	33	idk	-	37	c/s	-	S/R
4	33	1	22	idk	-	38	c/s	kt	S/R
5	31	0	15	idk	-	39	nsd	op	S/R
6	24	0	30	idk	-	37	c/s	op	S/R
7	29	2	28	idk	-	38	c/s	op+kt	S/R
8	37	2	20	idk	-	37	c/s	op+kt	S/M
9	37	2	13	idk	-	36	c/s	op+kt	S/R
10	34	2	14	idk	-	38	c/s	op+kt	S/R
11	41	4	6	idk	-	38	c/s	op+rt	S/R

idk: invaziv duktal karsinom , kt: kemoterapi , rt: radyoterapi , op: operasyon, c/s : sezeryan, nsd: normal spontan doğum , S/R:Sağ/Remisyonunda, S/M:Sağ/Metastatik ileri evre

Tablo 2. İstatistiksel veriler

Özellik	Ortalama, SD
yaş	33,72±4,71
parite	1,63±1,20
Tanı haftası	21,90±9,35
Doğum haftası	36,72±3,43
Doğum kilosu(gr)	2967±830
Doğum şekli	n, %
Vajinal	2, % 18,2
Sezeryan	9, % 81,8
Fetal distres	1, % 11,1
Non-vertex geliş	3, % 33,3
Geçirilmiş sezeryan	5, % 55,6
Tedavi şekli	n, %
Tedavisiz	3, % 27,3
Operasyon	2, % 22,2
Operasyon+kemoterapi	4, % 36,3
Operasyon+radyoterapi	1, % 7,1
Kemoterapi	1, % 7,1

Gebeliği sırasında kemoterapi ya da radyoterapi almış olgular Tablo 3 de özetlenmiştir. Kemoterapi rejimlerinin en az 4 siklüs antrasiklin bazlı (doksorubisin,epirubisin) rejimler olduğu görüldü. Gebeliğinin 6. haftasında tanı alan bir hastaya sağ meme lumpektomi sonrası 30 seansta toplam 46 Gy radyoterapi verildiği görüldü. Her iki şekilde de tedavi alan 6 olgunun gebelik takiplerinde fetal toksititeyi düşündürecek anomali, büyüme kısıtlılığı gibi komplikasyonlara rastlanmadı. Dokuz numaralı olgunun, kontraksiyonları nedeniyle 36. gestasyonel haftasında geçirilmiş sezeryan öyküsü nedeniyle geç pretermde sezaryen ile, diğer olgular ise term oldukları dönemde 2 tanesi vajinal doğum, 8 tanesi de sezaryen ile doğurdu. Yenidoğanların herhangi bir nedenle yoğun bakım ihtiyacı bulunmadığı saptandı. Çocukların güncel sağlık durum bilgileri aileler ile telefon görüşmeleri yapılarak öğrenildi. En büyük çocuk 57 aylık, en küçük infant 6 aylık idi. Altı olgunun çocuklarında, sorgulama sırasında maternal kanser tedavisi ile ilişkilendirilebilecek sağlık problemine rastlanmadı.

Tablo 3. Tedavi alan olguların karakteristikleri

Olgu	Kemoterapi	Radyoterapi	Doğum haftası	Tedavi ilişkili fetal –neonatal komplikasyon	Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	Çocuk güncel sağlık durumu
4	4 siklüs AC	-	38	-	-	36 aylık, S/S
7	4 siklüs AC	-	38	-	-	14 aylık, S/S
8	4 siklüs AC	-	37	-	-	57 aylık, S/S
9	6 siklüs FEC	-	36	-	-	6 aylık, S/S
10	4 siklüs AC	-	38	-	-	8 aylık, S/S
11	-	30 seans total doz 46 gray	38	-	-	38 aylık, S/S

AC: Doksorubisin+Siklofosfamid FEC: 5-Fu+ Epirubisin+Siklofosfamid S/S: Sağ, Sağlıklı

TARTIŞMA

Kadınların çocuk doğurma yaşının üçüncü ve dördüncü dekatlarına kaymış olması, gebelikleri ve erken postpartum dönemlerinde meme kanseri ile daha sık karşılaşmalarına neden olmaktadır (9,10). Meme kanserlerinin %3'ü 23-47 yaş arasındaki gebe kadınlar arasından tanı almaktadır (median yaş 33) (11). En sık görülen tip, bizim olgularımızda da olduğu gibi, invaziv duktal karsinomdur (12,13). Gebelikte meme kanserinin daha geç tanı alması, meme dokusundaki gebeliğe bağlı

oluşan fizyolojik değişikliklerin, gerek hasta gerekse hekim tarafından ön planda tutulması ile ilgili bulunmuştur (14,15).

Gebelik sırasında tanı almış meme kanserli hastalara, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir. Gebeliğin sonlandırılması seçeneği, iyi bir şekilde bilgilendirilmiş kadının kişisel kararıyla uygulanabilir. Yaşam beklentisi gebelik süresinden kısa olduğu düşünülen bir kadına tahliye seçeneği sunulmalıdır. Ancak son zamanlarda, gebeliğin sonlandırılmasının ,

prognoza etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (16). Olgularımız arasında en erken 6. gebelik haftasında tanı almış olgu da dahil olmak üzere gebeliğin sonlandırılması seçeneği, hastalar tarafından uygun bulunmamıştır. Antrasiklin ve taksanlarla kemoterapinin, birinci trimesterden sonra kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır (16,17). Bizim sunduğunuz kemoterapi alan beş olguda da antrasiklin bazlı şema kullanılmıştır. En sık kullanılan antrasiklinlerden olan doksorubisinin fetal kardiyotoksisite riski nedeniyle sıkı monitorizasyon önerilmektedir. Epirubisin ve idarubisin kullanımında da neonatal ölüm bildirilmiştir (18). Bir çalışmada da, meme kanseri nedeniyle kemoterapi verilmiş 57 gebe kadından doğan çocuklarda herhangi bir sağlık problemi saptanmamıştır (19). Hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi verilmiş 84 gebe kadının çocukları ve torunlarının (n=12) uzun dönem takip edildiği, günümüze kadarki en geniş seriyeye sahip bir çalışmada, gebe kadınların çocuklarında ve onların çocuklarında gelişmiş malignite veya kronik sağlık problemi saptanmamıştır (ortalama izlem süresi 18,7 yıl) (20).

Bir çok multidisipliner yaklaşımda, cerrahi ve kemoterapi ikinci trimesterden sonra uygulanabilirken, radikal radyoterapinin doğum sonrası dönemde verilmesi gerektiği savunulmaktadır (17). Maternal meme yada göğüs duvarına verilecek total radyasyon dozunun %0,1-0,3' ünün fetusu etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu da 50 Gy'lik tipik rejimde 0,05-0,15 Gy'a karşılık gelmektedir. Gebeliğin sonuna doğru fetus ışınlama sahasına daha yakın duracağı için bu dozun 2 Gy'a ulaşabileceği gösterilmiştir (21). Gebelikte tanı almış meme kanserli kadınlara başarıyla uygulanmış radyoterapi ve sonuçları ile ilgili yayınlar mevcuttur. Van der Giessen'in yayınladığı bir olgusunda 24. gebelik haftasında invaziv duktal karsinom tanısıyla total dozu 50 Gy olan tedavi rejimi uygulanmış, tedaviden üç ay sonra sağlıklı bir erkek çocuğu doğurtulduğunu bildirmiştir. Antypas ve arkadaşları ilk trimesterdeki bir olguyu toplam 46 Gy'i bulan doz rejimiyle, Ngu ve arkadaşları da üçüncü trimesterdeki bir olguyu toplam 50 Gy'lik dozla tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (22-24). Olgularımız arasında gebeliğinin 6. haftasında tanı almış, sağ meme lumpektomi sonrasında toplam dozu 46 Gy olan rejim ile tedavi edilmiş bir olgu bulunmaktadır. Olgunun çocuğunun, 38. ayında ve halen bir sağlık problemi bulunmadığı bilinmektedir. Bu örnekler sınırlı sayıda olsa da, gebelikte tanı almış meme kanserli kadınlara, fetusa geçecek doz asgari düzeyde tutulmak kaydıyla, radyoterapinin de gerektiğinde uygulanabileceğini göstermektedir. Ancak bu çocukların radyasyonun indükleyeceği maliniteler açısından ileriki yaşlarında artmış riske sahip oldukları unutulmamalıdır.

Çalışmamızın ana sınırlayıcı özelliği; olgu sayımızın az olması, intruterin kemoterapi ya da radyoterapiye maruz kalmış çocukların güncel sağlık bilgisinin subjektif sorgulanarak öğrenilmiş olması ve kısa izlem süresidir. Bu çocukların, gelecekteki fertilité durumları, kronik hastalık ve malinite gelişmesi açısından, izlemlerinin sürdürülmesi önemli olacaktır.

Sonuç

Günümüzde, gebelikte tanı almış meme kanseri olguları ile ilgili, gerek maternal gerekse de intrauterin kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilere maruz kalmış gebelik ürününe ait yüz güldürücü yayınların sayısı giderek artmaktadır. Gebeliğin immunsupresif etkisi, meme kanserinin gebelikteki yüksek östrojen düzeyinden olumsuz etkilenebilmesi, hekim ve hasta kaynaklı tanısız gecikmelerin olması gibi nedenlerden dolayı, prognozun daha kötü olabileceği bir kanser türünde gebenin tedavisinin geciktirilmesi, fetus için daha çok sorun oluşturabilir.

KAYNAKLAR

1. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:887-96.
2. Janni W, Hepp P, Nestle-Kraemling C, et al. Treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2259-67
3. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128-35.
4. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683-9.
5. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1143-9.
6. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994;343:1587-9.
7. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45-51.
8. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009;15:461-7.
9. Stensheim H, Moller B, van Dijk T et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45-51.
10. Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM et al. Annual summary of vital statistics-2003. *Pediatrics* 2005;115:619-34.
11. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E et al. Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *ESJO* 2008;34: 837-43.
12. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-60.
13. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during

- pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192–7.
14. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer* 1997;72:720–7.
 15. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143–9.
 16. Litton JK and Theriault RL, et al. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist* 2010;15 (12)1238–47.
 17. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: *Lancet* 2012;379:570-79.
 18. Lenhard MS, Bauerfeind I and Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 196–203.
 19. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, Yang W, Perkins G, Hortobagyi, Theriault RL: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–26.
 20. Aviles A, Neri N: Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173–7.
 21. Henk B. K, Henk S: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328-33
 22. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy Xrays. *Radiother Oncol* 1997;42:257–64.
 23. Ngu SL, Duval P, Collins C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992;36:321–2.
 24. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:995–9.

İLAÇLAMA ÇALIŞANLARINDA SOLUNUM FONKSİYONLARININ YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

EFFECT OF RESPIRATORY FUNCTIONS ON QUALITY OF LIFE IN PESTICIDE WORKERS

Ahmet ACAR*, Yılmaz YAZICI*, Hülya DOĞAN*, Şadiye Selin DURUŞ*, Şeyma ARSLAN*, Ayşe CEYLAN DEMİREL*, Halim İŞSEVER*, Bedia AYHAN ÖZYILDIRIM*

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile ilaçlama çalışanlarında solunum fonksiyonlarının yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tüm çalışanların sistemik fizik muayeneleri yapılmış ve solunum fonksiyon testlerine bakılmıştır. Astım yönünden sorgulamaları NIOSH astım sorgulama formu ile yapılmış ve yaşam kalitesi, Kısa Form-12 (Short Form-12) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 298 erkek ilaçlama çalışanı dahil ettik. Katılımcıların 10'unda (%3.35) bronş obstrüksiyonu bulguları saptadık. Solunum fonksiyon testlerinde çalışanların %13.75'inde (n=41) (%95 GA: 0.10 -0.17) obstrüksiyon bulguları tespit ettik. Kısa Form-12'nin fiziksel ve mental komponent skor ortalamaları sırasıyla 48.18±3.96 ve 45.92±6.45 idi. İlaçlama süresi ve yoğunluğu ile ne obstrüksiyon ne de yaşam kalitesi arasında bir ilişki saptanmadı. Obstrüksiyonu olmayan ilaçlama çalışanlarında fiziksel komponent skorları obstrüksiyonu olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (t=2.54, p=0.01).

Sonuç: Çalışmamızda ilaçlama maruziyeti ile bronş obstrüksiyonu veya yaşam kalitesi arasında bir ilişki saptayamadık. Mesleki maruziyetin yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışan sağlığı açısından yaşam kalitesini azaltan faktörler tespit edilmeli ve bu faktörleri en aza indirecek yöntemler uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Solunum fonksiyon testi; yaşam kalitesi; ilaçlama çalışanları

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effect of respiratory functions on quality of life in pesticide workers.

Materials and Methods: We performed physical examinations and respiratory function tests in all of the workers. We also applied NIOSH asthma questionnaire and assessed quality of life with Short Form-12.

Results: We enrolled 298 male pesticide workers. We detected findings of bronchial obstruction in 10 (3.35%) of the participants. We found findings of bronchial obstruction on respiratory function tests in 13.75% of the participants (n=41) (95% CI: 0.10 -0.17). Average of physical and mental component scores of Short Form-12 were 48.18 ± 3.96 and 45.92 ± 6.45, respectively. The intensity and duration of exposure had no significant association with the quality of life or obstruction. Physical component scores in non-obstructed workers were significantly higher than obstructed workers (t=2.54, p=0.01).

Conclusion: We could not detect an association between pesticide exposure and bronchial obstruction or quality of life in this study. Studies investigating the effect of occupational exposure on quality of life are scarce and new studies are needed in this field. Factors that reduce the quality of life in terms of employee health should be identified and methods to minimize these factors should be applied.

Key words: Respiratory function test; quality of life; pesticide workers

Date received/Dergiye geldiği tarih: 06.01.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 25.04.2016

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: acarahmet8916@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

GİRİŞ

İş sağlığının doğası gereği çalışanların bedensel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hallerinin sürdürülebilmesi için iş yeri ortamından kaynaklanan zararlı etkilerden sakınılmalıdır (1). Çeşitli fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik ve psikososyal faktörler sonucu ortaya çıkan ve aynı zamanda önlenilebilir olan meslek hastalıklarının bir grubu da mesleki solunum yolu hastalıklarıdır (1). İlaçlama esnasında kullanılan pestisitler çeşitli mesleki hastalıklara neden olabilmektedir. Bazı çalışmalarda pestisit maruziyetiyle astım ve KOAH arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (2-4).

İlk kez 18. yüzyılın başlarında Bernardino Ramazzini tarafından "De Morbis Atrificum Diatriba (işçilerin hastalıkları)" adlı kitapta çiftçilerde ve fırıncılarda tanımlanan mesleksel astımın mesleki hastalıklar kategorisine girmesi ise ancak 20. yüzyılın sonlarında olmuştur. Gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen meslek hastalıklarından biri olan mesleksel astımın sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır (3). İş ortamında mesleksel astımın ortaya çıkmasına veya kişide daha önceden mevcut olan astımın alevlenmesine sebep olan çok sayıda iritan madde bulunmaktadır (4).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğerlerin havayollarını, damarlarını ve hücreler arası dokusunu tutan, ilerleyici, alevlenmelerle seyreden, ölümcül, ancak önlenilebilir ve tedavi edilebilir inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm dünyada sıklığı giderek artan ve önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan KOAH'ın zemininde sigara, iç ortam ve dış ortam iritanları, iş ortamındaki toz ve zararlı dumanlar, çocukluk çağında geçirilen tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu, kronik astım, kötü sosyal ekonomik koşullar, kötü beslenme ve intrauterin gelişme geriliği gibi birçok risk faktörü yatmaktadır (5, 6). Ayrıca hava kirliliği, biomass, hava yolu hiperreaktivitesi, astım ve genetik yatkınlık gibi sebepler de KOAH'ın ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (5).

Solunum yolu şikâyetlerinin artmasına neden olabilen pestisitler aynı zamanda yaşam kalitesini de etkileyebilmektedir (7-11). Bu çalışmada, ilaçlama çalışanlarının solunum fonksiyonlarının yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Örneklem Büyüklüğü

Araştırmamız kesitsel bir çalışmadır. Ocak-Haziran 2014 tarihleri arasında, İstanbul'da bulunan bir ilaçlama merkezinin altı farklı bölgede bulunan birimlerinde hizmet yürüten çalışanları üzerinde çalışılmıştır. Çalışmada örneklem hesaplaması yapılmış, minimum örneklem büyüklüğü 240 kişi olarak bulunmuştur ($\alpha=0.05$, %80 güç, %6 sapma, %10-%25 görülme sıklığı)(12, 13). Altı farklı çalışma bölgesine göre tabakalandırma yapılarak rastlantılı örnekleme yöntemiyle belirlenen toplam 298 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma Protokolü

Çalışmada öncelikle astım yönünden sorgulamaları NIOSH astım sorgulama formu ile ve yüz yüze görüşme yöntemi ile yapılmıştır. Daha sonra tüm çalışanların

istemik fizik muayeneleri yapılmıştır. Her bir çalışanın solunum fonksiyon testlerine (SFT) bilgisayarlı spirometre (Spirolab III-Medical International Research, Rome, Italy) ile bakılmıştır. Uygulama öncesi tüm çalışanlara ölçüm sırasında ne yapmaları gerektiği ayrıntılı bir biçimde anlatılmıştır. Yaştan ve boydan kaynaklanan sapmaları gidermek amacıyla ölçülen değerlerin Avrupa Solunum Birliği'nin (The European Society, 1993) tahmini beklenen değerlerine oranlaması yapılmış ve standardize edilen sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır (1). Zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV1/FVC), zirve akım hızı (PEF) ve zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF25-75) parametreleri değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametrelerin beklenenin %80 altında olması halinde bu parametreler akım volüm eğrileriyle beraber incelenip obstrüksiyon olarak yorumlanmıştır (1).

Çalışmada yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-12 (Short Form-12, SF-12) kullanılmıştır. Form yüz yüze görüşme yöntemiyle doldurulmuştur. SF-12, 1994 yılında geliştirilmiş olan belirli bir yaş grubuna ve hastalık grubuna odaklanmaksızın son dört hafta için yaşam kalitesini değerlendiren bir ölçektir (14). SF-12'nin tüm soruları Kısa Form-36 anketinden seçilmiş olan 12 sorudan oluşmaktadır (14). Kısa Form-36'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır (15). Kısa Form-12 iki farklı boyuttan oluşmakta, fiziksel komponent skoru (PCS) ve mental komponent skoru (MCS) ölçülmektedir. Yüksek skorlar iyi sağlık durumunu göstermektedir (16).

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Sayısal ölçümler ortalama ve standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte gösterilmiştir. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup halinde Student t testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin birbirleriyle ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analizlerde $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma Etiği

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan araştırmanın etik yönden uygun olduğuna dair onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 298 erkek çalışanın %38.6'sının lise mezunu olduğu ve 131'inin (%44) halen sigara içtiği görülmüştür. Halen sigara içenlerin tükettikleri günlük ortalama sigara adedinin 14.1 ± 7.1 olduğu sigara kullanmakta oldukları yıl ortalamasının ise 16.4 ± 9.4 olduğu tespit edilmiştir. Çalışanların 10'unda (%3.35) bronş obstrüksiyonunu gösteren wheeze ve ronküs belirtileri, %13.8'inde ($n=41$) (%95 GA=0.10 -0.17) obstrüksiyon bulguları saptanmıştır (Tablo 1).

Quality of life in pesticide workers

Çalışanların yaş ve beden kitle indeksi ortalamaları ile günlük çalışma ve ilaçlama süreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3'te çalışanların solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi sunulmuştur.

Tablo 4'te sigara içme durumlarına göre çalışanların solunum fonksiyon test değerleri karşılaştırılmıştır. Sigara içen ve içmeyen çalışanların solunum fonksiyon

testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tüm karşılaştırmalarda $p>0,05$).

Obstrüksiyonu olan ve olmayan ilaçlama çalışanların SFT parametreleri karşılaştırıldığında obstrüksiyonu olan çalışanların FEV₁, FEV₁/FVC, PEF ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 1: Çalışanlarda eğitim ve sigara içme durumu ile obstrüksiyon varlığı

	Kişi Sayısı	%
Eğitim durumu		
<i>İlkokul</i>	59	19,8
<i>Ortaokul</i>	75	25,2
<i>Lise</i>	115	38,6
<i>Üniversite</i>	49	16,4
Sigara içme durumu		
<i>İçiyor</i>	131	44
<i>Bırakmış</i>	56	18,8
<i>Hiç içmemiş</i>	111	37,2
Obstrüksiyon varlığı		
<i>Var</i>	41	13,8
<i>Yok</i>	257	86,2
<i>Toplam</i>	298	100

Tablo 2: Çalışanların yaş ve beden kitle indeksi ortalamaları ile günlük çalışma ve ilaçlama süreleri (n=298)

	Ortalama±Standart Sapma	Min-Max
<i>Yaş</i>	37,6 ±8,1 yıl	20-64
<i>Beden Kitle İndeksi</i>	27,4 ± 4,1	16,5-41,8
<i>Çalışma Süresi</i>	4,3±2,3 yıl	0.25-13
<i>Günlük Çalışma Süresi</i>	7,8±0,3 saat	6-8,5
<i>Günlük İlaçlama Süresi</i>	5,6±1,5 saat	0,5-8,5

Tablo 3: Değerlendirilen SFT parametrelerinin özellikleri (n=298)

SFT Parametresi (%)	Ortalama	Standart Sapma
FVC	95,6	13,8
FEV1	98,3	12,2
FEV1/FVC	106,4	8,8
PEF	82,9	17,9
FEF25-75	102,6	26,4

FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FEV₁/FVC: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV₁/FVC), Zirve akım hızı (PEF) ve FEF25-75: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı.

Tablo 4: Sigara içme durumuna göre SFT parametrelerinin karşılaştırılması

	Sigara İçiyor (n=131)	Sigara İçmiyor (n=167)	t	p
FVC	%94,5 ± %11,6	%96,3 ± %15,4	-1,17	0,24
FEV1	%97,6 ± %10,8	%98,8 ± %13,2	-0,88	0,37
FEV1/FVC	%106,4 ± %8,4	%106,4 ± %9,2	-0,03	0,97
PEF	%82,2 ± %16,7	%83,5 ± %18,9	-0,62	0,53
FEF25-75	%103,1 ± %30,2	%98,7 ± %28,6	0,96	0,33

Tablo 5: Obstrüksiyon varlığına göre SFT parametrelerinin karşılaştırılması

	Obstrüksiyon Var (n=41)	Obstrüksiyon Yok (n=257)	t	p
FVC	%97,5±%15,4	%95,3 ± %13,6	-0,98	0,32
FEV1	%90,9±%12,1	%99,5 ± %11,8	4,30	0,001
FEV1/FVC	%96,5±%6,9	%108,0 ± %8,0	8,70	0,001
PEF	%74,9±%17,2	%84,2 ± %17,8	3,09	0,002
FEF25-75	%74,6±%25,6	%107,1 ± %23,6	8,08	0,001

FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FEV₁/FVC: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV₁/FVC), Zirve akım hızı (PEF) ve FEF25-75: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı.

Çalışanların sigara içme süreleri, tükettikleri sigara için toplam paket yılları, günlük çalışma süreleri, günlük ilaçlama süreleri ile SFT parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışanların fiziksel komponent skor ortalaması 48.18±3.96, mental komponent skor ortalaması ise 45.92±6.45 olarak bulunmuştur (n=298).

Sigara içen ve içmeyen çalışanların fiziksel komponent skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla 48.1±3.9'a karşı 48.6±3.9, t=-0.80, p=0.42). Mental komponent skor ortalaması ise

sigara içen çalışanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 46.9±5.7'ye karşı 44.5±8, t=2.02, p=0.04).

Obstrüksiyonu olan çalışanlarda fiziksel komponent skor ortalaması (46.7±5.7), obstrüksiyonu olmayanlara göre (48.4±3.6) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (t=2.54, p=0.01). Ancak mental komponent skor ortalamasının obstrüksiyon olanlarda olmayanlarla benzer olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla 45.4±7.4'e karşı 45.9±6.5, t=0.40, p=0.68, Tablo 6).

Tablo 6: Sigara içme durumu ve obstrüksiyon varlığına göre SF-12 alt skorlarının karşılaştırılması

	Fiziksel Komponent Skoru	Mental Komponent Skoru
Sigara içiyor (n=131)	48,1 ± 3,9	46,9 ± 5,7
Sigara içmiyor (n=167)	48,6 ± 3,9	44,5 ± 8,0
t	-0,80	2,02
p	0,42	0,04
Obstrüksiyon yok (n=257)	48,4 ± 3,6	45,9 ± 6,5
Obstrüksiyon var (n=41)	46,7 ± 5,7	45,4 ± 7,4
t	2,54	0,40
P	0,01	0,68

Solunum fonksiyon testi parametreleri ile SF-12'nin alt skorlarının ilişkisi değerlendirildiğinde; SFT parametrelerinden PEF ile PCS arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki (r=0.11, p=0.04) bulunmuştur. SFT'nin diğer parametreleri ile SF-12 alt skorları arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışanların sigara içme süreleri, tükettikleri sigara için toplam paket yılları, günlük çalışma süreleri, günlük ilaçlama süreleri ile fiziksel komponent ve mental

komponent ortalamaları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda ilaçlama çalışanlarında bronş obstrüksiyonunun toplumdaki ile benzer oranda olduğunu ve obstrüksiyon varlığının yaşam kalitesinin fiziksel komponentini negatif yönde etkilediğini tespit

ettik. Bununla birlikte mental komponent ile önemli bir ilişki saptayamadık.

İlaçlama çalışanlarında solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Zuskin ve arkadaşlarının (17) çalışmasında ilaçlama çalışanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mesleksi astım yönünden anlamlı fark bulunmamış, kronik hava yolu semptomları ise anlamlı yüksek saptanmış. Esehie ve Ibitayonun (18) çalışmasında pestisit kullanımı ile ilişkili sağlık problemleri incelenmiş, ilaçlamaya ara verme ile nefes darlığı ve öksürük arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda ilaçlama çalışanlarında sigara içme sıklığı toplumla benzer oranda bulunmuş olsa da oldukça yüksek bir orandadır (19). Ayrıca sigara tüketimi kronik hava yolu hastalıklarının en önemli risk faktörü olduğundan sigaranın zararları konusunda eğitimler verilmeli ve özellikle ilaçlama çalışanları arasındaki sigara içenlerin bırakmaları desteklenmelidir (12).

Pestisit kullanımı çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceğinden çalışanlarda koruyucu tedbirler akciğer hastalıkları açısından koruyucu olabilir (18, 20, 21). Çalışmamızda çalışanların bu tedbirler uyum düzeyleri ile ilgili bilgiler mevcut değildi. Kapsamlı ve uzunlamasına çalışmalarda bu faktörlerinde göz önünde bulundurulması önemlidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel bir çalışma olması ve kontrol grubu bulunmaması sayılabilir. Ayrıca yaşam kalitesini etkileyebilecek depresyon gibi durumların incelenmemiş olması da bir kısıtlılık olarak belirtilebilir. Çalışmamızın güçlü bir yönü ise bu konu üzerindeki temsil gücü olan geniş bir örnekleme yapılmış olmasıdır.

Çalışmamızda sigara içme oranı bronş obstrüksiyonunun erkek ilaçlama çalışanlarında toplumdaki erkeklerle benzer oranda olduğunu saptadık. Obstrüksiyonun ilaçlama çalışanlarında yaşam kalitesinin fiziksel komponentini negatif yönde etkilediğini tespit ettik. Bununla birlikte mental komponent ile önemli bir ilişki saptayamadık. İlaçlama çalışanlarında koruyucu tedbirlerin artırılması ve sigarayı bırakmalarının teşvik edilmesi gibi uygulamalar toplum sağlığı açısından faydalı olabilir. Bu konuda prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ilaç çalışanlarında bronş obstrüksiyonu varlığının yaşam kalitesinin fiziksel komponentini kötü yönde etkileyen bir faktör olduğunu tespit ettik. İlaçlama çalışanlarında bronş obstrüksiyonu ile ilişkili faktörlerin tespit edilmesi ve bu faktörlerin ortadan kaldırılmasına yönelik tedbirler faydalı olabilir. Mesleki maruziyetin yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışan sağlığı açısından yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri tespit edilip yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri giderilmelidir.

KAYNAKLAR

1. İşsever H, Özyıldırım BA, İnce N, İnce H, Bayraktarlı R, Işık E, et al. Respiratory Functions Of The People Working In Solid Waste Storage Centers In Istanbul. Nobel Medicus 2011;7(1):29-36.

2. Çımrın AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. Toraks Dergisi 2000;1:87-9.
3. Öner F, Numanoğlu N. Mesleki Astım. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51(1):78-90.
4. Fişekçi FE. Mesleksi Astım. Solunum 2004;6(6):283-90.
5. Demir A, Büyüksirin M, Polat G, Kömürçüoğlu B, Tekgül S, Demirci F, et al. KOAH çadırında ölçülen SFT sonuçları ve KOAH risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Toraks dergisi. 2006;7(1):23-8.
6. Yıldırım N. Mesleki Etkinlere Bağlı Gelişen KOAH. Klinik Gelişim 2010;23(4):79-82.
7. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. Toxicology and Applied Pharmacology 2013;268(2):157-77.
8. Garratt AM, Hutchinson A, Russell I. Patient-assessed measures of health outcome in asthma: a comparison of four approaches. Respiratory medicine 2000;94(6):597-606.
9. Osman LM, Calder C, Robertson R, Friend JA, Legge JS, Graham Douglas J. Symptoms, quality of life, and health service contact among young adults with mild asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000;161(2):498-503.
10. Akbay S, Kurt B, Ertürk A, Gülhan M, Çapan N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yaşam kalitesi ve solunum fonksiyon testi ile ilişkisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2001;49(3):338-44.
11. Demir G, Akkoca Ö, Doğan R, Saryal S, Karabıyıkoglu G. KOAH'da dispne ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51(4):365-72.
12. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını (Astım-KOAH) Önleme ve Kontrol Programı (2009-2013) Eylem Planı 2009;39-48.
13. Abul Y, Özlü T. Türkiye'de KOAH epidemiyolojisi. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013;1(1):7-12.
14. Sönmez Y, Uçku R, Kıtay Ş, Korkut H, Sürücü S, Sezer M. İzmir'de bir sağlık ocağı bölgesinde yaşayan 75 yaş ve üzeri bireylerde yaşam kalitesi ve etkileyen etmenler. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;21:145-53.
15. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form 36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve tedavi dergisi 1999;12(2):102-6.
16. Tunçay S, Özdiñler A, Erdiñler D. Geriatrik Hastalarda Düşme Risk Faktörlerinin Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Yaşam kalitesine Etkisi. Turkish Journal of Geriatrics 2011;14(3):245-52.
17. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Deckovic-Vukres V, Trosic I, et al. Respiratory function in pesticide workers. Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine 2008;50(11):1299-305.
18. Esehie JO, Ibitayo OO. Pesticide use and related health problems among greenhouse workers in Batinah Coastal Region of Oman. Journal of forensic and legal medicine 2011;18(5):198-203.

19. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Tütün ve Diğer Bağımlılık Yapıcı Maddelerle Mücadele Daire Başkanlığı. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012 2014;948:33-5
20. Abhilash PC, Singh N. Pesticide use and application: An Indian scenario. Journal of Hazardous Materials 2009;165(1-3):1-12.
21. Alparslan M. Zararlılarla Mücadelede Kullanılan Pestisitlerin Halk Sağlığına Etkileri ve Korumaya Yönelik Önlemler. TAF Preventive Medicine Bulletin 2014;13(5):405-12.

BEYİN TÜMÖRLERİNİN 3T MANYETİK ALANDA İN VİVO FOSFOR MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİK GÖRÜNTÜLEME PİKLERİNİN Z-SKORLARINA DAYALI İNCELENMESİ

Z-SCORE BASED INVESTIGATION OF IN VIVO PHOSPHORUS MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPIC IMAGING PEAKS OF BRAIN TUMORS AT 3T

Esin ÖZTÜRK İŞİK*

ÖZET

Amaç: Fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (³¹P-MRSG) beyin tümörlerinin enerji metabolizması hakkında non-invazif olarak bilgi sağlar. Bu çalışmanın amacı, beyin tümörlerinin 3T manyetik alanda in vivo fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntülenmeleri sonucunda elde edilen piklerin oranlarına bağlı z-skorları tanımlamak ve değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: On üç beyin tümörü teşhisi konmuş hastanın ve beş sağlıklı gönüllünün beyin ³¹P-MRSG verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalarda tümörlü ve normal görünen bölgelerden, ve sağlıklı gönüllülerden elde edilmiş olan ³¹P-MRSG pik değerlerine bağlı z-skorları tanımlandı. Pik oranlarının ve z-skorlarının bu üç grup arasındaki farklılıkları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 53.2±12.4, sağlıklı gönüllülerin ortalama yaşı ise, 34.4±11.6 yıl olarak saptandı. Retrospektif planlanan bu çalışmada, beyin tümörlü hastalarda tümörlü bölgelerde, normal görünen bölgelerine ve sağlıklı gönüllülerin beyin bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek GPC/PCr, GPE/PCr, Pi/PCr, PC/PCr, PE/PCr, γATP/PCr, αATP/PCr, βATP/PCr, (GPE+PE)/PCr, ve (GPC+PC)/PCr pik oranları tespit edildi. Beyin tümörlü dokuda, GPC/PCr, PC/PCr, PE/PCr, β-ATP/PCr, ve (GPC+PC)/PCr pik oranlarına bağlı hesaplanan z-skorları normal görünen dokudan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda, beyin tümörlerinin lokalizasyonu, biyopsi hedefi tanımlanması ve tedavi sonrası takiplerinde, standardize edilmiş ve objektif bir ölçüm olarak kullanılabilir ³¹P-MRSG pik oranlarına bağlı z-skorları tanımlanmıştır.

Anahtar kelimeler: fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme; beyin tümörü; z-skoru; 3 Tesla

ABSTRACT

Objective: Phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging (³¹P-MRSI) provides information about the energy metabolism of brain tumors noninvasively. The aim of this study is to define and assess the z-scores of the in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging peak ratios of brain tumors at 3T.

Materials and Methods: ³¹P-MRSI data of thirteen brain tumor patients and five healthy volunteers were retrospectively analyzed. z-scores were defined based on the ³¹P-MRSI peak ratios obtained from the tumor and normal appearing regions of the brain tumor patients and the healthy volunteers. The peak ratios and the z-scores were compared between these three groups.

Results: The mean age was 53.2±12.4 years in brain tumor patients, and 34.4±11.6 years in volunteers. In this retrospective study, statistically significantly higher GPC/PCr, GPE/PCr, Pi/PCr, PC/PCr, PE/PCr, γATP/PCr, αATP/PCr, βATP/PCr, (GPE+PE)/PCr, and (GPC+PC)/PCr peak ratios were observed in tumor regions than both normal appearing regions of patients and healthy volunteers. The z-scores calculated based on GPC/PCr, PC/PCr, PE/PCr, β-ATP/PCr, and (GPC+PC)/PCr peak ratios were statistically significantly higher in brain tumor regions than normal appearing regions.

Conclusion: As a result of this study, z-scores based on ³¹P-MRSI peak ratios were defined that might be used as a standardised and objective measure in brain tumor localization, biopsy target definition and followup after treatment.

Key words: phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging; brain tumor; z-score; 3 Tesla

Date received/Dergiye geldiği tarih: 22.04.2016 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 17.05.2016

* Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: esin.ozturk@boun.edu.tr)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

GİRİŞ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) klinikte beyin tümörlerinin çalışılmasında en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir. Moleküler MR görüntüleme teknikleri beyin tümörlerinin daha iyi lokalizasyonu ve karakterizasyonunu sağlamaktadır (1). Proton MR spektroskopik görüntüleme (¹H-MRSG) insan vücudunda yüksek proton içeriğinin bulunmasına bağlı olarak en yaygın kullanılan moleküler MR tekniğidir. Sağlıklı beyin dokusunun proton MR spektroskopisinde kolin (Cho), kreatin (Cr), ve N-asetil aspartat (NAA) metabolitlerine ait üç ana pik görünür. Tümörlü dokularda Cho değerlerinde artış ve NAA değerlerinde azalma yaygın olarak gözlemlenmiştir (1). Nekrotik dokularda lipid, ve oksijenasyon eksikliğinde ise laktat da gözlemlenebilir. Proton MR spektroskopisi sağladığı yoğun bilgiye rağmen, su baskılama ve beyin çevresindeki yağ dokusundan gelen lipid sinyal problemleri (2) sebebiyle uygulanması zorlu olan bir yöntemdir. NAA miktarının doğru olarak ölçümü için, lipid piklerini bastırmak (2, 3) veya veri alımı sonrasında işleme yöntemleri (4) kullanarak lipidi azaltmak için çalışmalar da yapılmıştır.

Fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (³¹P-MRSG) fosfor içeren bileşikleri tanımlayabilen ve böylece dokunun enerji metabolizması, oksijen metabolizması ve pH değeri hakkında kantitatif bilgi verebilen bir başka moleküler MR görüntüleme tekniğidir (5). Fosfokreatin (PCr), fosforilkolin (PC), fosforiletanolamin (PE), inorganik fosfat (Pi), gliserofosforilkolin (GPC), gliserofosforiletanolamin (GPE), ve adozintrifosfat (ATP) molekülüne ait α -ATP, β -ATP ve γ -ATP pikleri ³¹P-MRSG ile gözlemlenen başlıca metabolitlerdir. Fosfokreatin (PCr), 0 ppm'de tek bir pik olarak görülmektedir ve fosforilatif enerji metabolizmasının bir işaretleyicisi ve ³¹P spektrumunda referans olarak kabul edilir. Fosforilkolin ve fosforiletanolaminin ortak sinyali fosfomonoester (PME) olarak ölçülür, ve membran sentezi sırasında üretilmektedir. Gliserofosforilkolin ve gliserofosforiletanolamin membran yıkımı sırasında oluşur ve bu iki pikin toplamı fosfodiester (PDE) sinyalini oluşturur. β -ATP piki içerisinde adozinmonofosfat (AMP) ve adozindifosfat (ADP) kontaminasyonu olmadığı için, ATP düzeyini tahmin etmekte kullanılır. Metabolik bilgilere ek olarak, ³¹P-MRSG'de inorganik fosfat (Pi) ve PCr piklerinin arasındaki frekans farkı kullanılarak hücre içi pH düzeyi hesaplanabilir (6). Proton MR spektroskopisi ile oksijen yetersizliğini ölçmede kullanılan laktat pikinin tespiti aynı frekansta görünen lipid pikleri nedeniyle özel spektral düzenleme planları gerektirirken (7), ³¹P MR spektrumu PCr, Pi ve β -ATP piklerinin ölçümü sayesinde iskemik durum hakkında kolayca bir değerlendirme verebilir. Tümör büyümesi hem artan hücre zarı sentezi hem de artan hücre zarı bozulması ile ilişkilidir (8). Membran sentezi ve yıkımı ¹H MR spektroskopide tek bir Cho pikindeki değişiklikleri gözlemleyerek anlaşılabilirken, bu iki mekanizma ³¹P-MRSG kullanılarak ayrıştırılabilir, çünkü PME ve PDE düzeylerindeki değişiklikler membran sentez ve parçalanma aktivitelerini ayrı ayrı işaret eder.

Önceki çalışmalar, beyin tümörü ve sağlıklı beyin dokusunun fosfor metabolik seviyelerinde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Beyin dokusu iskemik olduğunda ³¹P-MRSG'de fosfokreatinin β -adenozintrifosfata oranında (PCr/ β -ATP) azalma (6) ve inorganik fosfatın PCr'a oranında (Pi/PCr) artma (5) gözlemlenmiştir. Hubesch ve ark. beyin tümörlerinde 1.5T MR spektroskopik görüntülerde metabolit yoğunluklarında %20-70 oranında bir azalma ve pH seviyelerinde bir artış gözlemlenmişlerdir (5). Maintz ve ark. menenjiyom hastalarında alkalik bir ortam (pH=7.16) ve PCr ve PDE piklerinde düşüş, ve düşük dereceli gliom hastalarında hafif alkalizasyon (pH=7.09) ve PDE/ α -ATP oranında iki kattan daha fazla bir azalma gözlemlenmişlerdir (6). Bir başka çalışmada, gliom derecesinin artması ile birlikte fosforilkolinin gliserofosforilkoline oranında (PC/GPC) artış gözlemlenmiştir (9). Ayrıca, antianjiyojenik tedavi sonrası PC/GPC oranındaki artışın tümör ilerlemesini gösterdiği ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (10). Ek olarak, normal görünen dokuda gözlemlenen fosforiletanolominin gliserofosforiletanolomine oranındaki (PE/GPE) artışın tümör infiltrasyonuna işaret ettiği düşünülmüştür (10).

Bu çalışmada, beyin tümörlerinde in vivo koşulda iki boyutlu ³¹P MR spektroskopik görüntülemeye elde edilmiş metabolitlerin pik yükseklik değerleri kullanılarak, beyin tümörlü vokselleri belirlemek için z-skora dayalı standardize edilmiş ve objektif metrikler tanımlanması amaçlanmıştır. Benzer bir çalışma ¹H-MRSG için yapılmıştır (11), ancak fosfor MR spektroskopik görüntüleme piklerinin z-skorlarının belirlenmesi daha önce çalışılmamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

On üç beyin tümörlü hastanın (ortalama yaş=53.2±12.4 yıl, 5 glioblastoma multiform (GBM), 2 non-Hodgkin lenfoma, 1 anaplastik oligodendrogliom, 3 derece II gliom, 1 derece I oligodendrogliom, 1 metastaz) ve 5 sağlıklı gönüllünün (ortalama yaş=34.4±11.6 yıl) çift kanallı bir ³¹P/¹H kranyal hacim bobini kullanılarak 3T klinik MR tarayıcısında (Philips Medical Systems, Best, Hollanda) alınmış olan MR görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hasta çekimlerinde, bir T1 ağırlıklı hızlı alan eko (fast field echo (FFE)) veya bir T2 ağırlıklı spin eko (SE) MR görüntüsü alınmış ve sonraki spektroskopik veri alımında anatomik referans olarak kullanılmıştır. Darbe ve alım (pulse and acquire (PA)) sekansı ile alınmış iki boyutlu ³¹P-MRSG verileri (TR=5s, NSA=4, 3000Hz, 1024 nokta, FOV=160x160mm, 20x20x40mm voksel boyutu, tarama süresi=21.5 dakika) incelenmiştir.

MR spektroskopik veriler jMRUI yazılımı içindeki AMARES paketi (12) kullanılarak işlenmiştir. Art arda iki 10Hz Lorentzian filtreleme kullanılarak sinyal filtrelenmiş, ve sekanstaki radyofrekans (RF) darbesi ve veri alımı arasındaki 1.4072 ms gecikme süresi sonucu oluşan birinci derece faz hatası düzeltilmiştir. jMRUI kullanılarak anatomik MR görüntüleri ve spektra üst üste getirilmiştir, ve sağlıklı ve tümörlü vokseller belirlenmiştir. jMRUI kullanılarak yapılan ön-işlemeden sonra, laboratuvarımızda MATLAB (The Matworks

Inc., Natick, MA) kullanılarak hazırlanmış olan yazılımlarla spektra verileri okunup MATLAB ortamına aktarılmıştır. Her bir vokselle için, fosfor içeren metabolitlerin frekans aralıkları belirlenmiş, ve piklerin yükseklikleri ve birbirlerine oranları hesaplanmıştır. Her vokseldeki metabolit intensiteleri aynı vokselin PCr pik intensitesi ile normalize edilmiştir.

Her bir denek için alınmış olan fosfor MR spektroskopik veriler analiz edildikten sonra, tüm vokselde belirlenen iki pikin yüksekliklerinin birbirine göre dağılımına, sıfır kesişimi olan bir doğrusal regresyon çizgisi oturtulmuştur. Her bir vokseldeki iki pike bağlı değer noktalarının doğrusal regresyon çizgisine mesafeleri hesaplanmıştır. Regresyon çizgisinden iki standart sapmadan uzak olan vokseller atılmış ve herhangi bir aykırı nokta kalmayınca kadar kalan noktalara yeni bir doğru oturtulmuştur. Her bir voksel için son z-skoru, son regresyon hattına olan uzaklığından sağlıklı voksellerin çizgiye ortalama uzaklığı çıkartılıp, sağlıklı voksellerin çizgiye uzaklıklarının standart sapmasına bölünmesi ile bulunmuştur. Bu prosedür, her metabolit pik oranı için yapılmış ve sonuçta Pi/PCr indeksi gibi isimlendirilmiş metrikler tanımlanmıştır.

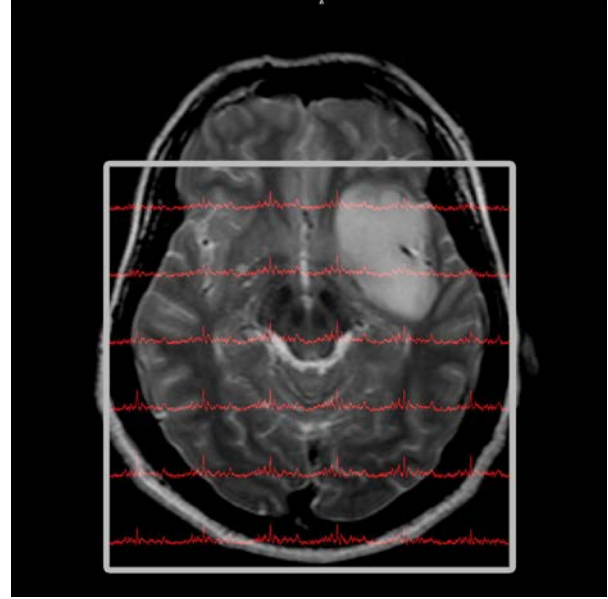
Mann-Whitney sıra toplam testi kullanılarak, beyin tümörlü hastalarda tümörlü ve normal görünen bölgelerden, ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranları arasında istatistiksel farklılıklar olup olmadığına bakılmıştır (13). Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak, beyin tümörlü ve normal görünen bölgeler arasında z-skorumların istatistiksel olarak anlamlı farklı olup olmadığı incelenmiştir (14). Çoklu karşılaştırma hatası için Holm's düzeltmesi uygulanmış ve p değeri $0.05/(k-j+1)$ 'den daha düşük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Elde edilen p değerleri küçükten büyüğe doğru sıralanmıştır, ve 'j' değeri olarak elde edilmiş p değerlerinin sıra numarası kullanılmıştır. 'k' değeri çalışmaya göre, yapılan toplam karşılaştırma sayısı olarak alınmıştır, ve pik oranları karşılaştırmasında 30, z-skorumları karşılaştırmasında ise 10 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

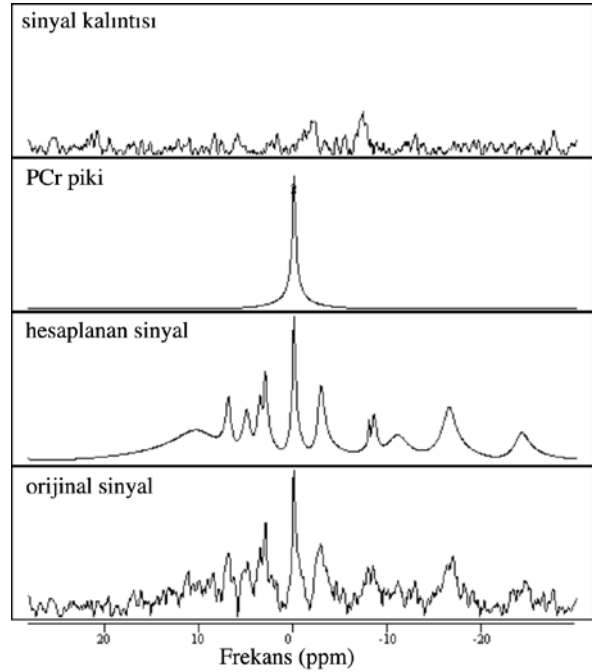
Şekil 1'de, 30 yaşında erkek 2. derece astrositom hastasında, temporal ve insular lob yerleşimli bir tümörden alınmış fosfor MR spektroskopik görüntüleme verileri T2 ağırlıklı MR görüntüsünün üzerine oturtularak verilmiştir. Şekil 2'de bu hastadan seçilen bir vokselde yapılmış olan AMARES kantitatif analizi verilmiştir. Beyinde bulunması beklenen tüm pikler (PCr, PC, PE, GPC, GPE, Pi, ve 3 ATP pik grubu) doğru frekans aralıklarında ve net biçimde gözlenmiş ve analiz edilebilmiştir. Bu hastada, tümörlü bölgedeki fosfor MR spektrada normal bölgeden daha düşük PCr, ATP, PME ve PDE pik değerleri gözlemlenmiştir.

Şekil 3'te z-skoru hesaplamasına bir örnek verilmiştir. Sağlıklı gönüllülerden elde edilen GPC ve PCr piklerinin değerleri doğrusal bir regresyona oturtularak, 2 standart sapmadan daha uzak değer kalmayana kadar iterasyon yapılmıştır. Yukarıdan aşağıya, ilk, ikinci ve beşinci iterasyonlarda elde edilen GPC/PCr regresyon çizgisinin eğimi ve hesaplanan r^2 değerleri verilmiştir.

Bu örnekte, ikinci iterasyondan sonra r^2 değeri az miktarda artmış, ama eğim değeri anlamlı oranda değişmemiştir.



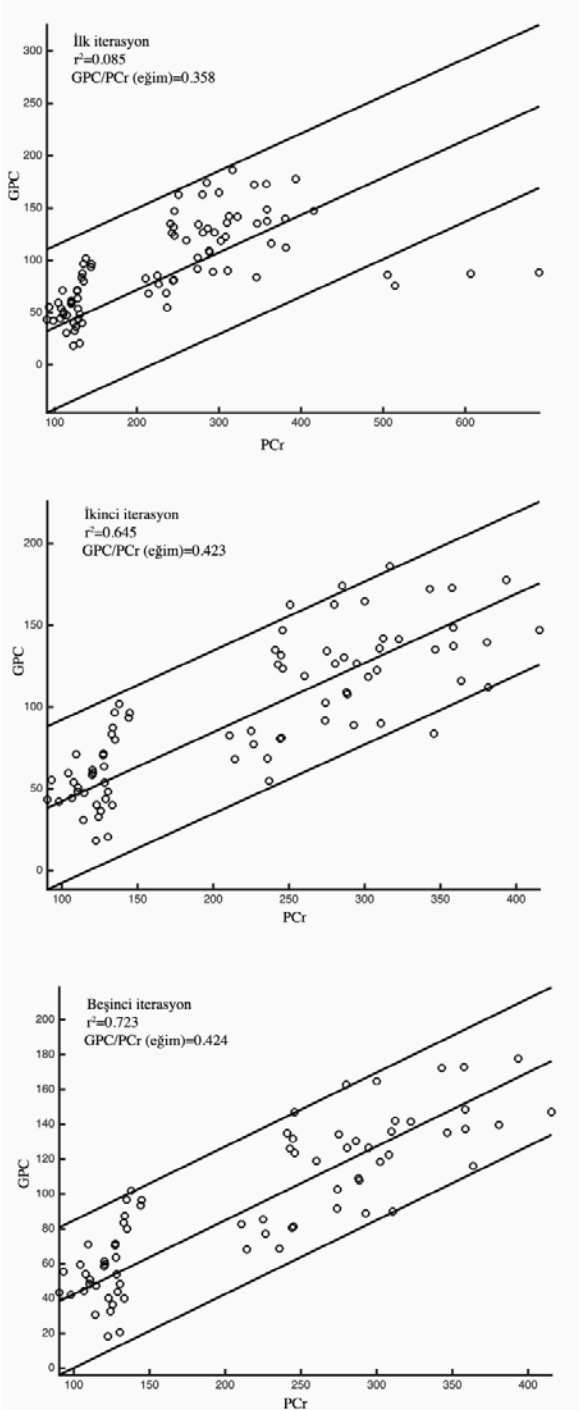
Şekil 1: Beyin tümörlü 30 yaşında erkek bir hastadan alınmış T2 ağırlıklı MR görüntüsü üzerine oturtulmuş bir fosfor MR spektroskopik görüntüleme veri seti.



Şekil 2: Seçilmiş bir fosfor MR spektrumunun jMRUI AMARES kullanılarak elde edilen modele oturtulmuş sonucu ve geriye kalan sinyal kalıntısı.

Tablo 1'de beyin tümörlü hastalarda tümör ve normal görünen (normal hasta) bölgelerden ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranlarının ortalama±standart sapma değerleri ve veri tipleri arasındaki istatistiksel farklılıkların p değerleri verilmiştir. Sağlıklı gönüllülerin beyinlerinden ve beyin tümörlü hastaların normal görünen bölgelerinden elde

edilen pik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı hiç bir farklılık görülmemiştir. Beyin tümörlü hastalarda, bakılan tüm pik oranları için, tümörlü bölgelerde normal görünen bölgelerden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek pik oranları elde edilmiştir ($p<0.001$). Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında ise, tümörlü bölgelerde GPC/PCr ve α ATP/PCr pik oranları dışında, tüm pik oranları anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır ($p<=0.003$).



Şekil 3: Sağlıklı gönüllülerde GPC ve PCr piklerinin z-skorumu hesaplanması. Yukarıdan aşağıya, ilk, ikinci ve beşinci iterasyonda elde edilen GPC/PCr regresyon çizgisinin eğimi ve hesaplanan r^2 değerleri.

Tablo 2’de beyin tümörlü hastalarda tümörlü ve normal görünen bölgelerde ve sağlıklı gönüllülerde pik oranlarına göre hesaplanan z-skorumu ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Bu sonuçlara göre, beyin tümörlerinde, tümörlü bölgelerde ^{31}P -MRSg pik oranlarına bağlı hesaplanan z-skorumu normal görünen dokudan daha yüksek olarak bulunmuştur. Hesaplanan GPC/PCr, PC/PCr, PE/PCr, β -ATP/PCr, (GPC+PC)/PCr z-skorumu, bu hasta popülasyonunda, tümörlü bölgelerde normal görünen dokudan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<=0.007$). Pi/PCr, γ -ATP/PCr, (GPE+PE)/PCr pik oranlarına bağlı z-skorumu değerlerinde ise, çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tümörlü bölgelerde daha yüksek olma eğilimi saptanmıştır ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, beyin tümörlerinden elde edilmiş ^{31}P -MRSg verilerinin standardize ve objektif bir biçimde incelenebilmesi için, spektral pik değerlerine bağlı z-skorumu tanımlanmıştır. Elde edilen fosfor MR spektroskopik pik oranlarına bağlı z-skorumu, beyin tümörlü dokuda normal görünen dokuya göre daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. Çoklu vokselde elde edilmiş fosfor MR spektroskopik verilerde, bu skorlama ile, ^{31}P -MRSg pik oranlarına bağlı normal beyin dokusu ve beyin tümörü ayrımı yapılabilir. Klinikte yaygın olarak, sağlıklı ve beyin tümörlü dokular, subjektif bir biçimde anatomik MR görüntülerinin görsel değerlendirilmesi ile tanımlanmaktadır. Fakat, anatomik T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde, beyin tümörlerinin infiltrasyonu ve sınırları tam olarak değerlendirilememektedir. Normal dokudan farklılık gösteren tümörlü dokuyu belirlemede, metabolik MR görüntülemeye bağlı tanımlanmış objektif metriklerin, anatomik MR görüntüleri ile birlikte kullanılarak, daha etkin sonuç vereceği düşünülmektedir.

^{31}P -MRSg klinikte beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde çok önemli bilgiler sağlamasına rağmen, fosforun vücutta protondan 15 kat daha az bulunmasına bağlı sinyal düşüklüğü temel bir problemdir. Aynı bölgede birden fazla fosfor MR spektroskopik verisinin ortalamasının alınması ile sinyal yükseltilebilir, ama bu da veri alım süresini uzatmaktadır. Bir diğer problem ise, sinyal-gürültü oranı (SGO) kaygılarına bağlı uzaysal çözünürlük düşüklüğüdür. Son zamanlardaki teknolojik ilerlemeler ışığında, yüksek manyetik alanlı MR tarayıcıları ve çok kanallı radyofrekans (RF) yüzey bobinlerinin geliştirilmesi sonucu, daha yüksek SGO ve spektral çözünürlük ve duyarlılık, ve daha kaliteli fosfor MR spektroskopik görüntüleme sağlanmıştır (15). Yüksek manyetik alanlı tarayıcılardan elde edilen ^{31}P -MRSg’de, PC, PE, GPC ve GPE pikleri birbirinden daha iyi ayrılabilir. Ayrıca, 1.5T’da iyi gözlemlenemeyen ve küçük bir pik olan inorganik fosfat piki net olarak gözlemlenmekte, ve bu pik yükselmesi pH ölçümlerinin daha doğru yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Yüksek manyetik alanda oluşan fosfor sinyalindeki yükselme, hızlı MR görüntüleme teknikleri uygulanarak, daha az sürede veri alımı yapılabilmesi

Tablo 1: Beyin tümörlü hastalarda tümör ve normal görünen (normal hasta) bölgelerden ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranlarının ortalama±standart sapma değerleri ve veri tipleri arasındaki farklılıkların p değerleri.

Pik oranı	Veri Tipi	$\mu\pm\sigma$	Normal Hasta	Sağlıklı Gönüllü
GPC/PCr	Tümör	0.5±0.23	p=6.53E-05*	p=0.089
	Normal Hasta	0.38±0.12		p=0.010
	Sağlıklı Gönüllü	0.43±0.14		
GPE/PCr	Tümör	0.41±0.18	p=0.0008*	p=0.003*
	Normal Hasta	0.31±0.10		p=0.539
	Sağlıklı Gönüllü	0.32±0.11		
Pi/PCr	Tümör	0.39±0.15	p=5.15E-07*	p=3.10E-08*
	Normal Hasta	0.25±0.12		p=0.684
	Sağlıklı Gönüllü	0.26±0.09		
PC/PCr	Tümör	0.41±0.17	p=1.91E-09*	p=2.83E-09*
	Normal Hasta	0.25±0.10		p=0.616
	Sağlıklı Gönüllü	0.27±0.11		
PE/PCr	Tümör	0.53±0.20	p=8.05E-09*	p=1.00E-06*
	Normal Hasta	0.34±0.11		p=0.118
	Sağlıklı Gönüllü	0.37±0.13		
γ ATP/PCr	Tümör	0.54±0.18	p=1.28E-09*	p=1.82E-09*
	Normal Hasta	0.34±0.12		p=0.893
	Sağlıklı Gönüllü	0.36±0.11		
α ATP/PCr	Tümör	0.57±0.24	p=0.0002*	p=0.061
	Normal Hasta	0.41±0.13		p=0.022
	Sağlıklı Gönüllü	0.48±0.16		
β ATP/PCr	Tümör	0.51±0.20	p=6.64E-09*	p=3.04E-07*
	Normal Hasta	0.32±0.13		p=0.095
	Sağlıklı Gönüllü	0.36±0.12		
(GPE+PE)/PCr	Tümör	0.94±0.34	p=9.58E-08*	p=7.91E-06*
	Normal Hasta	0.65±0.19		p=0.119
	Sağlıklı Gönüllü	0.69±0.20		
(GPC+PC)/PCr	Tümör	0.92±0.30	p=6.47E-10*	p=5.06E-06*
	Normal Hasta	0.63±0.15		p=0.02
	Sağlıklı Gönüllü	0.69±0.20		

*: istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05/(30-j+1)$, Holm's çoklu karşılaştırma düzeltmesi), p değerleri Mann-Whitney sıra toplam testi kullanılarak hesaplanmıştır.

için kullanılabilir ve bu sayede ^{31}P -MRSG kullanımı yaygınlaştırılabilir.

Bu çalışmanın bir başka limitasyonu, hasta sayısının azlığı ve vaka grubunun heterojen bir yapıda olmasıdır. Diğer bir eksiklik ise, beyin tümörlerinde z-skorlarının normal görünen doku değerlerine bağlı hesaplanmasının gerekliliğidir. Eğer ki, yeterli sayıda normal görünen vokselle elde edilemezse, doğrusal regresyon çizgisi tam oturtulamaz, ve z-skoru hesaplamalarında hata oluşabilir. Ek olarak, z-skorlarının değişik beyin patolojileri ve farklı beyin bölgeleri arasında varyasyon gösterebileceği de düşünülmelidir. Bu çalışmada, farklı beyin patolojileri veya beyin bölgelerindeki z-skorları varyasyonu irdelenmemiştir.

Geçmişte yapılan çalışmalarda, fosfor içeren bileşiklerin beyin dokusunda oluşan çeşitli patolojilerde direkt metabolik bilgi sağladığı gözlemlenmiştir. Beyin

tümörlü dokularda gözlemlenen pH, PME, PDE ve PCr seviyesi değişiklikleri dışında, Alzheimer hastalığında GPE değerlerinde yükselme ile membran yıkımının fazlaştığı ve NAA değerlerinde düşme olduğu daha önceki çalışmalarda raporlanmıştır (16). Şizofreni hastalarında PME değerlerinde düşme ve PDE değerlerinde artış ile fosfolipid metabolizmasında hızlanma gözlemlenmiştir (17). Multipl skleroz (MS) hastalarında görülen lezyonlar hastalığın dış yüzü olup, aslında MS hastalığının beyinde normal görünen bölgelerde de var olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan fosfor MR spektroskopik çalışmalarda, MS hastalarının normal görünümlü beyaz cevher bölgelerinde, PDE seviyesinde düşüş ve PCr değerinde artış gözlemlenmiştir (18). Ayrıca, yaşlı hastalarda gözlemlenen beyaz cevher sinyal yüksekliklerinin kökeni fosfor MR spektroskopik inceleme ile daha

Beyin tümörlerinin fosfor MR spektroskopik görüntüleme piklerinin Z-skorumu

doğru anlaşılabilir (19). Fosfor MR spektroskopik görüntülemenin objektif ve standardize metrikler kullanılarak değerlendirilmesinin kolaylaştırılması ile, beyin tümörlerinin dışında, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, ve şizofreni gibi diğer kranyal hastalıklarda da

³¹P-MRSG uygulanması yaygınlaştırılabilir. Kranyal çalışmalar dışında, fosfora hassas uygun bobinler kullanılarak, ³¹P-MRSG'nin kas, karaciğer ve kardiyak rahatsızlıklarının teşhis ve takibinde de uygunluğunun araştırılması mümkün olabilir.

Tablo 2: Beyin tümörlü hastalarda tümör ve normal görünen (normal hasta) bölgelerden ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranlarına bağlı hesaplanan z-skorumun ortalama±standart sapma değerleri, ve hastaların tümörlü ve normal görünen bölgeleri arasındaki z-skoru farklarının p değerleri.

	Veri Tipi	z-skoru ($\mu\pm\sigma$)	p değeri
GPC/PCr	Tümör	2.41±3.88	0.001*
	Normal Hasta	0.01±0.19	
	Sağlıklı Gönüllü	0.07±0.14	
GPE/PCr	Tümör	2.38±5.39	0.413
	Normal Hasta	0.09±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	0.10±0.19	
Pi/PCr	Tümör	1.82±3.26	0.014
	Normal Hasta	-0.09±0.17	
	Sağlıklı Gönüllü	0.09±0.11	
PC/PCr	Tümör	2.45±2.89	0.001*
	Normal Hasta	0.01±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	-0.14±0.16	
PE/PCr	Tümör	1.19±1.22	0.002*
	Normal Hasta	0.11±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	0.12±0.24	
γ ATP/PCr	Tümör	1.20±1.38	0.024
	Normal Hasta	0.06±0.12	
	Sağlıklı Gönüllü	-0.04±0.19	
α ATP/PCr	Tümör	1.01±1.55	0.052
	Normal Hasta	0.09±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	0.21±0.16	
β ATP/PCr	Tümör	0.96±0.78	0.002*
	Normal Hasta	0.04±0.08	
	Sağlıklı Gönüllü	0.01±0.17	
(GPE+PE)/PCr	Tümör	1.21±2.26	0.016
	Normal Hasta	0.12±0.21	
	Sağlıklı Gönüllü	0.05±0.31	
(GPC+PC)/PCr	Tümör	3.4±6.01	0.007*
	Normal Hasta	0.04±0.13	
	Sağlıklı Gönüllü	-0.02±0.19	

*: istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05/(10-j+1)$), Holm's çoklu karşılaştırma düzeltmesi), p değerleri Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak hesaplanmıştır.

SONUÇ

³¹P-MRSG metabolik endekslerine bağlı tanımlanmış olan nicel metrikler, beyin tümörlerinde teşhis, biyopsi hedefi seçimi, ve radyasyon terapisi planlamada, en agresif bölgelerin tanımlanması için klinisyenlere bir araç sağlayabilir. İlerideki çalışmalarda, ³¹P-MRSG'nin klinikte beyin tümörlerinin biyokimyasının daha iyi anlaşılmasında kullanımının yaygınlaşması için, aynı tanılardan oluşan daha çok sayıda olgularla geniş serili araştırmalar yapılacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma TÜBİTAK 3501 Kariyer Geliştirme Programı 112E036, EU Marie Curie IRG 256528, ve bir araştırma anlaşması çerçevesinde Philips Healthcare tarafından desteklenmiştir. Veri alımındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Bahattin Hakyemez, Muhammed Yıldırım, ve Dr. Emre Ökeer'e, ve veri işlenmesindeki yardımlarından dolayı Gökçe Hale Hatay'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Nelson SJ. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):497-507.
2. Star-Lack J, Nelson SJ, Kurhanewicz J, Huang LR, Vigneron DB. Improved water and lipid suppression for 3D PRESS CSI using RF band selective inversion with gradient dephasing (BASING). *Magn Reson Med* 1997;38(2):311-21.
3. Tran TK, Vigneron DB, Sailasuta N, Tropp J, Le Roux P, Kurhanewicz J, et al. Very selective suppression pulses for clinical MRSI studies of brain and prostate cancer. *Magn Reson Med* 2000;43(1):23-33.
4. Ozturk-Isik E, Crane JC, Cha S, Chang SM, Berger MS, Nelson SJ. Unaliasing lipid contamination for MR spectroscopic imaging of gliomas at 3T using sensitivity encoding (SENSE). *Magn Reson Med* 2006;55(5):1164-9.
5. Hubesch B, Sappey-Marini D, Roth K, Meyerhoff DJ, Matson GB, Weiner MW. P-31 MR spectroscopy of normal human brain and brain tumors. *Radiology* 1990;174(2):401-9.
6. Maintz D, Heindel W, Kugel H, Jaeger R, Lackner KJ. Phosphorus-31 MR spectroscopy of normal adult human brain and brain tumours. *NMR Biomed* 2002;15(1):18-27.
7. Star-Lack J, Spielman D, Adalsteinsson E, Kurhanewicz J, Terris DJ, Vigneron DB. In vivo lactate editing with simultaneous detection of choline, creatine, NAA, and lipid singlets at 1.5 T using PRESS excitation with applications to the study of brain and head and neck tumors. *J Magn Reson*. 1998;133(2):243-54.
8. Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U, Garakian J, Lazareff J, Rubino G, et al. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J Neurooncol* 2000;50(3):215-26.
9. Elkhaled A, Jalbert L, Constantin A, Yoshihara HA, Phillips JJ, Molinaro AM, et al. Characterization of metabolites in infiltrating gliomas using ex vivo H high-resolution magic angle spinning spectroscopy. *NMR Biomed* 2014;27(5):578-93.
10. Hattungen E, Bahr O, Rieger J, Blasel S, Steinbach J, Pilatus U. Phospholipid metabolites in recurrent glioblastoma: in vivo markers detect different tumor phenotypes before and under antiangiogenic therapy. *PLoS One* 2013;8(3):56439.
11. McKnight TR, Noworolski SM, Vigneron DB, Nelson SJ. An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(2):167-77.
12. Vanhamme L, Van Huffel S, Van Hecke P, van Ormondt D. Time-domain quantification of series of biomedical magnetic resonance spectroscopy signals. *J Magn Reson* 1999;140(1):120-30.
13. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. 5th ed: McGraw Hill 2001;343-9.
14. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. 5th ed: McGraw Hill 2001;354-62.
15. Qiao H, Zhang X, Zhu XH, Du F, Chen W. In vivo 31P MRS of human brain at high/ultrahigh fields: a quantitative comparison of NMR detection sensitivity and spectral resolution between 4 T and 7 T. *Magn Reson Imaging* 2006;24(10):1281-6.
16. Sweet RA, Panchalingam K, Pettegrew JW, McClure RJ, Hamilton RL, Lopez OL, et al. Psychosis in Alzheimer disease: postmortem magnetic resonance spectroscopy evidence of excess neuronal and membrane phospholipid pathology. *Neurobiol Aging* 2002;23(4):547-53.
17. Yacubian J, de Castro CC, Ometto M, Barbosa E, de Camargo CP, Tavares H, et al. 31P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. *Schizophr Res* 2002;58(2-3):117-22.
18. Husted CA, Goodin DS, Hugg JW, Maudsley AA, Tsuruda JS, de Bie SH, et al. Biochemical alterations in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter detected by in vivo 31P and 1H spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1994;36(2):157-65.
19. Constans JM, Meyerhoff DJ, Norman D, Fein G, Weiner MW. 1H and 31P magnetic resonance spectroscopic imaging of white matter signal hyperintensity areas in elderly subjects. *Neuroradiology* 1995;37(8):615-23.

COMPARISON OF USE OF LOW DOSE VAGINAL MISOPROSTOL FOR SECOND AND EARLY THIRD TRIMESTER PREGNANCY TERMINATION IN WOMEN WITH PRIOR CAESAREAN AND UNSCARRED UTERI

GEÇİRİLMİŞ SEZARYEN ÖYKÜSÜ OLAN VE UTERİN SKARI OLMAYAN GEBELERDE İKİNCİ VE ERKEN ÜÇÜNCÜ TRİMESTER TERMİNASYONLARINDA DÜŞÜK DOZ VAGİNAL MİZOPROSTOL KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

Özlem DURAL*, Cenk YAŞA*, Deniz K. ACAR** Gökhan YILDIRIM**, Melih BESTEL**, Sedat TEKELİ**, Halil ASLAN**

ABSTRACT

Objective: The study was aimed to determine the safety and efficacy of the vaginal administration of low dose misoprostol for late pregnancy termination in women with prior caesarean and unscarred uteri.

Study design: A retrospective study was carried out from January 2008 to June 2012 on 209 pregnant women who underwent termination of pregnancy in the second and early third trimester. Among the women, 173 did not have a uterine scar (Group 1) while 36 had a history of prior caesarean (Group 2). The induction-to-abortion interval, the rate of complications and failure and the need for a different method during the process were assessed.

Results: In group 1, 145 of patients (83.8%) delivered vaginally in 48 hours, the mean duration of the induction-to-abortion interval was 21 ± 10.3 hours. In this group, 11 patients (6.3%) needed one or more different methods and one case of uterine rupture (0.57%) was observed. In group 2, 26 of patients (72.2%) delivered vaginally in 48 hours ($p=0.11$), the mean induction-abortion interval was 22.7 ± 10.8 hours ($p=0.45$). Six patients (16.7%) needed a different method ($p=0.05$) and there was also one case (2.7%) of ruptured uterus ($p=0.28$).

Conclusion: Administration of low-dose vaginal misoprostol appears to be effective without excessive side effects or complications for late pregnancy termination.

Key words: Misoprostol; pregnancy termination; uterine rupture

ÖZET

Amaç: Geçirilmiş sezaryen veya uterin cerrahi öyküsü olan ve olmayan hastalarda geç gebelik terminasyonlarında düşük doz vaginal mizoprostol uygulamasının güvenilirliği ve etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereç: Ocak 2008 ile Haziran 2012 tarihleri arasında ikinci veya erken üçüncü trimesterde gebelik terminasyonu yapılan 209 gebe retrospektif olarak değerlendirildi. Gebelerden 173'ünde uterin skar bulunmazken (Grup 1), 36'sında daha önce sezaryen hikayesi mevcuttu (Grup 2). İndüksiyon ile abortus arasında geçen süre, komplikasyon oranı, başarısızlık oranı ve bu süreçteki ek girişim gereksinimi değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1'deki hastaların 145'inde (%83,8), ilk 48 saatte vaginal doğum olurken, indüksiyonla abortus arasındaki ortalama süre $21 \pm 10,3$ saat idi. Bu gruptaki hastaların 11'inde (%6,3) bir veya daha fazla ek girişim gerekirken, bir olguda (%0,57) uterin rüptür gözlemlendi. Grup 2'de ise hastaların 26'sında (%72,2) ilk 48 saatte vaginal doğum olurken ($p=0.11$) indüksiyonla abortus arasındaki ortalama süre $22,7 \pm 10,8$ saat idi ($p=0.45$). Altı hastada (%16,7) ek girişim gerekirken ($p=0.05$), bir olguda (%2,7) uterin rüptür görüldü ($p=0.28$).

Sonuç: Geç gebelik terminasyonlarında düşük doz vaginal mizoprostol, belirgin yan etki veya komplikasyona sebep olmaksızın uygulanabilir görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Mizoprostol; gebelik terminasyonu; uterin rüptür

Date received/Dergiye geldiği tarih: 24.01.2016 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 18.05.2016

* Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology,

** Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Department of Maternal and Fetal Medicine, Istanbul, TURKEY
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: cinozlem@hotmail.com)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

INTRODUCTION

Misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 (PGE₁) analog, is initially marketed for the prevention and treatment of peptic ulcers. The Food and Drug Administration (FDA) approved a new label for the use of misoprostol during pregnancy in 2002 (1) and the World Health Organization (WHO) also recommended the use of misoprostol in termination of pregnancy in various gestations (2). It is available in a tablet form that is can be stored at room temperature, cheap, available in most countries and formulated for oral use but is also effective by vaginal, buccal, or sublingual administration for the purposes of abortion (3).

There were many different studies talking about the use of misoprostol with high efficacy and low incidence of side effects for medical termination of second-trimester pregnancy (4-6). Although the optimal dose and route of administration have not been identified, vaginal administration is associated with shorter induction times and lower incidence of side effects except for transient fever compared to oral administration (7-9). Sublingual administration appears to be similar to vaginal and also is superior to oral (10). More research is needed before recommending buccal route when using misoprostol alone.

The ability of early prenatal diagnosis of fetal anomalies has increased the indications for termination of pregnancy in the second trimester (11). There is limited information on the safety of misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in women with prior uterine surgery. These reports focus on medical termination of second and third-trimester pregnancy including fetal demise with low dose vaginal misoprostol from 14 to 32 weeks in women with prior caesarean and unscarred uteri. Reasons for termination of pregnancy were fetal malformation and fetal demise.

We assessed the side-effects, effectiveness, and outcomes.

METHODS AND MATERIAL

This retrospective study was conducted between January 1st, 2008 and May 30, 2012 with 209 consecutive patients who underwent termination of pregnancy for fetal anomaly or after intrauterine fetal death in the mid-trimester and third-trimester, between 14 and 32 gestational weeks at a training and research hospital in Turkey. The patients in the series were divided into two groups. Group 1 consisted of 173 patients with unscarred uteri; Group 2 included 36 women with prior caesarean. 33 patients (91.6%) had one and 3 (8.3%) had two prior low transverse caesarean sections.

Misoprostol in doses of either 25, 50, 100 or 200µg was given vaginally every 4 to 6 hours (h) to induce abortion in all cases. We reduced the dosage of the misoprostol applications beyond 23 weeks. Lower doses of misoprostol were also given to the patients with a scarred uterus (Figure1). For pregnancies of 23 weeks of gestation or longer with a live fetus, feticide was done by injection into the fetal heart of potassium chloride. A failed labour induction abortion (Failure) was determined when the fetus was still not expelled within 48 h or the use of a additional method was needed (e.g., i.v. oxytocin). Oxytocin, ethacridine lactate or foley cathater were used as additional methods and they were initiated if the abortion had not occurred within 48-60 h. We allow 12 to 24 h rest and then additional misoprostol was given vaginally to 13 patients with failed abortion. Complications analysed were uterine rupture and bleeding requiring blood transfusion.

The mean duration of the induction-to-abortion interval,

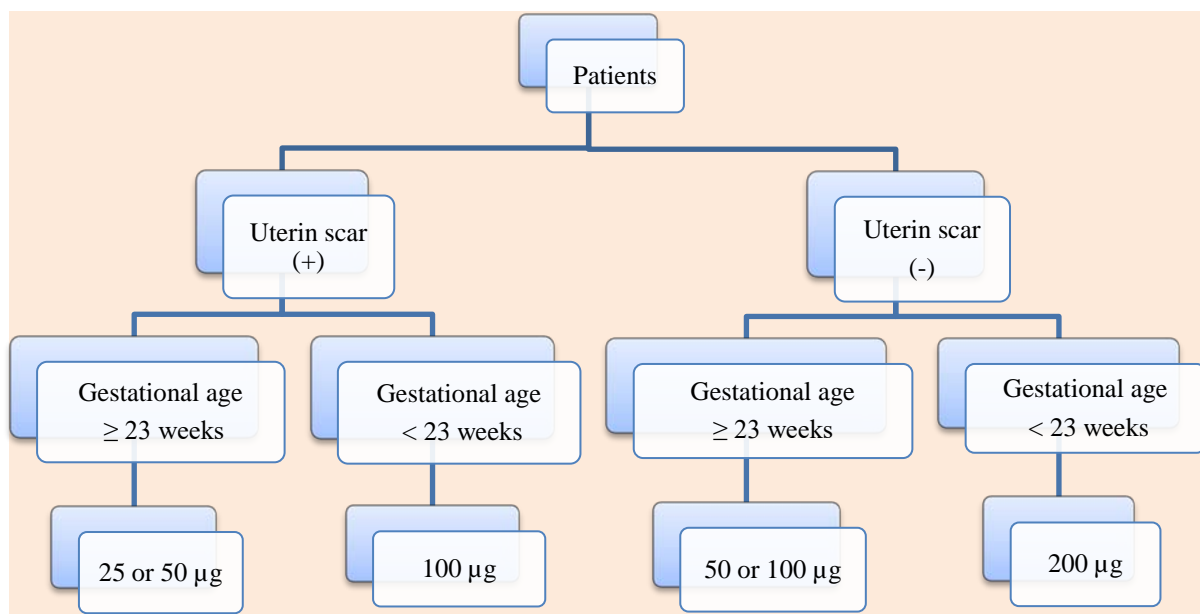


Figure 1: Our clinic protocol of misoprostol administered vaginally every 4 to 6 h for pregnancy termination (from 14 to 32 weeks).

the failure rate, the average total dose of misoprostol (µg) and the complication rate were compared between

Group 1 and 2. The mean duration of the induction-to-abortion interval, the failure rate and the rate of surgical

evacuation of retained placenta were also compared according to parity, gestational age and spontaneous or induced (feticide) fetal demise among the patients of Group 1.

Statistical analysis

Microsoft Excel was used for data entry. For the purpose of analysis, we categorized patients into groups according to gestational age, parity and existence of fetal demise. Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17 (SPSS Inc, Chicago, IL). The results are presented as mean and standard deviation including relevant ranges, or as number and percentage. The relation between two quantitative variables was studied using the Student's *t* or Mann Whittney *U* tests depending on their distribution. *P*<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

This study included 173 women with a mean age of 27±6 years in Group 1 and 36 women with a mean age

of 29±6 in Group 2. We analyzed these two groups separately. When we assessed Group 1, the indication for termination of pregnancy was fetal anomaly in 147 (84.9%) of the 173 participants and there were 65 live fetuses (37.5%) before labour induction. The mean gestational age was 22.07±4.6 weeks (range, 14–32 weeks) in this group. Feticide was performed on 39 patients with a viable fetus after 23 weeks of gestation. A vaginal abortion occurred in 145 women (83.8%) in 48 hours. The average total dose of misoprostol was 664µg, which ranged from 100 µg to 1800 µgr and the mean duration from start of induction to delivery was 21±10.3 h in these patients. In 6.3% of patients (n=11), the use of a different method was needed for termination of pregnancy. Thirteen patients with failed abortion were allowed to rest for 12 to 24 hours and then additional misoprostol was given vaginally. Nine of the 13 patients delivered within the ensuing additional 24 hours. Two of patients needed for a different method and another two patients delivered in 48 hours (Table 1).

Table 1: Clinical outcomes of induction in two groups

Parameter	Group 1 (n=173)	Group 2 (n=36)	p value
Mean gestational age (weeks)	22.7±4.6	22.0±3.9	0.38
The induction-to-abortion interval (hours)	21.0±10.3	22.7±10.8	0.45
The average total dose of misoprostol (µg)	664.1±34.1	434.6±64.8	0.007
Success rate % (n)	83.8% (n=145)	72.2% (n=26)	0.11
The need for a different method % (n)	6.3% (n= 11)	16.6% (n=6)	0.05
Uterine rupture % (n)	0.57% (n=1)	2.7% (n=1)	0.28

The induction-to-abortion interval (22.9±10.3hvs 18.8±9.9 h, *p*=0.01) was significantly longer but the failed abortion rate was not statistically higher in the nulliparous patients (16.4% vs 15.8%, *p*=0.91). The mean total dose of misoprostol was significantly lower (775.4 µg vs 600 µg, *p*=0.007) and the time interval between the start of treatment and fetal expulsion was also shorter but the difference is not statistically significant (22.5±9.8 h vs 20.1±10.6h, *p*=0.11) in patients with gestational age is greater than 20 weeks. Routine operative removal of the placenta was not performed (Table 2,3). The removal of retained products of the placenta or heavy vaginal bleeding were indications for surgical evacuation. The pregnancies less than 20 weeks had a higher rate of incomplete abortion and surgical intervention as compared to pregnancies greater than 20 weeks (*p*=0.007). The dosage necessary to cause fetal expulsion was significantly lower (765.9µg vs 492.6 µg, *p*<0.001) and the induction process was typically shorter (22.2±9 h vs 18.9±11.2 h, *p*=0.022) in pregnancies with spontaneous or induced (feticide) fetal demise (Table 4). No other statistically significant differences were observed.

One case of uterine rupture was occurred in Group 1 patients (0.57%) after administration of 1200µg

misoprostol in doses of 200µg every 4 hours. She underwent emergency laparotomy and the uterus was repaired. Four units of blood transfusion is done because of severe vaginal bleeding. No other complication or significant side effect was observed in this group (Table 1).

Afterwards, we analyzed Group 2. The indication for termination of pregnancy was fetal anomaly in 29 (80.5%) of the 36 participants and there were 22 live fetuses (61.1%) before labour induction. The mean gestational age was 22±3.9 weeks (range, 15–32 weeks) in this group. Thirty three patients (91.6%) had one and 3 (8.3%) had two prior low transverse caesarean sections. A vaginal abortion occurred in 26 women (72.2%) in 48 hours. The average total dose of misoprostol was 434.6µg, which ranged from 50µg to 1200µg and the mean duration from start of induction to delivery was 22.7±10.8 h in these patients. In 16.7% of patients (n=6), the use of a different method was needed for induction of labour. One case of uterine rupture (2.7%) occurred after administration of 275µg misoprostol in doses of 25µg every 4 hours followed by oxytocin infusion, 10 units in 1 liter of D5RL, as an additional method by reason of a failed abortion in patient with one prior low transverse caesarean section

at 20 weeks gestation and an emergency laparotomy, which involved repairing the ruptured uterus, was

performed and three units of blood was administered during the procedure.

Table 2: Effects of parity

Parameter	Nulliparous patients (n=91)	Primiparous and multiparous patients (n=118)	p value
The induction-to-abortion interval (hours)	22.9	18.8	0.014
The average total dose of misoprostol (µg)	732.2	589.1	0.064
The failed abortion rate (%)	16.4	15.8	0.91

Table 3: Effects of gestational age

Parameter	Patients ≤ 20 w (n=75)	Patients >20 w (n=134)	p value
The induction-to-abortion interval (hours)	22.5	20.1	0.115
The average total dose of misoprostol (µg)	775.4	600	0.007

Table 4: Effects of fetal demise

Parameter	Alive fetus (n=130)	Spontaneous or induced (feticide) fetal demise (n=79)	p value
The induction-to-abortion interval (hours)	22.2	18.9	0.022
The average total dose of misoprostol (µg)	765.9	492.6	<0.001

In Group 2, the average total dose of misoprostol (µg) was significantly lower compared with Group 1. However, the induction-to-abortion interval (hours), success rate, the rate of need for a different method and uterine rupture rate were not significantly different between two groups (Table 1). No other complication or significant side effect was observed. The participants reported no serious side effects of misoprostol in both Group 1 and 2.

DISCUSSION

Misoprostol is widely used to induce labour for termination of pregnancy in the presence of an unfavorable cervix in the second and third trimesters. Vaginal or sublingual administration of misoprostol as a single agent is effective for labour induction abortion. When misoprostol treatment is being used alone, vaginal dosing appears to be more efficient when compared to sublingual regimens for nulliparous women (10). The 2011 Cochrane Database Systemic Review also recommended that the most appropriate route for administering misoprostol is vaginal (12). There is considerable variation in the dose and frequency of administration of misoprostol to terminate of pregnancy in the second or third trimester of pregnancy. Although there are insufficient data to make definite recommendations on the dosage and regimen for abortion induction, reducing the dosage or interval between administration should be considered at later

gestational ages since the uterus becomes more responsive to uterotonic agents as gestation advances (13).

In our current study we chose the protocol of three different doses vaginal misoprostol administration (200, 100 or 50µg) in women with unscarred uteri and three different doses (100, 50 or 25µg) in women with scarred uteri every 4 to 6 h according to the gestational age. It was suggested that 3-6 hours interval is a good choice for mid-trimester termination (14). Studies have also shown that misoprostol, 400µg given vaginally every 3-6 hours, is probably the optimal regimen for second-trimester abortion (15,16). We used mean total doses of 664µg in Group 1 and 434.6µg in Group 2. The means of induction to delivery interval was 21 hours with 83.8% women undergoing vaginal delivery within 48 hours in Group 1. Other studies evaluating the safety and efficacy of misoprostol on scarred and unscarred uteri used doses higher than ours. Longer median abortion intervals in this study may be due to the relatively low misoprostol dosage. We allowed 13 patients with failed abortion 12 to 24 hours rest and then additional misoprostol was given vaginally. Nine of the 13 patients delivered within the ensuing additional 24 hours without serious side effects or complications. This rest may decrease the incidence of complications due to prolonged use of misoprostol and the need for a additional method.

The study results showed that the median duration of abortion was significantly influenced by gestational age (17). The total dose of misoprostol also decreases with increasing gestational age (15). A statistically significant decrease was only found for the mean value of total required dose of misoprostol in patients greater than 20 weeks' gestation in our study. It was also found that multiparous women responded to vaginal misoprostol with a shorter induction-to-abortion interval than nulliparous women (17). Our results similarly revealed that nulliparity was associated with a significantly longer induction-to-abortion interval but not statistically higher percentage of failed abortion.

Uterine sensitivity to misoprostol may also be influenced by whether or not the fetus is alive at the time of induction. Pregnancies with spontaneous or induced (feticide) fetal demise may be treated similarly in most cases; however, the dosage necessary to cause fetal expulsion is lower, and the induction process is typically shorter (18,19). Preprocedure feticide may facilitate the time to expulsion with labour induction abortion (10). Similarly, the dosage necessary to cause fetal expulsion was significantly lower, and the induction process was typically shorter in pregnancies with fetal demise in this study. Routine placental removal is not warranted (10). Indications for surgical evacuation were the removal of retained products of the placenta and heavy vaginal bleeding. The pregnancies less than 20 weeks had a higher rate of incomplete abortion and surgical intervention as compared to pregnancies greater than 20 weeks in our study.

Uterine rupture is a rare but serious complication of medical induction of abortion in the second trimester of pregnancy, especially in women with a previous uterine scar (20). Although prior hysterotomy is suspected to be a risk factor for uterine rupture during labour induction abortion, approximately one-half of uterine ruptures occur in unscarred uteri. However, for safety; it is recommended that women with a scarred uterus should receive lower doses of misoprostol and do not double the dose if there is no initial response (15). Goyal et al (21) conducted a systematic review included 16 studies and 722 participants in which the doses, routes of administration and between-dose intervals are considerably different. This review showed that the uterine rupture rate for women with one prior low transverse caesarean birth and subsequent second trimester misoprostol termination was 0.28%.

The other current meta-analysis included 12 studies and 461 patients revealed that the uterine rate among women with one prior low transverse caesarean birth was 0.43% during second trimester pregnancy termination (20). The lowest total misoprostol dose administered prior to uterine rupture was a single dose of 200µg (22), but several women received multiple doses prior to uterine rupture. Augmentation with oxytocin may increase the risk of uterine rupture in patients with previous cesarean delivery. The use of oxytocin as an additional agent in these women should also be minimised (23,24). We used three different doses of vaginal misoprostol (25, 50, or 100µg) according to the gestational age with the same dosing intervals in Group 2. In 36 patients we

observed a median time to delivery of 16 h, with one case of uterine rupture. This uterine rupture occurred in woman who had an oxytocin infusion as a additional method by reason of a failed abortion.

In conclusion, administration of low-dose vaginal misoprostol appears to be effective without excessive side effects or complications for late pregnancy termination. Higher parity and spontaneous or induced (feticide) fetal demise is associated with shorter induction to abortion interval. The dosage necessary to cause fetal expulsion is also lower in pregnancy with fetal demise and inversely correlated with gestational age. The fact that there is no clear consensus or recommendations in literature on dose, route of administration and dosing interval of misoprostol for late pregnancy termination in women with prior caesarean and additional large randomized controlled trials are needed to confirm these results. There is also insufficient data to comment on the safety of second trimester termination in women with two or more low-transverse caesarean births, or with prior classical incisions.

REFERENCES

1. New US food and drug administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. ACOG Committee Opinion 283. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:137-8
2. WHO. Safe abortion: technical and policy guidance for health system. Geneva: WHO; 2003.
3. Ho PC, Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Gomez Ponce de LR, Mittal S, Tang OS. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(2):178-81.
4. Lehair J, Lemarie P, Helleringer M, Manini P. Expulsion of arrested pregnancy product in the second trimester using a prostaglandin E1 analog administered intravaginally. Apropos of 12 cases. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1989;84:19-23.
5. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Fau'ndes A. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plann* 1993;24:319-23.
6. Elsheikh A, Antsaklis A, Mesogitis S, Papantoniou N, Rodolakis A, Vogas E, Michalas S. Use of misoprostol for the termination of second trimester pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:204-6.
7. Nigam A, Singh VK, Prakash A. Vaginal vs. oral misoprostol for mid-trimester abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;92:270-1.
8. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003;101:1294-9.
9. Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, et al. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:853-7.

10. Borgatta L, Kapp N. Clinical guidelines. Labour induction abortion in the second trimester. *Contraception* 2011;84(1):4-18.
11. Hsieh TY, Yu CH, Kuo PL, Chang FM. Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly with cystic hygroma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006;45:146-9.
12. Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19:CD005216.
13. Grimes DA. The continuing need for late abortions. *JAMA* 1998;280(8):747-50.
14. Lin CJ, Chien SC, Chen CP. The use of misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011;50:275-82.
15. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynecol* 2009;116:61-9.
16. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update* 2007;13:37-52
17. Dickinson JE, Doherty DA. Factors influencing the duration of pregnancy termination with vaginal misoprostol for fetal abnormality. *Prenatal Diagnosis* 2009;29(5):520-4.
18. Jain JK, Mishell DR. Comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin-E(2) for termination of 2nd-trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331:290-3.
19. Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:470-4.
20. V Berghella, J Airoidi, AM O'Neill, K Einhorn, M Hoffman. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *Br J Obstet Gynecol* 2009;116(9):1151-7.
21. Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1117-23.
22. Nayki U, Taner CE, Mizrak T, Nayki C, Derin G. Uterine rupture during second trimester abortion with misoprostol. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:469-71.
23. Atienza MF, Burkman RT, King TM. Midtrimester abortion induced by hyperosmolar urea and prostaglandin F2a in patients with previous cesarean section: clinical course and potential for uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:55-9.
24. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:45-8.

AKUT BRONŞİYOLİTTE GÜNCEL YAKLAŞIM

UP-TO DATE APPROACH TO ACUTE BRONCHIOLITIS

Muhammet Ali VARKAL*, İsmail YILDIZ*, Emin ÜNÜVAR*

ÖZET

Akut viral bronşiyolit, süt çocukluğu döneminde oldukça yaygın görülen, genellikle Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV)'ün neden olduğu akut solunum sıkıntısı ile karakterize klinik bir tablodur. Akut viral bronşiyolitte, bronşiyol epiteline ödem, sekresyon artışı ve nekrotik debris oluşur. Akciğer yaygın olarak tutulur. Bronşiyol düz kaslarında spazm görülmez. Ateş genellikle yüksek değildir. Burun akıntısı ve öksürüğün ardından ekspiryum uzar, takipne ve solunum sıkıntısı görülür. Akciğerlerde tipik olarak yaygın hışıltı duyulur. Ekspiryum sonunda raller işitilebilir. Oksijenlenme bozulabileceğinden oksijen saturasyonu değerlendirilir ve gereğinde oksijen desteği sağlanır. Oral alım bozulabilir ve dehidratasyon görülebilir. Akut bronşiyolit tanısı klinik bulgularla konur, laboratuvar testi gerekli değildir. Ayırıcı tanıya giren başka klinik tablolar ya da hastanın kronik bir hastalığı varsa tetkik istenebilir. Tedavinin en önemli basamağı destek tedavisidir. Yeterli oksijenlenmenin sağlanması ve sürdürülmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, beslenmenin desteklenmesi ve ilaç tedavileri tedavinin ana basamaklarıdır. İn hale adrenalin ödemi azaltarak kısmi yarar sağlayabilir. Bronşiyal spazm olmadığı için salbutamolün etkisi kısıtlıdır ancak denenebilir. Yeterli yanıt yoksa devam edilmemelidir. İn hale ya da sistemik steroidlerin etkileri tartışmalıdır. Antibiyotik tedavisi bakteriyel süperenfeksiyon dışında gerekli değildir. Korunmada genel enfeksiyon önlemleri, ellerin sık yıkanması, çevre hijyeninin temini, gerekirse hasta kişinin maske kullanması, hasta çocukların okula gönderilmemesi, anne sütü ile beslenmenin desteklenmesi, pasif sigara içiciliğinin önlenmesi temel adımlardır. Akut viral bronşiyolitin en önemli nedeni RSV'nin aşısı henüz yoktur.

Anahtar kelimeler: Akut Bronşiyolit; çocuk; RSV

ABSTRACT

Acute viral bronchiolitis is a very common disease of infancy, characterized by the respiratory distress caused usually by Respiratory Syncytial Virus (RSV). Lungs are diffusely affected and no spasm occurs in bronchial smooth muscles. High fever is unusual. Following rhinorrhea and coughing; prolonged expirium, tachypnea and respiratory distress occur. Diffuse wheezing is typical. Because of the risk of hypoxemia oxygen saturation must be closely followed and oxygen support should be provided if necessary. Patients are under the risk of dehydration owing to insufficient oral intake. The diagnosis of acute bronchiolitis is based on the clinical findings, so laboratory studies are unnecessary. The main steps of the treatment are maintaining sufficient oxygenation, securing the liquid and electrolyte balance and drug therapy. Nebulized adrenalin can be partially helpful by reducing the airway edema. Nebulized salbutamol may be tried although its effect is questionable because of the absence of bronchospasm. However, it should not be continued if there is no benefit. The benefits of inhaled and oral corticosteroids are controversial. Antibiotics are unnecessary. The preventive measures include general infectious precautions, hand washing, environmental hygienic precautions, use of a mask if necessary, withholding sick kids from school, continuation of breastfeeding and preventing passive smoking. RSV vaccine is not available yet.

Key words: Acute Bronchiolitis; child; RSV

GİRİŞ

Akut bronşiyolit süt çocuklarında görülen ve akut solunum sıkıntısı ile karakterize klinik bir tablodur. En

sık görülen tablo başta Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV) olmak üzere viral etkenlerin neden olduğu akut bronşiyolit kliniğidir. RSV dışında Rinovirüsler,

Date received/Dergiye geldiği tarih: 03.12.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 25.04.2016

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: mavarkal@istanbul.edu.tr)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

Akut bronşiolit

İnfluenza virüs, Parainfluenza virüsler, Koronavirüsler, Metapnömovirüs ve nadiren diğer solunum yolu virüsleri de neden olabilir (Tablo-1)(1,2). Akut ilk atak bronşiolit tablosunda ayırıcı tanıda erken hışıltılı çocuk (early weezer child), boğmaca, solunum yollarının anatomik sorunları, diğer bazı sistemik hastalıklar (metabolik, kardiyak, renal vb) düşünülmelidir. Süt çocukluğu döneminde alt solunum yolu hastalığının en sık nedeni akut bronşiolitlerdir (1). Her mevsimde görülebilir de en sık kış aylarında ve özellikle Ekim ile Mayıs ayları arasında görülmektedir. Bazı risk faktörleri hastalığın görülmesini kolaylaştırır. Bu risk faktörleri arasında preterm doğum öyküsü, konjenital kalp hastalıkları vb sayılabilir (Tablo-2) (3). Genelde influenza mevsiminden bir ay öncesinde görülme sıklığı artmaktadır. Görüldüğü yaş grubu hemen daima süt çocukları ve özellikle bir yaş altı bebeklerdir. Bu yaş grubunda hastaneye yatışların en sık nedenidir. Anne sütü ile beslenme akut bronşiolitten koruyucudur. Anne sütüyle beslenme ile anneden geçen antikolar ilk 6 ayda bebeği koruyabilmektedir. Preterm bebeklerde erken doğum nedeniyle anti-RSV IgG grubu antikoların transplasental geçişi yeterli olmayacağından koruyuculuk tam sağlanamaz (4). RSV enfeksiyonu geçirmek uzun süreli, kalıcı bir bağışıklık sağlamaz. RSV çocuklarda akut bronşiolite neden olmasına karşın erişkinlerde hafif solunum semptomları ile kendini gösterir. RSV'nin küçük süt çocuklarına bulaşmasında erişkinler, okul ve kreşe giden ilk çocuk önemli rol oynamaktadır. Bulaşıcılık damlacık yolu ile olmaktadır. Ancak vücut salgılarıyla kirlenmiş el ile de bulaşabilir. Kirli yüzeylerde virüs 8 saate kadar canlı kalabilmektedir (2).

Tablo-1. İki yaştan küçük çocuklarda akut bronşiolitin olası etkenleri.

- Respiratuar Sinsisyal Virus (RSV) % 70-90
- Rhinovirus
- Parainfluenza virus (Özellikle tip 3)
- İnfluenza virus
- Adenovirus
- İnsan metapneumovirusu
- Bocavirus
- Coronavirus

Mikrobiyolojik özellikleri: RSV, solunum yolu enfeksiyonu yapabilen çoğu virüs gibi RNA virüsüdür. Kızamık virüsü ile aynı ailede, paramyxoviridae içinde yer alır. Dış kapsül yapısında solunum yolu epiteline tutunmayı sağlayan G proteinleri, enfekte olan hücrede de hastalığı meydana getiren F, füzyon antijenlerinin olduğu bilinmektedir. Doğada RSV-1 ve RSV-2 olarak iki alt grupta bulunabilir. RSV, influenza virüsü gibi antijenik yapısında "shift" veya "drift" değişikliklerin görülmediği bir etkidir. RSV bronşioliti sonrasında da RSV ile benzer solunum yolu hastalıkları geçirilebilir (5).

Tablo-2. Çocuklarda akut bronşiolitte ciddi, ağır vakalar için olası risk faktörleri.

- Preterm doğan bebekler (≤ 35 gestasyon haftasından önce doğanlar)
- Konjenital kalp hastalığı olanlar
- Kronik akciğer hastalığı olanlar (özellikle BPD vakaları, kistik fibrosis)
- Nörolojik sorunu olanlar
- Yaşı 6 aydan küçük olanlar
- İmmun yetersizliği olanlar
- Anne sütü ile beslenmeyenler
- Pasif sigara dumanına maruz kalanlar
- Düşük aylık geliri olanlar
- Kalabalık aileler
- Okula giden bir kardeşi olanlar
- Kreşte bakım görenler

Patogenezi: Süt çocuklarının akciğer anatomileri incelendiğinde erişkine göre hava yolları daha hakimdir, havayolu/alveol oranı görece daha büyüktür. RSV bronşiyol düzeyinde hastalık meydana getirir. Bronşiyol epitelinde ödem, sekresyon artışı, nekrotik debris neden olur. Bronşiyol düz kaslarında spazm, kasılma yapmaz. RSV ile enfekte bronşiyol epitel hücresinde ödem meydana gelir ve komşu epitel hücreleri ile girift bir yapı "sinsisyum" oluşturur (6). Pnömonide görülen lokal tutulum gözlenmez. Bilateral diffüz bir tutulum vardır. Bronşiyollerin tıkanıklığı neticesinde inspiyumla alınan hava ekspiyumla yeterince dışarıya atılamaz, hava hapsi olur. Ekspiyum uzun ve zorludur. RSV akciğer dışında başka bir organa gitmez. Ekstrapulmoner bir tutulum söz konusu değildir. Hastalığın doku düzeyindeki patogenezi virüsün antijenik yapılarının tetiklediği inflamasyon yanıtı yanında RSV enfeksiyonuna genetik yatkınlık da önemlidir (6). RSV akut bronşioliti vakalarında yüksek IL-4 cevabı olduğu da gösterilmiştir (7,8). RSV akut bronşiolitinde bronşiyollerde etkilenme söz konusu olsa da alveol düzeyinde gaz değişimi de etkilenmektedir. Bu nedenle hipoksi eşlik edebilir.

KLİNİK BULGULARI

Kuluçka dönemi 7-10 gün arasındadır. Prodrom döneminde burun akıntısı, yeni başlayan öksürükler gözlenir. Giderek öksürük sıklaşır ve solunum sıkıntısı gelişir. Ateş dirençli değildir. En fazla 38 °C düzeyinde bir ateş görülür. Hastalıkla beraber beslenme ve sıvı alımı azalır. Takipne ve yetersiz sıvı tüketimi nedeniyle bebekte dehidratasyon gözlenir. Solunum sıkıntısına taşikardi de eşlik edebilir. RSV karaciğeri tutmaz, bu nedenle hepatomegali kalp yetersizliğinin bir bulgusu olarak ele alınmalıdır. Solunum yollarında mukus sekresyonu artmıştır. Bu da tıkanıklıklara neden olabilir. Küçük hava yollarındaki ödem daralmalara, hava yolu

direncinde artışa, zorlu ekspiriyuma neden olur. Takipne en önemli bulgudur. Süt çocuğunda dakika solunum (ventilasyon) sayısının 40'in üzerinde olması patolojiktir (2,9). Burun kanadı solunumu, takipne, interkostal çekilmeler bir arada gözlenir. Dispne ağır hipoksi göstergesidir. Bebek hava açlığı içerisinde. Bu düzeyde bilinç de olumsuz etkilenir. Periferik dolaşım bozulmaya başlar. RSV bronşiyoliti vakalarında siyanoz öne çıkan bir bulgu değildir. Akciğerlerin tutulumu diffüz olduğundan dinleme bulguları bilateraldir. Tipik olarak ekspiryum uzundur, hışıltı, sekresyon ralleri eşlik eder. Krepitant raller, inspiryum sonu raller de duyulur. Öksürük boğmacadaki gibi tipik kentöz karakterde değildir. RSV de öksürükten öte solunum sıkıntısı ön plandadır (2,9). Preterm bebeklerde apne görülebilir. Akut bronşiyolit klinik bulgularına göre üç gruba ayrılarak hastalığın ciddiyeti değerlendirilir. Bunlar hafif, orta ve ağır vakalardır

(Tablo-2). Hafif vakalar başlangıç dönemindeki bulgularla sınırlı kalan, genelde hastaneye, acile başvurmeyen vakalardır. Orta düzeyde olanlar hastane acillerine başvuran vakaların oluşturduğu ana gruptur. Ağır vakalar hastaneye ulaşmamış, preterm doğum öyküsü olan vakalardan oluşabilir. Hastaneye başvuran orta düzeydeki vakalara eğer uygun tedaviler başlanacak olursa genelde ağır hastalık formuna ilerlemez. Hastanın klinik bulguları yanında acil servislerde transkutanöz oksijen satürasyonu (SO₂) değerlendirilmelidir. Oda havasında %94 ve üzeri değerler ciddi bir sorun olmadığı yönünde gösterge iken, %90'ın altındaki değerlerde maske ile oksijen desteği sağlanmalı, oksijen tedavisine karşın satürasyonun yükseltilmediği vakalar acil serviste tutulmalıdır (Tablo-3) (2,4). Erişkinlerde hastalık olsa bile hafif seyredir, ancak bulaştırmacıdır (2,9).

Tablo-3. Akut bronşiyolit vakalarında hastaneye yatış endikasyonları.

- Oda havasında transkutanöz oksijen satürasyonu <%90 olanlar
- Ciddi solunum sıkıntısı olanlar
- Beslenemeyenler
- Apnesi olanlar
- Birkaç risk faktörünü de beraberinde taşıyan preterm süt çocukları
- Kronik hastalığı olanlar, konjenital kalp hastalıkları, kronik akciğer sorunları gibi
- Ağır malnütrisyonu olanlar
- Verilecek tedaviyi uygulamada emniyetli, güvenilir olamayan aileler

Laboratuvar testler: Akut bronşiyolit tanısı tamamen klinik bulgulara dayanır. Özel bir laboratuvar testi yoktur. En sık görülen etken RSV olduğundan yatışa karar verilen vakalarda nazofarenks salgısında bakılan RSV antijeni tanısı kesinleştirir. Solunum sıkıntısı olmayan ve yatış gerektirmeyen hafif vakalarda RSV antijeni bakmaya gerek yoktur (10). Ancak yenidoğanlarda ve preterm doğum öyküsü olanlarda yüksek ateş olduğunda bakteriyemi ayırıcı tanısı için tam kan sayımı ve C-reaktif protein (CRP) tetkikleri istenebilir. Hastaneye alınan, acilde tedavisi uygun görülen orta ve ağır düzeydeki vakalarda ateş eşlik ediyorsa olası bakteriyel enfeksiyon nedeniyle tam kan sayımı ve CRP tetkikleri istenebilir. Akciğer grafisi rutin istenmemelidir. Genelde görülen bilateral yaygın infiltratif değişikliklerdir. Orta ve ağır vakalarda, bronkodilatatör tedaviye yanıtızlık durumunda ve yaşamın ilk 6 ayı içinde atak geçirenlerde olası konjenital sorunlar nedeniyle akciğer grafisi istenebilir. Tedaviye yanıtı iyi, yatış gerektirmeyen ve ateşi olmayan vakalarda görüntüleme, kan tetkikleri ve RSV antijeni bakmaya gerek yoktur (2,10).

Ayırıcı tanısı: Akut bronşiyolitlerin %90'ından viral enfeksiyonlar sorumludur ve başta gelen etkenler RSV, rinovirüslerdir (11,12). Atopik yapıya sahip erken hışıltılı çocuk fenotipleri de benzer tabloyu yapabilir. Boğmaca da süt çocukluğu döneminde ayırıcı tanıda yer alabilir. Konjenital anomaliler, gastroözofageal reflü, kistik fibrozis gibi hastalıklar tekrarlayan, düzelmeyen,

tedaviye yanıtız, dirençli vakalarda ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bronkomalazi ve trakeomalazi vakalarında da basit viral bir solunum yolu enfeksiyonunda benzer tablo görülebilir. Bu vakaların tedaviye yanıtı iyi olmayıp bulgular kronik bir seyir gösterir. Yabancı cisim aspirasyonları tedaviye yanıtız, akciğer dinleme bulgularında taraf farkı olan 5 yaş altı vakalarda hatırlanmalıdır. Dinleme bulguları lokal, hışıltının ön planda olmadığı, ateş ve balgamlı öksürüğü olanlarda pnömoniler akla gelmelidir (11,12).

TEDAVİ

Akut bronşiyolit tedavisi, daha öncesinde sağlıklı, atopik hastalıklar yönünden hiçbir riski olmayan çocuklarda destek tedavilerinden oluşmaktadır. Akut solunum sıkıntıları, yetersizlikleri genelde erken dönemde hastalığın ilk 2-3 günü içinde ortaya çıkar. Tedavinin temeli 4 ana noktaya dayanmaktadır: 1.Yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve sürdürülmesi; 2.Sıvı ve elektrolit dengesinin korunması; 3.Beslenmesinin desteklenmesi 4. İlaç tedavileri. Yeterli oksijenizasyonun sağlanması için maske, küçük çocuklarda nazal kanül ya da başlık kullanılabilir. Sıvı elektrolit dengesi önemlidir. Takipne insensibl kayıplarda artışa neden olmaktadır. Hastaların bir kısmında uygunsuz ADH salınımı da meydana gelir. Hiponatremiye eğilim söz konusudur. Fazla sıvı verilmesi ödem ve yüklenmeye, az sıvı verilmesi ise dehidratasyona neden olabilir. Sodyum değerini de göz

önüne alarak en uygun sıvı tedavisi verilmelidir. Aşırı hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır. Kliniği ağır olmayan vakalarda enteral beslenmeye devam edilmeli, anne sütü alıyorsa sürdürülmelidir. Enteral beslenme ile makro ve mikro element desteğinin devamı sağlanır. Gerekirse nazogastrik sonra ile de enteral beslenme sürdürülebilir (13,14).

Tedavide kullanılan ilaçların kanıt düzeyleri yüksek değildir ve A kanıt düzeyinde yer alan tedavi modelleri maalesef yoktur. Yaygın olarak kullanılan kısa etkili beta-2 agonistlerin (albuterol) kanıt düzeyi B'dir. Akut bronşiolitte mukozal bölgede spazm değil ödem bulunmasından ötürü beta-2 agonistlerin olumlu etkisi plasebodan üstün değildir. Ancak akut bronşiolit tablosunda başvuran erken hışıltılı çocuklarda temel patofizyoloji bronkospazm olduğundan beta-2 agonist tedavisinden fayda görebilir. Bu nedenle inhale salbutamol tedavisi denenmeli, yarar görürse devam edilmelidir. Salbutamolün akut bronşiolitte prognozu olumlu etkilediğinin kanıtı bulunmamaktadır (14,15,16). İnhale yolla verilen adrenalin kısmi yarar sağlayabilir. Ödemi azaltarak etkisini gösterir. Adrenalinin etkisi uzun süreli değildir. Akut solunum sıkıntısında yararlı olur (15). İnhale kortikosteroidlerin veya sistemik verilen steroidlerin etkileri tartışmalıdır. Atopik zemini olan çocuklarda kısa süreli sistemik yolla kullanılan steroidler yararlı olabilir. İnhale verilen, budesonid gibi ilaçların akut bronşiolitte etkinliği yoktur (15). Hipertonik salinin (%3 NaCl) inhalasyonla kullanımının bazı çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada inhale beta-2-agonistlerle birlikte kullanımının daha iyi olabileceği belirtilmiştir. Bronş ağacındaki muskarinik reseptörlere etki eden ipratropiyum bromid gibi ilaçlar oksijen ve beta-2-agonist sonrasında veya birlikte verilebilir. Yararı konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (14,16). Akut bronşiolitte bakteriyel süper enfeksiyon veya bir komplikasyon olmadıkça antibiyotik kullanılamamalıdır (15,17).

Korunma: Akut bronşiolitte korunmayı primer ve sekonder olarak ele alabiliriz. Primer korunmada genel enfeksiyon önlemleri, ellerin sık yıkanması, çevre hijyeninin temini, gerekirse hasta kişinin maske kullanması, hasta çocukların okula gönderilmemesi, anne sütü ile beslenmenin desteklenmesi, pasif sigara içiciliğinin önlenmesi temel adımlardır. Aşı çalışmalarını devam ettirmektedir. Anne bağışık da olsa antikorların transplasental geçişi yeterli düzeyde değildir. Sekonder korunma RSV bronşioliti için yapılır. Daha önceleri 1980-1990'lı yıllarda kullanılan hiper anti-RSV antikorları etkisiz bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalar neticesi F proteinine karşı rekombinan olarak üretilen monoklonal anti-RSV antikorları olan palivizumab yüksek riskli grupların korunmasında etkin olarak yerini almıştır ancak pahalı bir koruma modelidir. Ağır prematürite, konjenital kalp hastalığı gibi bazı özel endikasyonlarda kullanılmaktadır (18).

KAYNAKLAR

1. Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006;118:1974-1793.
2. Atay Ö. Akut bronşiolitte etken patojenler, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, 2014.
3. Schroeder A, and Mansbach JM. Recent evidence on the management of the bronchiolitis. Curr Opin Ped 2014;26:328-33.
4. Dalt DL, Bressan S, Martinoli F, et al. Treatment of bronchiolitis: state of art. Early Human Development 2013;89(S1):31-6.
5. Rodriguez R, Ramilo O. Respiratory syncytial virus: how, why and what to do. J Infect 2014;68(1):115-8.
6. Ravaglia C, and Poletti V. Recent advances in the management of acute bronchiolitis. F1000 Prime Reports 2014;103-9.
7. Marr N, Hirschfeld AF, Lam A, Wang S, Lavoie PM, Turvey SE. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: a candidate gene case-control study. PLoS One 2014;9(6):100269.
8. Güneş BT. Respiratuar Sinsityal Virüs ile Respiratuar Sinsityal Virüs dışı bronşiyolit geçiren çocuklarda tekrarlayan hışıltı, atopi riski ve serum interlökin-4, interlökin-13, interferon-gama düzeylerinin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010.
9. Nicolai A, Ferrara M, Schiavariello C, et al. Viral bronchiolitis in children: A common condition with few therapeutic options. Early Human Development 2013;89:7-11.
10. Verma N, Lodha R, Kabra SK. Recent advances in management of bronchiolitis. Indian Pediatr 2013;50(10):939-49.
11. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):1474-502.
12. Budhiraja S, Verma R, Shields MD. The management of acute bronchiolitis in infants. Pediatrics and Child Health 2012; 23:296-299.
13. Fitzgerald DA and Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. MJA 2004;180-399-404.
14. Şimşek PÖ. Akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin ve salbutamolün klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007.
15. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner CD, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014;134:1474-502.
16. Karadag B, Ceren O, Güven G, et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis – A clinical trial. Respiration 2008;76:283-7.

Acute bronchiolitis

17. Farley R, Spurling GKP, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years old age. Cochrane Database of Systemic Reviews 2014;10.
18. Yalaz M, Kültürsay N. Respiratuar sinsisyal virus enfeksiyonu ve riskli bebeklerde palivizumab profilaksisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014;57:200-13.

GLİOMATOZİS SEREBRİ: KLİNİK SORUNLAR VE BİR OLGU EŞLİĞİNDE DEĞERLENDİRME

GLIOMATOSIS CEREBRI: CLINICAL ISSUES AND ASSESSMENT OF A CASE

Cenk Ahmet ŞEN*, Ümit KOCAMAN**, Erkan ŞAHİN***, Vildan KAYA****,
Ragıp ORTAÇ****, Çağatay ARSLAN*****

ÖZET

Gliomatozis serebri nadir görülen, kötü prognozlu bir beyin tümörüdür. İnfiltrasyon sırasında glial hücrelerde belirgin dejenerasyona neden olmaz. Bu nedenle klinik tablo ve radyolojik görünüm arasında belirgin bir orantısızlık gözlenir. Yine bu nedenle olabilecek patolojik tanı farklılıkları da günlük pratik içinde tedaviyi yönlendirmede sorunlar oluşturabilir. Bu yazıda literatür eşliğinde bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: gliomatozis serebri; beyin tümörü; radyoterapi

ABSTRACT

Abstract: Gliomatosis cerebri is a rare brain tumor with poor prognosis. A major disparity is observed between the clinical course and radiologic imaging. Differences in pathological diagnosis, which may also be due to this disparity may cause issues in managing the treatment in daily practice. Here we aimed to present a case by reviewing the literature

Key words: gliomatosis cerebri; brain tumor; radiotherapy

GİRİŞ

Gliomatozis serebri (GS), nadir görülen, kötü prognozlu bir beyin tümörüdür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamaya göre, en az üç serebral lobun etkilendiği, genellikle bilateral hemisfer ve derin gri cevher tutulumunun gözlendiği, difüz-infiltran glial tümör olarak tanımlanarak kaynağı belirlenemeyen nöroepitelyal tümörler grubunda sınıflanır (1). İnfiltrasyon sırasında glial hücrelerde belirgin dejenerasyona neden olmaz. Bu nedenle klinik tablo ve radyolojik görünüm arasında belirgin bir orantısızlık gözlenir. Benzer nedenler ile patolojik tanıya ulaşabilecek farklılıkların klinik pratikte tedavi seçeneklerini belirlemede olumsuzluklar ortaya çıkarabileceği düşünülebilir. Bu yazıda; takip ettiğimiz bir olgu nedeni ile literatürdeki bilgiler ışığında, GS olgularındaki tanı ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

OLGU

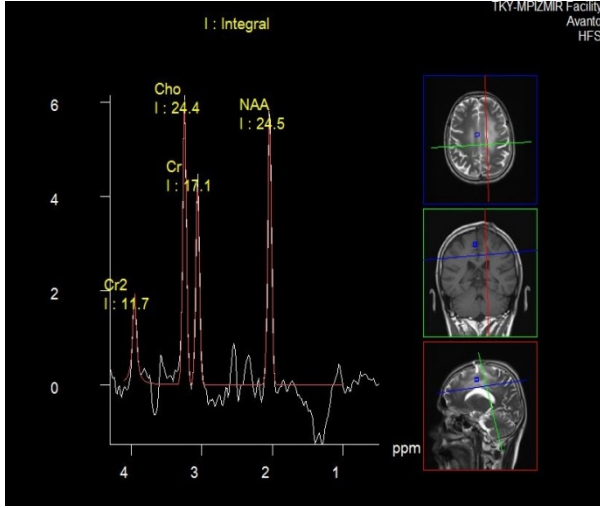
Otuz yaşındaki erkek hasta 1 aydır bulunan ense sertliği şikayeti nedeniyle istenen manyetik rezonans (MR) ve manyetik rezonans spektroskopi-perfüzyon (MRSP) ile GS ön tanısı aldı (Resim 1-6). Yapılan biyopsi patoloji sonucu düşük dereceli astrositom olarak değerlendirildi (Resim 7-8). Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde yapılan değerlendirme ile hasta gliomatozis serebri tanısı aldı. Radyoterapi (RT) ve eş zamanlı temozolomid kemoterapisi uygulandı. Lezyonun yaygın beyin parankimi tutulumu nedeniyle tüm beyin hacmi RT alanına dahil edilerek 1,8 Gy fraksiyon dozu ile 50,4 Gy toplam dozda RT uygulandı. RT sonrası adjuvan temozolomid kemoterapisi devam eden hasta tanı sonrası 12. ayda takiptedir.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 01.11.2015 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 26.04.2016

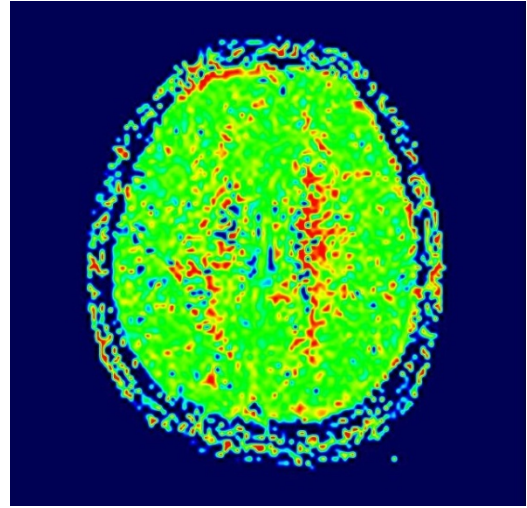
İzmir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, *Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, **Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, ***Radyoloji Anabilim Dalı, ****Patoloji Anabilim Dalı, ***** Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, **** Medstar Antalya Hastanesi, Kanser Merkezi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: cenkassen@gmail.com)

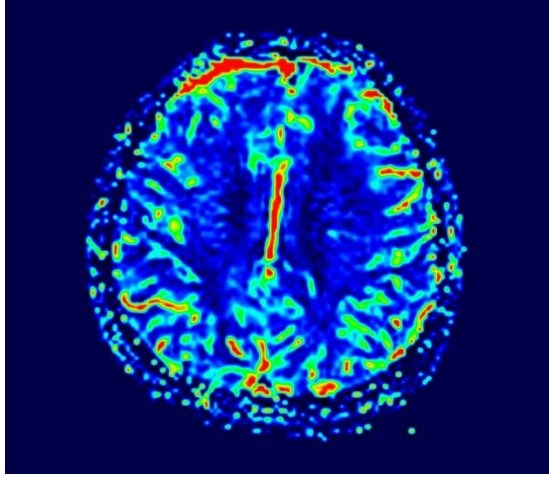
İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016



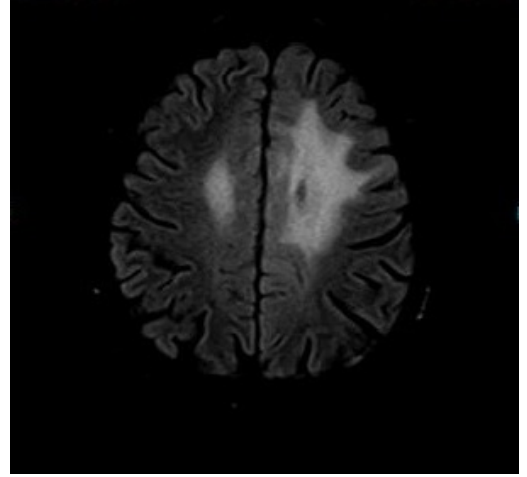
Resim 1. Multivoksel spektroskopide, solda daha belirgin olmak üzere her iki serebellar hemisferde spektral analizlerde artmış kolin pikleri görülmektedir.



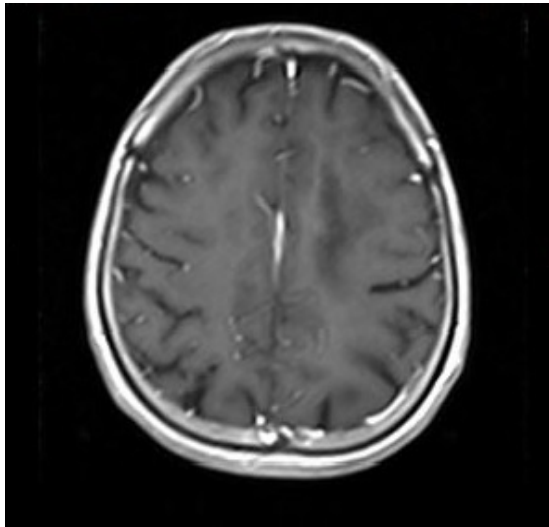
Resim 2: CBV imajda perfüzyon artışı görülmemektedir.



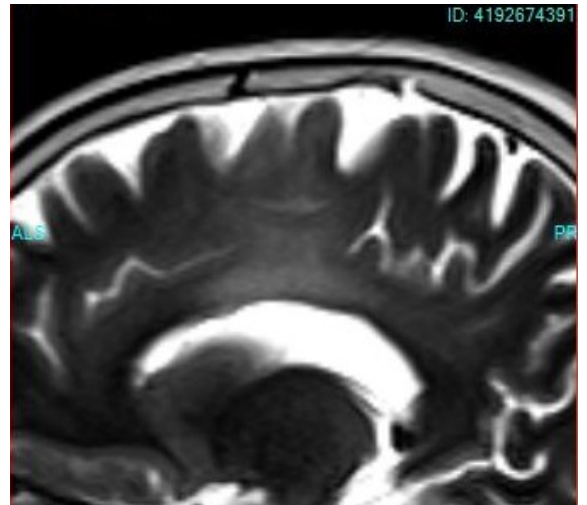
Resim 3. CBF imajda perfüzyon artışı görülmemektedir.



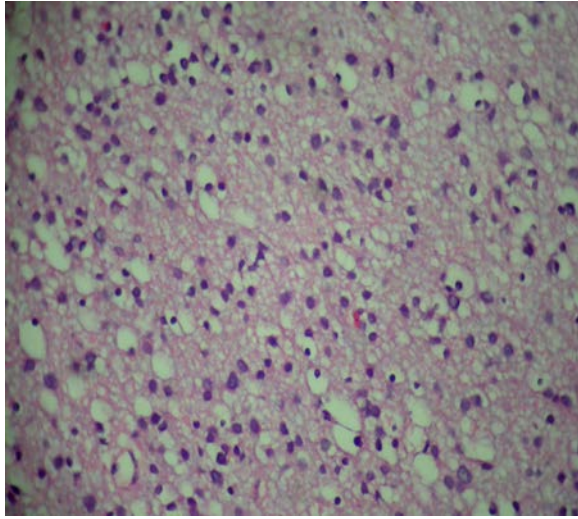
Resim 4. Aksiyel T1 postkontrast görüntüde her iki serebral hemisferde sinyal değişiklikleri görülmekle birlikte kontrast tutulumu izlenmemektedir.



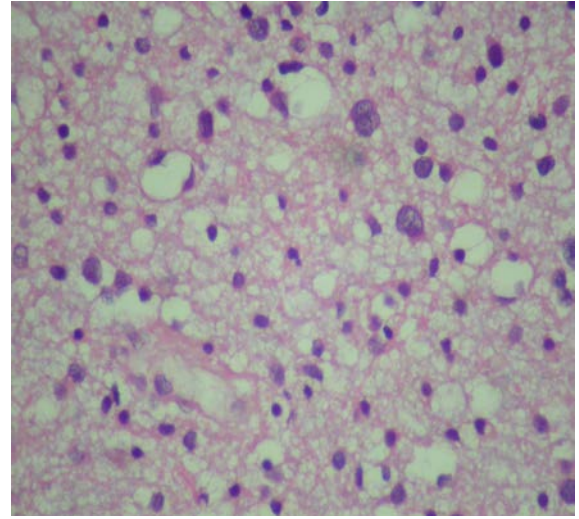
Resim 5. T2 flair görüntüde her iki serebral hemisferde sinyal değişiklikleri görülmekle birlikte kontrast tutulumu izlenmemektedir.



Resim 6. Sagittal imaj T2 ağırlıklı görüntüde korpus kallosuma uzanım görülmektedir.



Resim 7. Sellüleritenin arttığı glial hücrelerden oluşmuş tümör (x200; HE)



Resim 8. Tümörde belirgin pleomorfizm (x400; HE)

Tablo 1: Erişkin GS olgularına ait son 5 yılın literatür değerlendirmesi

Yazar	Yayınlanma tarihi	Ülke	Hasta sayısı	Hasta başvuru tarihi/aralığı
Temelli et al.	2015	Türkiye	2	-
Yerramneni et al.	2015	Hindistan	6	2007-2012
Jung et al.	2015	G.Kore	17	2004-2013
Beyazal et al.	2014	Türkiye	1	-
Lee et al.	2014	G.Kore	1	2012
Qian et al.	2014	Çin	26	2008-2013
Sun et al.	2014	Çin	1	2013
Tikkakoski et al.	2014	Finlandiya	1	2012
Zhang et al.	2014	Çin	12	2008-2012
Kandula et al.	2014	ABD	26	2004-2012
Kim et al.	2014	G.Kore	28	1988-2003
Perez-Bovet et al.	2013	Fransa	1	2011
Niccoli-Asabella et al.	2013	İtalya	1	2012
Kovanda et al.	2013	ABD	1	2012
Chen et al.	2013	ABD	54	1991-2008
Wang et al.	2012	Çin	1	2011
Raiz et al.	2012	İsrail	25	1995-2009
Gutch et al.	2012	Hindistan	1	2011
Taipa et al.	2011	Portekiz	2	2010
Sakushima et al.	2011	Japonya	1	2010
Manara et al.	2011	İtalya	3	-
Brandao et al.	2011	Brezilya	3	-
İnce et al.	2011	Türkiye	1	-

TARTIŞMA

GS'de klinik tablo spesifik değildir. MR incelemede kontrast tutulumu yoktur ya da düşük düzeyde gözlenir.

MRSP gibi ileri görüntüleme teknikleri tamamlayıcıdır ve MR'ye göre yayılımı ve tanıyı belirlemede ileri düzeyde katkı sağlayabilir (2). Doku tanısı için biyopsi

bir gereklilik olsa da gelişmiş radyolojik tetkiklerin kullanımı ile GS ön tanısı klinik ve radyolojik olarak güçlü bir şekilde ifade edilebilmektedir. Histopatolojik değerlendirme düşük dereceli astrositomlardan anaplastik oligodendrogliomlara kadar uzanan geniş bir spektrum üzerinde raporlanabilir. Patoloğun hastanın kliniğinden ve radyolojik ön tanıdan haberdar olması bu sorunun çözümü için en efektif yaklaşımdır.

MRSP ön tanı ve yaygınlık dışında biyopsi yapılacak alanı belirlemede de yardımcıdır. Kolin/kreatinin ve kolin/N asetil aspartat oranlarında artış görülür (3). Özellikle kolin seviyesi artışı yokluğunda, miyoinositol/glisin oranı pikinin varlığı gliomatosiz serebri için karakteristik olarak tanımlanır. Kolin piklerinin bulunduğu alanlar tümör proliferasyon derecesinin yüksek olduğu bölgelerdir. Rastgele alınacak biyopsilerin düşük dereceli olarak raporlanması uygulanacak tedavileri belirlemede sorunlar oluşturabilir. Bu nedenle açık ya da stereotaksik biyopsiler için MRSP'nin hedef belirleme özelliği mutlaka kullanılmalıdır.

Otopsi bulgularından elde edilen veriler MR görüntülemenin tümör yayılımını belirlemedeki eksiklerini göstermiştir. Göreceli olarak daha düşük dereceli proliferasyon bölgelerini göstermede yetersiz kalması tümörün gerçek boyutundan daha küçük olarak izlenmesine neden olabilmektedir (4). Bu noktada uygulanması düşünülen RT'nin tüm beyin parankimini içermesi doğru bir yaklaşım olarak görülmekle birlikte geniş RT alanı normal doku komplikasyon risklerini arttırır ve sınırlı alana uygulanacak RT'ye göre toplam tedavi dozunun daha düşük tutulmasına neden olabilir. Fakat yüksek tümör dozlarının daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut değildir (5). Erişkin GS olgularına ait son 5 yılın literatür taraması ile elde edilen verilerin genel değerlendirmesi Tablo 1 de özetlenmiştir.

SONUÇ

GS'de tedavi yaklaşımları net değildir. Rezeksiyon şansının olmayışı cerrahi şansını sadece tanı amaçlı biyopsiler ile sınırlamaktadır. Stereotaksik biyopsiler daha az invaziv olmaları nedeniyle açık biyopsilere tercih edilebilir. Radyoterapi neredeyse standart bir yaklaşım olarak kabul görse de katkısını gösterebilen veriler mevcut değildir. Kemoterapinin rolü tanımlanamamış olsa da temozolomid kullanımı önerilir (6). RT eş zamanlı ve adjuvan uygulamaların katkısına ilişkin kanıt olmamasına rağmen yaygın olarak kullanılmaktadır. Moleküler tedavi seçeneklerinin ilerlemesi ve daha geniş olgu sayılarına ulaşarak deneyimlerin artması bu nadir görülen, kötü prognozlu hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımları da beraberinde getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neuro* 2002;61: 226-9.
2. Brandão RA, de Carvalho GT, de Azeredo Coutinho CA, et al. Gliomatosis cerebri: diagnostic considerations in three cases. *Neurol India* 2011;59(1):122-5.
3. Yu A, Li K, Li H. Value of diagnosis and differential diagnosis of MRI and MRSpectroscopy in gliomatosiz cerebri. *Eur J Radiol* 2006;59: 216-21.
4. Koslow SA, Claassen D, Hirsch WL, et al. Gliomatosis cerebri: a case report with autopsy correlation. *Neuroradiology* 1992;34: 331-3.
5. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA. Principles and practice of radiation oncology, sixth edition 2013;668-9.
6. Kaloshi G, Everhard E, Laigle-Donadey F, et al. Genetic markers predictive of chemosensitivity and outcome in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2008;70:590-5.

A RARE COMPLICATION AFTER REPAIRING TEMPORAL LOBE HERNIATION INTO MASTOID CAVITY: NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS

ORTA KULAK MASTOİD KAVİTEYE UZANMIŞ TEMPORAL LOB HERNİASYON ONARIMI SONRASI NADİR BİR KOMPLİKASYON: NONKONVULZİF STATUS EPİLEPTİKUS

Mehmet ÇELİK*, Kadir Serkan ORHAN*, Elif Kocasoy ORHAN*, Burak KARABULUT*, Candan GÜRSES*, İsmet ASLAN*

ABSTRACT

The aim of this study is to present the case of an 18-year-old male who developed non-convulsive status epilepticus (NCSE) after the operation for temporal lobe herniation. The herniation of meningeal and brain tissues into the middle ear and mastoid cavity is a rare and potentially life-threatening condition. Temporal lobe herniation might occur after otologic surgeries which are often related with an iatrogenic bony defect of tegmen tympani. NCSE can be defined as prolonged seizure activity and is an extremely rare complication of otological surgeries. To our knowledge, this is the first case for NCSE which developed after otologic surgery in the literature.

Keywords: Herniation; mastoidectomy; mastoid cavity; temporal lobe; status epilepticus; nonconvulsive; tegmen tympani

ÖZET

Bu çalışmada amaç 18 yaşında temporal lob herniasyon onarımı sonrası nonkonvulzif status epileptikus (NKSE) gelişmiş olguyu takdim etmektir. Orta kulak mastoid kaviteye herniye olmuş meningeal ve beyin dokusu seyrek görülen ve hayati tehdit eden bir durumdur. Temporal lob herniasyonu otolojik cerrahilerden sonra meydana gelebilir ve sıklıkla tegmen timpanide iatrojenik kemik defekti oluşturulması ile ilişkilidir. NKSE uzamış nöbet aktivasyonu şeklinde tanımlanabilir ve otolojik cerrahilerden sonra nadir bir komplikasyondur. Bu çalışma bizim bilgimize göre otolojik cerrahi sonrası gelişen NKSE açısından literatürdeki ilk olgudur.

Anahtar kelimeler: nonkonvulzif; status epileptikus; heniasyon; temporal lob; tegmen timpani; mastoidektomi; mastoid kavite

INTRODUCTION

The incidence of temporal lobe herniation after otological surgery is not known. The causes of temporal lobe herniation of cranial contents are congenital, neoplastic, infectious and most frequently, traumatic (1). Mastoidectomy can be performed for a variety of indications including acute and chronic infections of the middle ear and mastoid (30%), cholesteatoma (50%), different tumors of the temporal bone, as well as when

there is access for facial nerve surgery, cochlear implantation, closure of cerebrospinal fluid (CSF) leakage and a need to reach the internal auditory canal and the skull base (2). Intracranial complications of otologic surgery are rarely in the form of seizures, but in our case of an 18-year-old male, non-convulsive status epilepticus (NCSE) was seen following the operation for temporal lobe herniation due to iatrogenic bony

Date received/Dergiye geldiği tarih: 23.06.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 04.05.2016

* Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Istanbul TURKEY

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: mehmetcelik@istanbul.edu.tr)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

defect. This is the first case of NCSE that occurs as a consequence of mastoidectomy in literature.

CASE REPORT

An 18-year-old male patient was admitted to our clinic with ear discharges since his childhood. He had an ear operation on his right side three years ago. One year later following the operation, a second surgery had been performed for the recurrent chronic otitis media in the same clinic. Although, second operation had been performed, ear discharge had not stopped. Afterwards, he was referred to our tertiary clinic because of persistent symptoms. His physical examination revealed that central perforation was on the left ear drum and subtotal perforation with attic retraction was on the right side. The right middle ear mucosa was hypertrophic. Pure tone audiogram revealed a 45dB mixed type hearing loss on both sides. Soft tissue density in middle ear cavity was observed bilaterally in his temporal bone high resolution computed tomography (CT). In assessment of CT scans, there was a 7-8 mm bone defect at the tegmen tympani region as well as a temporal lobe herniation to the mastoid cavity on the right side (Figure 1 a,b). Otorrhea was not detected in beta-2 transferrin assay. Under general anesthesia, operation was started with retroauricular "C" shape incision via previous operation scar. Following retroauricular flap elevation; in mastoid cavity, the herniation of temporal lobe (size of herniation was ~1cm) and granulation tissue were exposed. After the excision of the pathologic tissue, herniated portion of the temporal lobe was pushed slightly up to tegmen and the defect of the tegmen bone was repaired with tragal cartilage and temporalis fascia graft. In addition, canal wall down mastoidectomy was performed for the retraction pocket and the epithelium in the attic area.

There was no complication in the intraoperative period. At the 20th hour following the surgery, he felt nausea, vomited and returned to bed after washing his face and hands. He had no memory of what followed. His vital signs including body temperature were normal. After a period of unconsciousness, he had a generalized tonic clonic seizure for approximately 5 minutes. Although the convulsion stopped, unconsciousness persisted. He recovered his consciousness in 6 hours, 4 of which he could not remember at all while he could vaguely remember the last 2 hours. He was diagnosed as "non-convulsive status epilepticus". The mental status of the patient did not improve with 5 mg intravenous diazepam, and then the patient was given 1000 mg diphenylhydantoin (PHT) intravenously. After PHT, he regained consciousness and his neurological examination was normal and no otorrhea was seen. Cranial CT was performed as soon as possible and there was no pathology requiring emergent intervention (Figure 2). Intensive care was not necessary since his symptoms disappeared with antiepileptic medication. It was decided to follow the patient with carbamazepine. On the third day after the seizure, as soon as routine EEG unit was available, his EEG was taken, which showed a slight disorganisation during hyperventilation in the right temporal lobe region. On the 5th day, magnetic resonance imaging (MRI) revealed a bleeding focus in the right temporal region but it was not considered an emergency situation by our neurosurgeon. EEG examination which was performed in the second week showed mild disorganisation of the right temporal region similar to the first examination. The patient was discharged in the 2nd week after the surgery without any additional problems. EEG examination was normal in the 6th month after the seizure. There was no additional problem in the first follow up year.

Figure a.

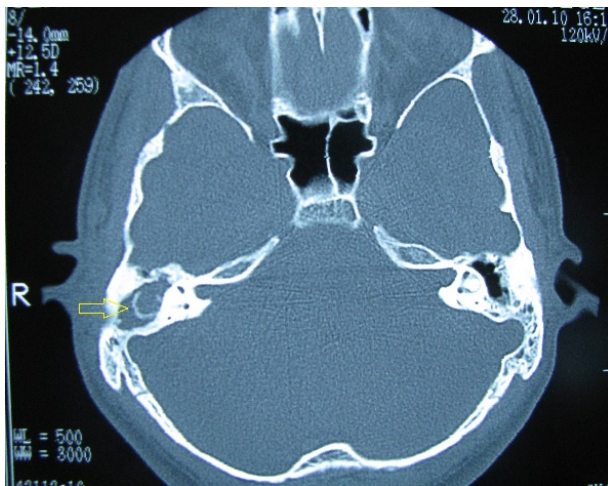


Figure b.

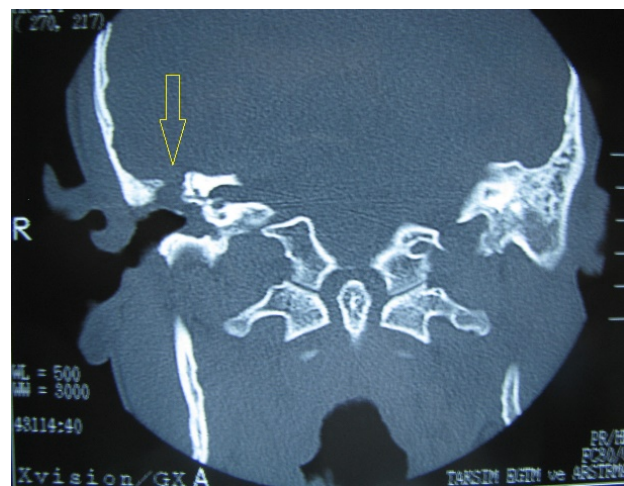


Figure 1. (a): Preoperative axial plan CT shows a soft tissue in the mastoid cavity (arrow). (b): Coronal plane CT shows the tegmen defect (arrows)

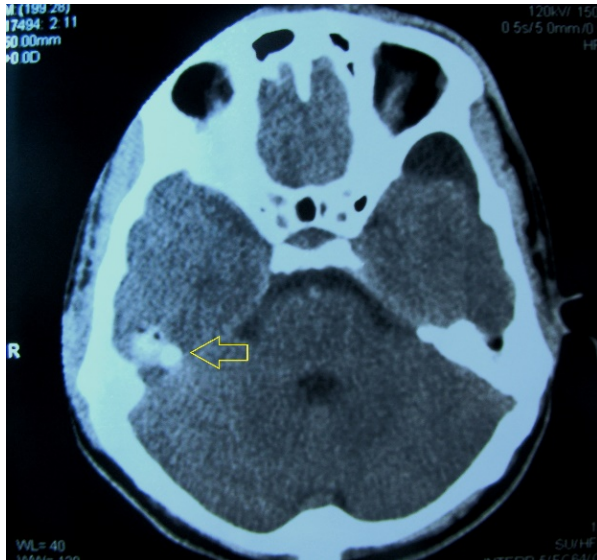


Figure 2. Postoperative cranial CT shows bleeding focus in the temporal lobe (arrow).

DISCUSSION

In temporal lobe herniation, 86% of the patients with brain herniation are reported to have chronic otitis media with or without cholesteatoma, and 77% of them underwent one or more mastoid surgery (1). The bony defect, which results from either surgery or infection, is the most important factor for brain herniation. Some authors believed that bony defects are not the only reason for brain herniation, but a dural defect is also needed (3,4). There are many theories for the pathogenesis of dural injury: local ischemia due to compression of large cholesteatoma, dural destruction by enzymatic proteins secreted by cholesteatoma, inflammatory damage by granulation tissue and the iatrogenic injury (1,3,5,6).

Temporal lobe herniation may cause intracranial complications such as seizures and infections like meningitis or brain abscess. Therefore, to prevent these complications, patients with herniation should be treated surgically as soon as possible. Surgical treatment can be performed with transmastoid approach, middle cranial fossa approach or a combination of these (1,3,7). Small defects can be repaired with transmastoid approach, while the middle cranial fossa approach is recommended for larger defects. In their series of 38 patients, Jackson et al. reported that middle cranial fossa approach was used in 4 of the patients, transmastoid approach in 15 patients and combined approach in 19. In 10 of the patients, postoperative complications such as sensorineural hearing loss in 4 patients, epileptic seizures in 3, cerebrospinal fluid leak in 2, stroke in 2, sepsis in 1 and proplast extrusion in 1 were observed (1). However there is no detail about the type and the duration of seizures. It is not stated whether otorrhea occurred with sepsis in the same patients who had seizures. Mosnier et al. reported no postoperative complications in 15 patients who were treated with the combined approach (5). In the 12-patient series of Wooten et al, 7 of them were operated with transmastoid and 5 with combined approach. Cerebrospinal fluid leak was found after the surgery in 2 patients (7).

The etiology of NCSE in our patient was probably the hemorrhage in temporal lobe. He did not have either otorrhea or fever. Receiving general anesthesia (atracurium besylate, fentanyl citrate, sevoflurane, propofol) and using prophylactic antibiotics before the operation (ceftriaxone) are ruled out as factors leading to NCSE. Postoperative hemorrhage in temporal lobe is shown as a mild injury and no other cause but mild hemorrhage in the temporal lobe was determined to be the only reason of NCSE in our patient. Since MR is more sensitive than CT, CT taken after the operation did not show the minor hemorrhage.

Our case highlights the importance of considering NCSE for the differential diagnosis of any patient with altered mental status. Only NCSE without any motor components is frequently misdiagnosed or diagnosed belatedly. NCSE may occur in patients with diverse clinical diagnoses such as hypoxic-anoxic encephalopathy, cancer, autoimmune disorders, drug toxicity, pregnancy, infections, alcohol intoxication/withdrawal, central nervous system lesions, electroconvulsive therapy, chromosomal alterations, peritoneal dialysis, cerebral hamartomas, following general anesthesia or head trauma. Due to the heterogeneity of its clinical symptomatology, NCSE is often missed and generally underdiagnosed (8). After an emergent treatment of NCSE, the etiology should be investigated to eliminate further problems. The presence of probably secondary generalized tonic clonic convulsion made it possible to detect NCSE in our case.

REFERENCES

1. Jackson CG, Pappas DG Jr, Manolidis S, et al. Brain herniation into the middle ear and mastoid: concepts in diagnosis and surgical management. *Am J Otol* 1997;18:198–206.
2. Migiroy L, Eyal A, Kronenberg J: Intracranial Complications following Mastoidectomy. *Pediatric Neurosurgery* 2004;40:226-9
3. Sanna M, Fois P, Russo A, Falcioni M. Management of meningoencephalic herniation of the temporal bone: Personal experience and literature review. *Laryngoscope* 2009;119(8):1579-85.
4. Neely JG, Kuhn JR. Diagnosis and treatment of iatrogenic cerebrospinal fluid leak and brain herniation during or following mastoidectomy. *Laryngoscope* 1985;95:1299–300.
5. Mosnier I, Fiky LEL, Shahidi A, Sterkers O. Brain herniation and chronic otitis media: diagnosis and surgical management. *Clin Otolaryngol* 2000;25:385–91.
6. Glasscock ME III, Dickins JR, Jackson CG, et al. Surgical management of brain tissue herniation into the middle ear and mastoid. *Laryngoscope* 1979;89:1743–54
7. Wotten CT, Kaylie DM, Warren FM, Jackson CG. Management of brain herniation and cerebrospinal fluid leak in revision chronic ear surgery. *Laryngoscope* 2005;115:1256–61.
8. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):572-86.

WELLS SENDROMLU HASTADA DAPSONA BAĞLI METHEMOGLOBİNEMİ GELİŞİMİ: OLGU SUNUMU

DAPSONE-INDUCED METHEMOGLOBINEMIA IN A PATIENT WITH WELLS SYNDROME: A CASE REPORT

Orkide KUTLU*, Emek Özgür KOCATÜRK**, Kübra CÜRE**, Cuyan DEMİRKESEN***,
Hasan ERUZUN*, Tufan TÜKEK****

ÖZET

Amaç: Wells sendromu (eozinofilik sellülit), prodromal yanma veya kaşınmayla başlayan eritematöz papül, nodül, büller şeklinde, çeşitli morfolojilerde ve ciddiyette aylar, yıllar boyu persistan veya rekürren erüpsiyonlarla seyreden nadir bir inflamatuvar dermatozdur. Etiyoloji net olmamakla birlikte böcek ısırıkları, hematolojik bozukluklar, maligniteler, enfeksiyonlar ve çeşitli ilaçlarla ilgili bildirimler mevcuttur. Hastalığın klinik aktivitesiyle periferik kanda IL5, kan ve kemik iliğinde eozinofil seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik olarak akut dönemde dermiste ödem ve eozinofillerden zengin infiltrat, subakut dönemde kollagen bantları çevreleyen eozinofillerin degranülasyonu ile "alev figürleri" ve sonrasında alev figürleri etrafında fagositik histiositler ve dev hücreleri görülür; vaskülit bulguları yoktur. Burada akut farenjit sebebi ile antibiyotik kullanımı sonrası vücudunda yaygın ürtikeryal döküntüleri başlayan hastada Wells Sendromu tanısı koyduğumuzu ve dapson tedavisi sonrası methemoglobinemi gelişimini bildirmek istedik.

Olgu: 24 yaşında kadın, amoksisilin klavulanik asit tedavisi sonrası tüm vücutta yaygın ürtikeryal lezyonlar ile polikliniğimize başvurdu. Lezyonlar anüler görünümde, eritemli, merkezi soluk, endüre plaklar şeklinde olup oral metilprednizolon/setirizin/topikal mometazon tedavisiyle düzeldikten sonra nüks gelişmiş; 6 hafta süre ile kullanılan hidroksiklorokine direnç sebebi ile dapson başlanmıştı. 2x100 mg dapson tedavisinin 5. gününde şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, hâlsizlik, huzursuzluk sonrası methemoglobin: % 5.10 saptanan hastada dapsona bağlı methemoglobinemi düşünüldü ve olgu destek tedavi ile takip edildi.

Sonuç: Wells sendromunda tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur; antihistaminikler, hidroksiklorokin, griseofulvin, dapson ve gereğinde immunsupresanlar (siklosporin, azotioprin, takrolimus) kullanılabilir. Dapson kullanan hastalar methemoglobinemi açısından yakından takip edilmeli ve gereğinde etkili bir şekilde tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Eozinofilik sellülit; dapson; methemoglobinemi.

ABSTRACT

Wells syndrome (eosinophilic cellulitis), is a rare inflammatory dermatosis characterized by persistent/recurrent erythematous papules, nodules, blisters with various morphology and severity. Etiology is not clear, although insect bites, hematological disorders, malignancies, infections and various drugs have been reported. It has been shown that clinical disease activity is correlated with IL5 level/eosinophils in peripheral blood and bone marrow. Histopathological examination shows edema and eosinophil-rich infiltrate of dermis in acute period, "flame figures" via degranulation of eosinophils surrounding collagen bands in subacute period, phagocytic histiocytes and giant cells around the flame figures in remission period; vasculitis is not present. Herein we report a case with widespread urticarial eruptions after antibiotic use for acute pharyngitis diagnosed as Wells Syndrome and developed methemoglobinemia after dapson treatment.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 28.03.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 12.04.2016

* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü,

** Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü,

*** Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

**** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: orkidekutlu@windowslive.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

Case: A 24 year old woman, was admitted to our outpatient clinic with common urticarial lesions after treatment with amoxicillin clavulanic acid. Lesions were annular, erythematous, indurated plaques with changing diameters.. A relapse was occurred after oral methylprednisolone/cetirizine/topical mometasone treatment. After treatment resistance with hydroxychloroquine for 6 weeks, dapson was started. On the 5th day of 2x100 mg dapson treatment severe headache, dizziness, palpitations, fatigue, was considered methemoglobinemia: Dapsone induced methemoglobinemia was shown with 5.10 % methemoglobin level and followed up with supportive treatment.

Conclusion: The basis for the treatment of Wells syndrome is corticosteroids; while antihistamines, hidroksikloroquin, griseofulvin, dapson and immunosuppressants (cyclosporine, azathioprine, tacrolimus) can be used. Patients using dapson should be monitored closely for methemoglobinemia and treated effectively as needed.

Keywords: eosinophilic cellulitis; dapson; methemoglobinemia.

GİRİŞ

Wells sendromu ilk olarak 1971 yılında “eozinofili ile seyreden rekürren granüloematöz dermatit” olarak tanımlanmış, 1979 da “eozinofilik sellülit” olarak tekrar isimlendirilmiş nadir bir inflamatuvar dermatozdur (1). Etiyoloji net olmamakla birlikte böcek ısırıkları, hematolojik bozukluklar (miyeloproliferatif bozukluklar, lösemiler, lenfomalar), enfeksiyonlar (varisella, kabakulak, HSV 2, fungal enfeksiyonlar, onkoserkozis, giardiyazis, toksokariyazis, askariyazis), çeşitli ilaçlar (antibiyotik, antikolinerjik, anestetik, NSAII, tiroid ilaçları, kemoterapötikler, tiomersal içeren aşular, tiyazid diüretikler, anti TNF) ve maligniteler ile ilgili bildirimler mevcuttur. Bilinen ırk ya da cins ayrımı yoktur (2). Klinik görünüm ürtikeryal veya infiltratif eritematöz papül, nodül, büller şeklinde, çeşitli morfolojilerde ve ciddiyyette aylar, yıllar boyu devam eden persistan veya rekürren lezyonlar şeklindedir. Prodromal yanma veya kaşınmayla başlayan, 2-3 gün içinde hızlıca plaklara dönüşen annüler veya semisirküler görünümde lezyonlar , santralde temizlenme gösterir ve 2-8 haftada skar bırakmadan, hafif hiperpigmentasyon ile tamamen iyileşebilir. Hastalardaki akut sellülit andıran eritematöz plaklar, vücudun herhangi bir yerinde görülebilir ancak yüzde yerleşimleri nadirdir. Ateş, kırgınlık ve artralji gibi sistemik semptomlar nadiren görülür (3).

Eozinofilik sellülitli vakaların yaklaşık %50'sinde kanda eozinofili bildirilmiştir. Hastalığın klinik aktivitesiyle periferik kanda ve cilt lezyonlarında IL-5 ve eozinofil katyonik protein seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Patogeneizde IL-5 seviyesindeki artışın kemik iliğindeki eozinofilleri uyarak eozinofillerden LTC4, LTD4 ve LTB4; mast hücrelerinden inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle ederek rol oynadığı düşünülmektedir. Cilt lezyonlarına aktive eozinofillerden salgılanan ve bakteri-helmentler için toksik bir ribonükleaz olan eozinofil katyonik protein de yol açıyor olabilir (4,5).

Dapson (4,4'-diaminodifenil sülfon), folat sentezini inhibe eden sülfon grubu bir antibiyotik olup potent antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. Lepra, malarya, pneumocystis jirovecii pnömonisi, şiddetli aftöz ülserler, pyoderma gangrenosum, dermatitis herpetiformis, gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Dapson, eritrosit içerisindeki hemoglobin redüktaz enziminin inhibisyonuyla

methemoglobinemi oluşturabilir. Methemoglobinemi, hemoglobin molekülündeki demirin Fe⁺² den, Fe⁺³'e oksidasyonu sonucu oluşan, siyanozla karakterize ciddi bir durum olup dapsona bağlı nadir görülen bir yan etkidir. Ferrik hem molekülü, hemoglobin konfigürasyonunda değişikliğe yol açarak O₂ taşıma kapasitesini azaltır ve doku düzeyinde hipoksemiye sebep olur (6,7). Bu yazımızda yaygın kullanılan bir antibiyotik olan amoksisilin klavulanik aside bağlı olduğunu düşündüğümüz Wells sendromunu ve tedavisinde yer alan dapsona bağlı methemoglobinemi tablosunu ilaç yan etkilerinin önemine dikkat çekmek ve nadir gözlenmeleri sebepleri ile sunmaya değer bulduk.

OLGU SUNUMU

24 yaşında kadın hasta, gövde ve ekstremitelerinde 5 haftadır devam eden döküntüler nedeniyle iç hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Cilt lezyonları çıkmadan 1 hafta kadar önce boğaz ağrısı, halsizlik, ateş şikâyetleri ile başvurduğu kulak-burun-boğaz hekimi tarafından amoksisilin klavulanik asit tedavisi verilen hastanın tüm vücudunda yaygın ürtikeryal lezyonlar belirmişti. 1 hafta süre ile oral metilprednizolon, setirizin ve topikal mometazon furoat kombinasyon tedavisiyle düzelen lezyonlar tedavi bitiminde tekrar çıkmış; rekürren cilt

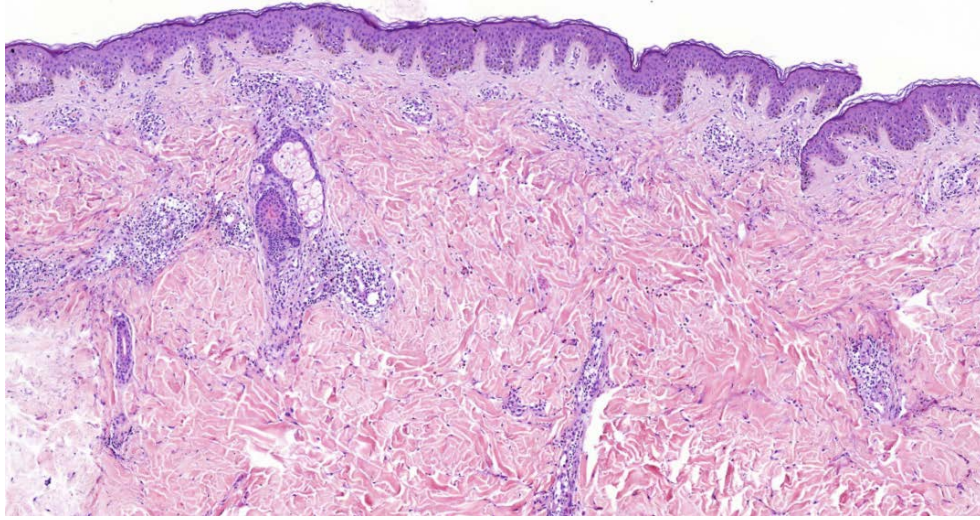


Resim 1: Olgunun sırt bölgesindeki çevresi eritemli, merkezi soluk, endüre, çapları 1 mm-3 cm arasında değişen lezyonlar.

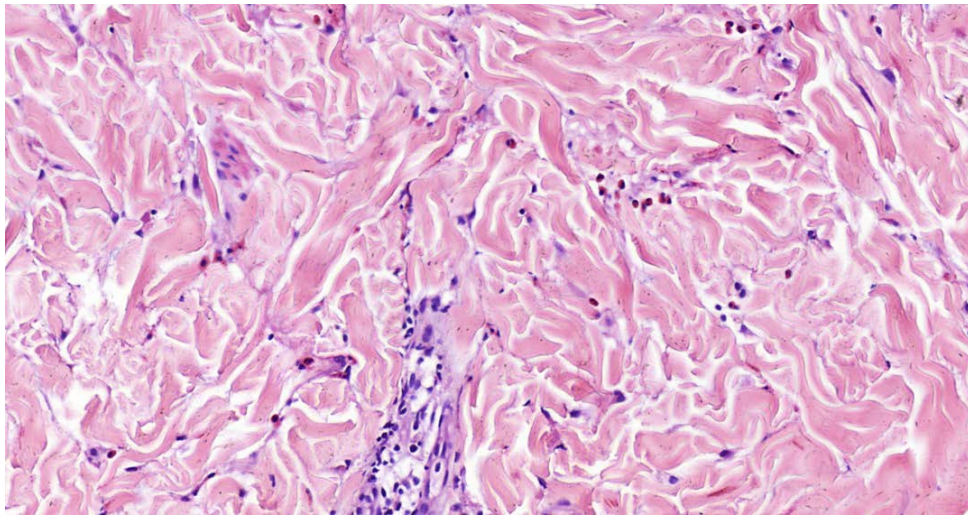
Wells sendromu /dapson/methemoglobinemi

lezyonları sebebi ile hidroklorokin sülfat ve tekrar metil prednizolon, levosetirizin tedavisi başlanmıştı. Öz geçmişinde 5 yıl önce tibia proksimalinde dev hücreli kemik tümörü nedeniyle operasyon, soy geçmişinde FMF mevcuttu. Fizik muayenede gövde ön-arka yüzde belirgin anüler görünümde, eritemli, merkezi soluk, endüre, çapları 1 mm-3 cm arasında değişen plak lezyonları saptandı (Resim 1). Diğer fizik muayene bulguları doğaldı. HGB: 13.5g/dL(11.5-15.5), HCT: %39.3(%35.5-48) bulundu. Sedimantasyon, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, TSH, Total IgE, RF, ANA, Anti ds-DNA, C3, C4, düzeyleri normaldi. Lezyonlardan alınan biopsi sonrası histopatolojik incelemede; epidermiste düzenli yapı, dermiste damarlar etrafında lenfosit, histiyosit ve eozinofil içeren infiltrasyon ve interstisyel alanlarda bazıları degranüle eozinofiller gözlemlendi (Resim 2,3). Direkt immunfloresan incelemede birikim görülmedi. Klinik ve histopatolojik

bulgular bir arada değerlendirildiğinde eozinofilik sellülit tanısı konulan hastada 6 haftalık süre sonrasında hidroklorokine yanıt alınamaması üzerine dapson tedavisine geçildi. G6PD enzim düzeyi normal saptanan hasta 2x100 mg dapson tedavisinin 5. gününde şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, hâlsizlik, huzursuzluk nedeniyle acil polikliniğimize başvurdu. Kan basıncı: 160/90 mm/Hg. Nabız: 105/dk, ritmik bulundu. HGB: 9.4g/dL, HCT: %30.2, LDH: 476 U/L(125-220), Total bilirubin: 3.1 mg/dL(<=1.2), indirekt bilirubin: 2.36 mg/dL(0-0.5), methemoglobin: % 5.10(0-1.50) saptandı. Direkt-indirect Coombs testleri negatifti. Dapsona bağlı methemoglobinemi düşünülen hasta dapson kesilerek destek tedavi ile takip edildi. Cilt lezyonları sebebiyle hasta tekrar oral steroid-levosetirizin kombinasyonu ile tedavi edildi.



Resim 2: Dermiste perivasküler ağırlıklı infiltrasyon (HEX40)



Resim 3: Perivasküler ve interstisyel alanlarda eozinofiller (HEX200)

TARTIŞMA

Wells sendromundan şüphelenilen hastalarda tanı için tam kan sayımı, rutin biokimyasal incelemeler, gaita

incelemeleri (barsak parazitinden şüphelenildiğinde) ve cilt bulgularından biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik olarak bulgular 3 farklı evrede değerlendirilebilir: Akut

dönemde süperfisyal ve orta dermiste ödem ve eozinofillerden zengin yoğun inflamasyon görülür, sonrasında papiller dermal ödem subepidermal blisterler oluşturacak şekilde ayrılmaya sebep olabilir. Subakut dönemde dermişte eozinofillerin degranülasyonu sonucu kollagen bantları çevreleyen eozinofil granül proteinlerinin oluşturduğu “alev figürleri” ve etrafında fagositik histiyositler görülür. Regresyon fazında eozinofiller belirgin olarak azalır, kollagen depositlerin etrafında histiyositler ve dev hücreleri ile oluşan mikrogranülomalar gözlenir. Hiçbir evrede vaskülit bulguları yoktur (3, 8).

Klinik olarak ayırıcı tanıda; ürtikeryal vaskülit ve eritem anüler santrifüj akla getirilmelidir. Ürtikeriyal vaskülitte histopatolojik olarak vaskülit gözlenir, alev figürleri yoktur. Eritem anüler santrifüjde ise lezyonların iç kontürleri ince skuamli görülür, histopatolojik olarak yine alev figürleri görülmez. Alev figürleri eozinofilik sellülit için karakteristiktir fakat patognomonik değildir (3). Ayırıcı tanıda histolojik olarak alev figürleri görülebilen ekzema, prurigo, mantar enfeksiyonu, herpes gestasyonu, kutanöz mastositom, skabies ve büllöz pemfigoid gibi durumlar da düşünülmelidir. Wells sendromunun hipereozinofilik sendromdan (HES) ayrılması önemlidir çünkü HES, ürtikeryal ve eritematöz papülönodüler deri lezyonları görülen ancak tedavisiz bırakıldığında fatal olabilen sistemik bir hastalıktır. Ayrıca Churg-Strauss sendromundan ayrılması gerekir ki bu durum periferik kan eozinofili ile seyreden, %40-70’inde palpabl purpura ve nodüller şeklinde deri lezyonları ve astım görülen, bül görülmeyen bir vaskülit (9). Olgumuzda prodromal kaşınmayla başlayıp, ürtikeryal plaklara dönüşen annüler lezyonların histopatolojik incelemesinde alev figürleri görülmedi ancak dermisteki yoğun eozinofilik infiltrasyon ve degranüle eozinofiller, rekürren klinik ile birlikte bizi Wells sendromu tanısına yönlendirdi.

Eozinofilik sellülitte tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur; antihistaminikler, hidrosiklorokin, griseofulvin, dapson ve gereğinde immunsupresanlar (siklosporin, azatioprine, takrolimus) kullanılabilir. Wells sendromunda prednisolon 10-60 mg/gün ile etkili bir şekilde kontrol sağlanabilir, bazen spontan iyileşme de görülebilir ancak altta yatan hastalığı olanlarda klinik tablo ancak bu hastalıkların tedavisi ile tamamen düzelebilir (8). Hastamız ilk atak esnasında 3 gün 60mg, 3 gün 40mg ve 1 gün 20 mg metilprednizolon, topikal mometazon furoat ve oral setirizin kombinasyonuna hızlı yanıt vermiş ancak tedavinin kesilmesi ile rekürrens görülmüş, sonrasında hidrosiklorokine direnç sebebi ile dapson başlanmıştır.

Dapson tedavisi ile ilişkili hemolitik anemi, methemoglobinemi, agranülozitoz, deri döküntüsü, ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema nodozum, duyudurum değişiklikleri, periferik nevrit, baş ağrısı gibi çeşitli yan etkiler görülebilir. Methemoglobinemi sıklıkla yüksek doz (200 mg üzeri) dapson kullanımı ile görülmekte olup, tanıda klinik şüphe ve ilaç kullanım öyküsü önemlidir. Tanıyı kesinleştirmek için methemoglobin düzeyi bakılmalıdır. Direkt bakıda kanın rengi çikolata/kahve renktedir ve normal PO₂ düzeyi olan

hastada siyanoz görülür. Klinik semptomlar methemoglobin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Methemoglobin konsantrasyonu %1.5 g/dl üzerinde siyanoz, %3-4 arası anksiyete ve taşikardi, %4.5 üzerine çıktığında halsizlik, başdönmesi ve konfüzyon, %7.5’u aşan durumlarda nöbetler, koma, aritmiler ve ölüm görülebilir. Ancak bazen semptomlar methemoglobin konsantrasyonu ile uyumsuz olabilir. Bizim olgumuzda methemoglobin düzeyi %5.10 olup halsizlik, başdönmesi şikayetleri ile acil polikliniğimize başvuran hastada anksiyete, taşikardi bulguları saptanmıştır.

Dapson kullanımına bağlı akut methemoglobinemide yapılması gereken ilk olarak sorumlu olan ajanı kesmektir. İlave olarak hayatı tehdit edici O₂ azlığına yol açacak methemoglobin düzeylerini engellemek amacı ile metilen blue (MB) 1-2 mg/kg, intravenöz verilerek NADPH aracılı bir mekanizma ile methemoglobin redüksiyonu sağlanır. NADPH oluşumunu artırmak için dektroz birlikte uygulaması da faydalıdır. MB kontraendike olan hastalarda askorbik asit kullanılabilir ve aktif kömür verilerek dapsonun enterohepatik sirkülasyondan uzaklaştırılması sağlanabilir. Hayatı tehdit edici çok durumlarında exchange transfüzyon yapılmalıdır (10). Methemoglobin düzeyinde tehlikeli düzeyde yükseklik saptanmayan hastamız dapson tedavisi kesilerek takip ve tedavi edildi.

Sonuç olarak sunduğumuz olguda olduğu gibi ilaç yan etkileri bazen çok önemli komplikasyonlara yol açabilirler. Bizim olgumuzda da antibiyotik tedavisine bağlı olduğunu düşündüğümüz Wells sendromu sunulmuştur. Wells sendromu, hekimi de hastayı da yoran, bazen zor tedavi edilen bir sendromdur. Olgumuzda Wells sendromunun tedavisinde kullandığımız dapsona bağlı methemoglobinemi gelişti. Methemoglobinemi nadir görülen, zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde ölüme sebep olabilen bir klinik tablodur. Bu nedenle dapson kullanan hastalar bu nadir yan etki açısından yakından takip edilmeli ve gereğinde etkili bir şekilde tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. Br J Dermatol 1979;100:101-9.
2. Seçkin D, Demirhan B. Drugs and Wells’ syndrome: a possible causal relationship? Int J Dermatol 2001;40(2):138-140.
3. Albayrak H, Yanık ME, Güvenç SC, Küçükçakır O, Yıldırım M. Eozinofilik Sellülit (Wells Sendromu): Olgu Sunumu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;11(3):42-4.
4. Ghislain PD, Van Eeckhout P. Eosinophilic cellulitis of papulonodular presentation. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2005;19:226-7.
5. Espa A, Sanz ML, Sola J, Gil P. Wells’ syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. Br J Dermatol 1999;140:127-30.
6. Katırcı Y, Başpınar İ, Karamercan MA, Coşkun F. Yüksek doz dapson alımına bağlı

- methemoglobinemi olgusu.Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014;16(3): 40-1.
7. Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia: Case of the blue lady. Can Fam Physician 2013;59:958-61.
 8. Moossavi M, Mehregan DR. Wells' syndrome: a clinical and histopathologic review of seven cases. Mehregan supplement report 2003;42:62-7.
 9. Weiss G, Shemer A, Confino Y, Kaplan B, Trau H. Wells' syndrome: report of a case and review of literature. Int J Dermatol 2001;40:133-52.
 10. Brar R, Eshaghian S, Eshaghian S, B P Miles. Acute Dapsone-Induced Methemoglobinemia in a 24-Year-Old Woman with Ulcerative Colitis. Hospital Physician 200;54-8.

HATA BİLDİRİMİ: ÇOCUKLARDA ATEŞLİ DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLAR

ERRATUM TO : *EVALUATING RASH IN FEBRILE CHILDREN*

Muhammet Ali VARKAL*, **İsmail YILDIZ***, **Emin ÜNÜVAR***

Erratum to: DOI: <http://dx.doi.org/10.18017/iuitfd.d.13056441.2015.78%2F1.23-32>

Hata: Cilt 78, Sayı 1 (2015)'te yayımlanmış olan 'Çocuklarda Ateşli Döküntülü Hastalıklar' başlıklı makalede sayfa 29'da , "Tedavisinde penisilinler ilk seçenektir. Tek doz benzatin penisilin <27 kg 300.000 IU, >27 kg 600.000 IU, kas içine (İM) uygulanır."

Doğru ifade şu şekildedir: 'Tek doz benzatin penisilin <27 kg 600.000 IU, >27 kg 1.200.000 IU, kas içine (İM) uygulanır.' şeklinde düzeltilmesi istenmiştir.