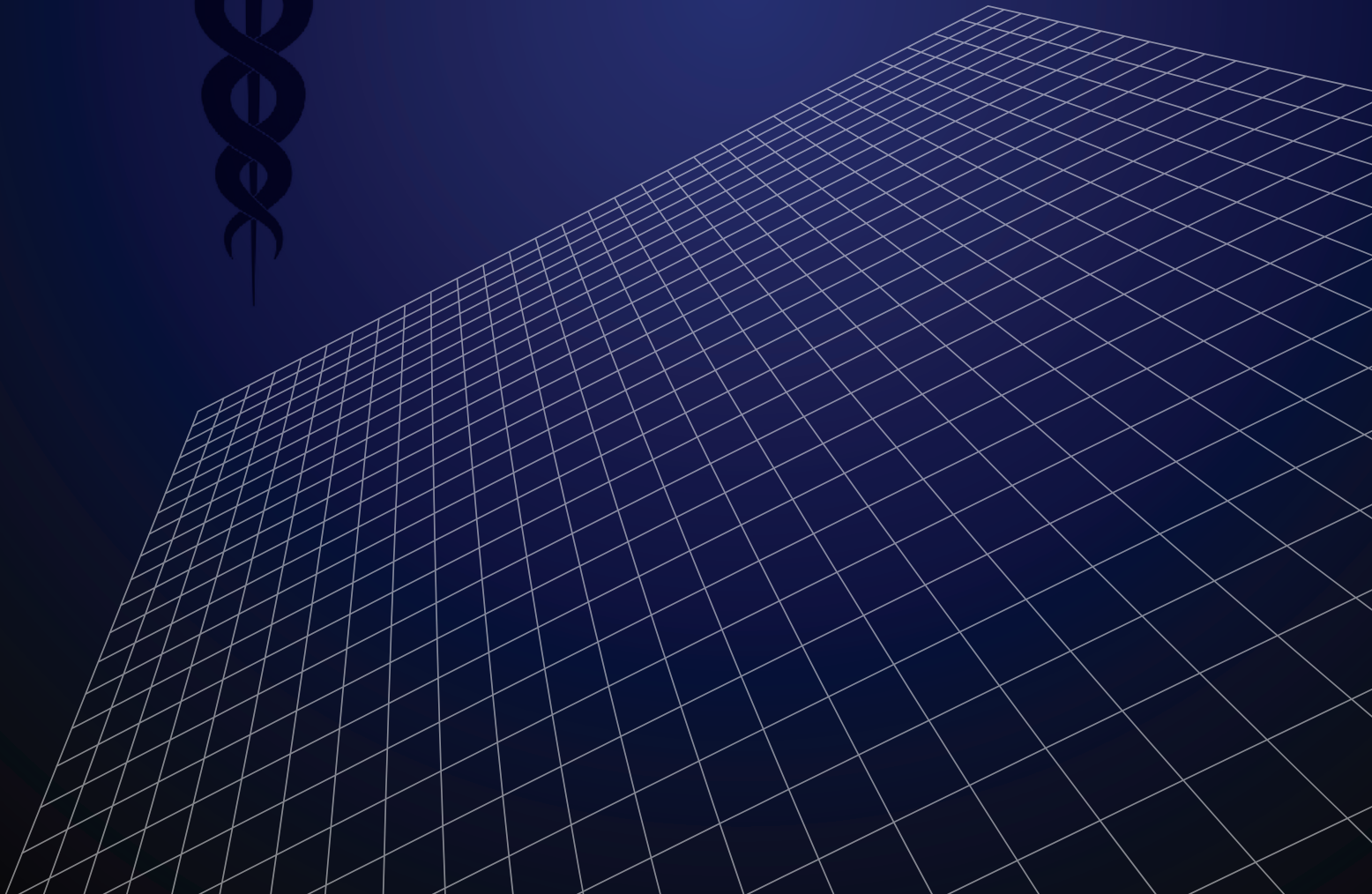


# Turkish Journal of Clinics and Laboratory



*Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi*

Aralık 2017, Cilt:8 Sayı:4





# TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

## Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

### Editors in Chief / Baş Editörler

Aydın ÇİFCİ

E-mail: dr.aydin.71@hotmail.com

Berkant ÖZPOLAT

E-mail: berkantozpolat@yahoo.com

### Honorary Editor / Onursal Editör

Sadi KAYA

### Editors / Editörler

Şenay ARIKAN DURMAZ

Nuray BAYAR MULUK

Ayşe ÇARLIOĞLU

Mustafa Şevket DEMİRÖZ

Selim YALÇIN

Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT

Ayça TÖREL ERGÜR

### English Language Consultants / İngilizce Dil Danışmanları

Derya Beyza SAYIN KOCAKAP

### Biostatistical Consultants / Biyoistatistik Danışmanları

Serap YÖRÜBULUT

### Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

### Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

### General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

### Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi  
DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.  
dntortadoguyayincilik.com  
Baskı: Atalay Matbaacılık İskitler/Ankara

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY  
Aralık 2017, Cilt: 8, Sayı: 4 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/tjcl/>

## Bilimin gücüyle daha büyük hedeflere

Doç. Dr. Aydın Çifci

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Kırıkkale, TÜRKİYE

2017 yılının bu son sayısında Turkish Journal of Clinics and Laboratory'nin konumu ve hedefleri konusunda sizleri bilgilendirmek istiyorum.

Dergimiz ulusal indekslerden Türkiye Atıf Dizini, Türk MedLine, TÜBİTAK ULAKBİM-TR dizinine giren ve yine uluslararası alan indeksleri olan Index Copernicus, DOAJ, DRJI, CiteFactor, International Scientific Indexing, Infobase Index'de indekslenmektedir ve Dergimizin Journal Quality Factor'ü (QF) 1,2 olarak bildirilmiştir.

2017 yılında Dergimizde Acil Tıp [1,2], Anesteziyoloji ve Reanimasyon [3], Çocuk Cerrahisi [4], Diş Hekimliği [5,6], Göğüs Cerrahisi [7], Göğüs Hastalıkları [8], Halk Sağlığı [9], Kalp ve Damar Cerrahisi [10], Kardiyoloji [11-13], Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji [14,15], Patoloji [16], Pediatri [17], Psikiyatri [18] ve Sağlık Bilimleri [19-21] anabilim dallarından orijinal makalelerin yayımlandığını görmekteyiz.

Bilim için hep birlikte ve hep ileriye diyerek 2010 yılında DNT Ortadoğu yayıncılık bünyesinde yayın hayatına başlayan Turkish Journal of Clinics and Laboratory, her geçen yıl daha da artan kalitesi ile bilim dünyasına değerli katkılar sunmakta ve bu alanda ülkemizin gurur kaynaklarından biri olma yolunda hızla ilerlemektedir. Tüm bu süreç boyunca bu başarılarla ulaşılmada, DNT Ortadoğu yayıncılık imtiyaz sahibi Dr. Eyüp Özeren başta olmak üzere, ulusal ve uluslararası editörlerimize, çalışmalarını dergimize gönderen tüm yazarlarımıza, katkıları ile bilimsel kalitemizi artıran tüm hakemlerimize, dergimizin her kademesinde büyük emeği olan tüm çalışanlarımıza teşekkürlerimizi sunuyoruz.

ESCI ile PubMed gibi önemli indekslere girmeyi hedeflediğimiz 2018 yılının hepimize mutluluk sağlık ve tüm dünyaya barış getirmesini diliyorum.

## Kaynaklar

1. Tatlı Ö, Karaca Y, Durmuş İ, et al. Comparing the value of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and ischemia modified albumin in the patients with chest pain. Turk J Clin Lab 2017;8:113-23.
2. Özen M, Ramadan H, Vural S, Coşkun F. The evaluation of general knowledge of emergency care providers about child abuse and neglect. Turk J Clin Lab 2017;8:16-22.
3. Aydın G, Gençay I, Çolak S, Günel N, Özpolat B. Toraks cerrahisinde ultrason eşliğinde yapılan preemtif torakal paravertebral bloğun etkinliği. Turk J Clin Lab 2017;8:160-7.
4. Ertürk A, Karaman İ, Karaman A, et al. Laparotomi yapılan hastalarda brid ileus risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2017;8:191-7.
5. Bağlar S, Ayan S, Yapıcı H, Arıkan V. The relationship between physical performance and oral and dental health in child athletes. Turk J Clin Lab 2017;8:11-5.
6. Baran İ, Nalçacı R. A study of the incidence of overeruption, rotation, tipping in unopposed molars and temporomandibular disorders. Turk J Clin Lab 2017;8:175-83.
7. Özpolat B, Yazkan R, Günel N, Dural K. A comparative analysis of giant and smaller hydatid cysts of lung treated surgically. Turk J Clin Lab 2017;8:184-90.

8. Ogan N, Bađlan Uzunget S, Ekici B, Savcı Ü, Yılmaz N. The relationship between acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and neutrophile -to- lymphocyte ratio, serum uric acid and gamma-glutamyl transferase levels. Turk J Clin Lab 2017;8:105-12.
9. Bülbül SF, Aşık G, Bayar Muluk N. Use of natural herbal products in Kırıkkale, Turkey. Turk J Clin Lab 2017;8:1-5.
10. Budak AB, Korkmaz K, Gedik HS, et al. Effect of montelukast on hepatic and renal ischemia/reperfusion injury Turk J Clin Lab 2017;8:43-51.
11. Sarıçam E, Sağlam Y, Beton O, Kaya B. Hybrid strategy in iliac artery disease and infrainguinal arterial occlusive disease. Turk J Clin Lab 2017;8:52-6.
12. Zehir R, Sarak T, Zehir S. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in acute myocardial infarction. Turk Clin Lab 2017;8:91-6.
13. Zehir R, Sarak T, Barutçu S, Şimşek V, Karadeniz M, Kandemir H. Monocyte count to high-density lipoprotein ratio predicts occlusion of the infarct-related artery in STEMI. Turk Clin Lab 2017;8:97-104.
14. Tanrıverdi Çaycı Y, Hacıeminoğlu K, Birinci A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki iki yıllık değişim (2014-2015). Turk J Clin Lab 2017;8:65-9.
15. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen Candidaların tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. Turk J Clin Lab 2017;8:85-90.
16. Zengin M, Dursun N, Paşaoğlu HE, Koç O. Pankreatik duktal adenokarsinomlar ve ampüller bölge adenokarsinomlarında HSF-1 ve P53 ekspresyonlarının prognostik faktörlerle ilişkisi. Turk J Clin Lab 2017;8:168-74.
17. Atik F, Şanlı C, Törel Ergür A, Alpcan A. Impact of childhood obesity on cardiac structure and functions. Turk J Clin Lab 2017;8:6-10.
18. 21. Koçak OM, Kırkıcı B, Dağlı M, Kafadar T, Yılmaz Özpolat AG. Can compulsions be associated with problems in forming an internal model of the completed state of an action? Turk Clin Lab 2017;8:35-42.
19. Özveren H, Gülnar E, Özden D. Hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Turk J Clin Lab 2017;8:57-64
20. Aydın Ö, Göl G, Gönen Dede F, Akın D. Investigation of blood collection errors in the preanalytical process. Turk Clin Lab 2017;8:146-51.
21. Ökten S, Çakmak O, Tekin Ş. 6,8-Disübstitüe kinolin analoglarının anti kanser ajanlar olarak yapı aktivite (SAR) çalışması. Turk J Clin Lab 2017;8:152-9.



## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Emre VURAL, (USA)

Hakan KAYA, (USA)

Tomasz HIRNLE, (Poland)

Youry OSTROVSKY, (Belarus)

Mine ERAY, (Finland)

Kevin McCUSKER, (USA)

Semih GÜNGÖR, (USA)

Ergin KOÇYILDIRIM, (England)

Umut ALTUNÖZ, (Germany)

## ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇITIRIK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FINDIK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Salih İNAL (Isparta)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Tuncer KILIÇ (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

# INDEX

## İÇİNDEKİLER

### Editorial / Editörden

#### **Investigation of blood collection errors in the preanalytical process.....146**

Preanalitik süreçte kan alma hatalarının incelenmesi

Özlem AYDIN, Gülnihan GÖL, Füsün GÖNEN DEDE, Dilek AKIN

#### **6,8-Disubstitüekinolinanaloglarınınantikanserajanolarak yapıaktivite (SAR) çalışması.....152**

The SAR study of 6,8-disubstituted quinoline derivatives as anti cancer agents

Salih ÖKTEN, Osman ÇAKMAK, Şaban TEKİN

#### **Toraks cerrahisinde ultrasonografi eşliğinde yapılan preemptif torakal paravertebral bloğun etkinliği.....160**

The effect of ultrasonography guided preemptive paravertebral blocking in thoracal surgery

Gülçin AYDIN, Işın Gençay, Selim ÇOLAK, Nesimi GÜNAL, Berkant ÖZPOLAT

#### **Pankreatik duktal adenokarsinomlar ve ampüller bölge adenokarsinomlarında.....168**

##### **HSF-1 ve P53 ekspresyonlarının prognostik faktörlerle ilişkisi**

Relationship of HSF-1 and P53 expressions to prognostic factors in pancreatic ductal adenocarcinomas and ampullary region adenocarcinomas

Mehmet ZENGİN, Nevra DURSUN, Hüsniye Esra PAŞAOĞLU, Oğuz KOÇ

#### **A study of the incidence of overeruption, rotation, tipping in unopposed molars.....175 and temporomandibular disorders**

Kapanışı olmayan dişlerde; uzama, dönme, devrilme sıklığı ve temporomandibular düzensizlikler ile ilgili çalışma

İlgi TOSUN BARAN, Rana NALÇACI

#### **A comparative analysis of giant and smaller hydatid cysts of lung treated surgically.....184**

Cerrahi olarak tedavi edilen dev ve daha küçük boyuttaki akciğer kist hidatiklerinin karşılaştırmalı analizi

Berkant ÖZPOLAT, Rasih YAZKAN, Nesimi GÜNAL, Koray DURAL

#### **Laparotomi yapılan hastalarda brid ileus risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi.....191**

Evaluation of adhesive ileus risk factors and treatment modalities among the patients undergoing laparotomy

Ahmet ERTÜRK, İbrahim KARAMAN, Ayşe KARAMAN, Engin YILMAZ, Çağatay Evrim AFŞARLAR, Derya ERDOĞAN, Yusuf Hakan ÇAVUŞOĞLU, Özlem BALCI, İsmet Faruk ÖZGÜNER

### Review / Derleme

#### **Çocuklarda üriner sistem taş hastalıkları.....198**

Childhood urinary system stone diseases

Serkan TURSUN, Cansu ÇELİK, Banu ÇELİKEL ACAR

### Case Reports / Olgu Sunumları

#### **Eklemler için hiyaluronik asit uygulamasından sonra akut aseptik artrit .....205**

Acute aseptic arthritis after intraarticular hyaluronic acid

Birgül KAÇMAZ, Birhan OKTAŞ, Uğur TİFTİKÇİ, Mahi BALCI, Serdar GÜL, Ayşegül ASLAN

#### **Gecikmiş tanı nedeniyle puerperiumda apandisit: olgu sunumu.....208**

Delayed diagnosis of appendicitis in puerperium: case report

Nevin SAĞSÖZ, Ceyhan TAŞDELEN, Murat BULANIK, Gökhan KARACA

#### **Fiber ile güçlendirilmiş adeziv köprüler: üç olgu sunumu.....211**

Fiber reinforced adhesive bridges: report of three cases

Hamiyet GÜNGÖR, İlgi TOSUN BARAN, H. Gencay KEÇELİ

#### **Kafa kaidesi kırığına bağlı pnömokok menenjitisi sekeli olarak gelişen serebral enfarktüs olgusu.....217**

Cerebral infarctus developed as a sequelae of Pneumococcal meningitis in an operated case with skull base fracture

Tuba İLGAR, Özlem ÖZEL, Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU, Salih CESUR\*, Esra KAYA KILIÇ, Sami KINIKLI, Ali Pekcan DEMİRÖZ

### Instructions /Yazım Kuralları

■ Original Article

## Investigation of blood collection errors in the preanalytical process

### *Preanalitik süreçte kan alma hatalarının incelenmesi*

Özlem AYDIN<sup>1\*</sup>, Gülnihan GÖL<sup>2</sup>, Füsün GÖNEN DEDE<sup>1</sup>, Dilek AKIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Eskisehir Yunus Emre Government Hospital, Department of Quality Management, Eskisehir,

<sup>2</sup>Eskisehir Yunus Emre Government Hospital, Department of Management, Eskisehir,

<sup>3</sup>Eskisehir Yunus Emre Government Hospital, Department of Statistic, Eskisehir, TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** Sample collection errors, in which the human factor plays an active role, depend on the experience and personal characteristics of the blood-drawing person. This study aimed to investigate blood collection errors and to compare the rates of pre-analytical errors in blood samples of outpatients and inpatients in our hospital.

**Material and Methods:** Pre-analytical errors were determined by examining rejected samples from the Laboratory Information System records for a period of 10 months. The samples were separated into working groups and pre-analytical error groups. The daily number of sampling procedures was calculated for each nurse working in the blood collection unit.

**Results:** The total rate of rejected samples was 0.2% in outpatients and 1.23% in inpatients (P = 0.000). Nurses working in the blood collection unit drew about 200 blood samples each per day. Clotted samples and insufficient volume were the most often found causes for rejection of samples.

**Conclusion:** Most preanalytical errors can be reduced by appropriate training of phlebotomists and nurses. Practical blood draw training can be included in the training program of nurses new starting to work in hospital. The reduction of preanalytical errors will contribute to patient safety.

**Keywords:** Blood sample collection, education, experience, nurse, pre-analytical errors

Corresponding Author\*: Özlem AYDIN, Eskisehir Yunus Emre Government Hospital, Department of Quality Management, Eskisehir, TURKEY

e-mail: ozlem.aydn@gmail.com

Phone: 00902222119595-5034

Doi. 10.18663/tjcl.292502

Received 16.02.2017 accepted 24.04.2017

## Öz

**Amaç:** İnsan faktörünün aktif rol oynadığı numune toplama hataları, kan alan kişinin kişisel özellikleri ve deneyimine bağlıdır. Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastalar ile ayaktan hastaların kan örneklerindeki preanalitik hata oranlarının karşılaştırılması ve kan toplama hatalarının incelemesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Preanalitik hatalar, Laboratuvar Bilgi Sistemi'ndeki 10 aylık periyoda ait reddedilen numune kayıtlarının incelenmesiyle belirlendi. Bu numuneler, çalışma gruplarına ve preanalitik hata gruplarına ayrıldı. Kan alma ünitesinde çalışan her bir hemşirenin günlük numune alma sayısı hesaplandı.

**Bulgular:** Reddedilen total numune oranı yatan hastalarda %1,23 ve ayaktan hastalarda %0,2 ( $P = 0.000$ )'ydi. Kan alma ünitesinde çalışan bir hemşirenin günlük aldığı kan numunesi sayısı, yaklaşık olarak 200'dü. Pıhtılı numune ve yetersiz hacim en sık numune ret sebepleri olarak bulundu.

**Sonuçlar:** Preanalitik hataların çoğu, flebotomistlerin ve hemşirelerin uygun şekilde eğitilmeleri ile azaltılabilir. Hastanede çalışmaya yeni başlayan hemşirelerin eğitim programına uygulamalı kan alma eğitimi dahil edilebilir. Preanalitik hataların azalması hasta güvenliğine katkıda bulunacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kan örneği toplama, eğitim, deneyim, hemşire, preanalitik hatalar

## Introduction

Laboratory test results play a key role in health care and have an important influence on clinical decisions [1,2]. Errors that are seen in laboratory testing processes are some of the potential sources of medical errors. Moreover, these errors can potentially affect patient safety, as do other medical errors [2]. Laboratory errors are classified as errors of the preanalytical, analytical and post-analytical phases [3,4]. The preanalytical phase is defined as the process from test ordering by clinicians to the beginning of the laboratory analysis. In this phase, 60–70% of all errors occurring in the laboratory are observed [3,5,6]. The preanalytical phase is complex, after many of these steps are out of the laboratory's control [7,8]. Preanalytical errors occur at any stage of the preanalytical phase, such as patient preparation, sample collection, transportation, and preparation for analysis and storage [9,10]. Because these errors are related to manual activities during the pre-analytical phase, the human factor is important [2]. Errors observed during sample collection stage such as wrong/missing identification, wrong container or tube, insufficient or excess sample volume and insufficient mixing occur at different rates [11,12]. Sample collection stage is one of the preanalytical variables that can be controlled and proper approaches could be developed for minimum errors in this stage [13].

In this study, we focused on errors during sample collection because they are due to manual activities and may depend on blood collection experience. Melkie et al. [14] reported that laboratory professionals (in outpatient departments) have

more desirable experiences than non-laboratory professionals (mostly in inpatient departments) in specimen transfer and specimen mixing. Atay et al. [15] reported that personal impact on specimen collection was an important factor; the pre-analytical error rate was 2 to 4 times higher for non-laboratory phlebotomists than for laboratory staff.

Phlebotomy is performed by different healthcare specialists, such as specialized phlebotomists, laboratory technicians, junior medical doctors and nurses, in different countries throughout Europe. However, nurses are most often responsible for performing phlebotomy for hospital inpatients [16]. Nurses are also primarily responsible for collecting blood samples in Turkey [17]. In our hospital, drawing blood in both outpatients and inpatients is performed by nurses as well.

It was aimed to investigate blood collection errors and to determine the pre-analytical error rates and to compare these error rates in the blood samples of outpatients and inpatients. Also, the average number of blood samples drawn daily by each nurse working in the blood collection unit for outpatients was calculated.

## Material and Methods

The study was performed for a period of 10 months from January 1st 2015 to October 31 2015 in our hospital. Blood samples sent to the central laboratory from inpatient services and the blood collection unit was included in the study. Rejected samples were identified by searching for rejection reasons in the hospital information system. Sample rejection or acceptance criteria are described in the laboratory test guide.





Specimen rejection criteria of the central laboratory were given Table 1. All nurses are provided with this information. In the central laboratory, blood samples are visually evaluated by laboratory technicians for the following criteria, before being rejected. Pre-analytical error groups were categorized as clotted samples (in citrated and EDTA tubes), hemolytic samples, lipemic samples, insufficient volume, excess volume, wrong sample, unsuitable tube, empty tube, without barcodes or unsuitable barcodes (barcode error), delayed transport time, and tube breakage/loss (as defined in the hospital information system). Working groups were categorized as biochemistry, hormones, hematology, sedimentation rate, coagulation, serology and ELISA, as defined in the laboratory information system. In our hospital, sodium citrate tubes (3.2%) are used for coagulation tests, gel separator clot activator tubes for biochemistry tests (i.e. metabolites, enzymes, electrolytes, lipids), hormone assays (immunoassays such as thyroid function tests, fertility hormones, tumor markers), ELISA (i.e. hepatitis markers, HIV test) and serology tests (i.e. C-reactive protein, rheumatoid factor, IgE), K2EDTA tubes for hematology tests (VACUETTE®, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austria), and sodium citrate tubes (0.13 M, 1.6 ml) for sedimentation rates (ESR) (Vacuum Plus, Sunmax Co., Ltd. Seoul, Korea). During the study was used the blood tubes of same manufacturers in blood drawing from the outpatients and the inpatients.

**Table 1.** The specimen rejection criteria of the central laboratory.

Improper test requests (incomplete, errors in test input, inconsistent information)
Specimens without barcodes or unsuitable barcodes
Misidentification (unlabeled, mislabeled or mismatched samples)
Improper container or tube
Insufficient or excess specimen volume
Broken tubes or spilled specimen
Hemolyzed specimen
Clotted samples
Lipemic specimen
Inappropriate transport (transport temperature, light exposure, delayed transport time)
Incorrect preservation, storage

Total pre-analytical error rates were determined. Pre-analytical errors were classified into three groups: sample collection errors, inappropriate transport errors and rejection at laboratory

reception process; these three groups were then divided into subgroups according to the rejection reasons. The number of daily samplings of each nurse working in the blood collection unit was also counted. Ten nurses were working in the blood collection unit during the study period. As of January 2015 on, 6 of the 10 nurses had been working for 3 to 5 years in the unit. Two nurses had started working in the unit 1 year ago, and the other two nurses 5 months ago. The data were analyzed with Minitab 15 statistical package program. Chi-square test was used for data comparison. Fisher’s exact test was used for small samples. A p value <0.05 was considered statistically significant

## Results

Total pre-analytical errors were found in 1.23% of all the blood samples of inpatient services and 0.2% (P < 0.05) in blood samples of outpatients. The distribution of pre-analytical errors according to working groups is given in Table 2. Error rates in the inpatients and outpatients, and statistical significance of error rates of the pre-analytical groups and working groups are given in Table 2. Rejection rates of pre-analytical error groups, except empty container/tube and broken/lost tube subgroups, were significantly higher in samples of inpatients. The error of clotted samples was higher in the sedimentation rate and coagulation groups of both inpatients and outpatients than in the hematology group. Inpatient sample rejection rates were higher for all working groups except the hormone group. Error rates as a percent of total pre-analytical errors of the working groups were determined in the samples of inpatients and outpatients. The group with the highest number of errors is the hematology group in inpatients (33.33% of all errors) and the sedimentation rate group in outpatients (57.83% of all errors) (Table 2).

The samples of hematology (33.33%), sedimentation rate (32.93%) and coagulation (25.54%) were higher in inpatients, while the samples of sedimentation rate (57.83%), coagulation (25.52%) and hematology (13.38%) were higher in the outpatients, respectively (Table 2). Most rejection rates were observed in the sample collection stage (Table 2). Clotted samples have the highest rejection rate in both inpatients and outpatients (Table 2).

Regarding the numbers of samples taken, approximately 200 blood samples are taken per day by each nurse working in the blood collection unit.

**Table 2.** Preanalytical error groups and their distribution in different laboratory working groups.

	Inpatients							Outpatients								
	Bio-chemistry	Hormone assays	Hematology	Sedimentation rate	Coagulation	Serology	Elisa	Total	Bio-chemistry	Hormone assays	Hematology	Sedimentation rate	Coagulation	Serology	Elisa	Total
Total number of samples	42152	4995	41504	9110	8220	5445	8492	119918	P< 0,05	83927	110718	38690	19683	30281	13801	415846
(100)Total number of errors (% of errors)	86 (5,83)	7 (0,47)	492 (33,33)	486 (32,93)	377 (25,54)	16 (1,08)	12 (0,81)	1476 (100)	7 (0,84)	13 (1,55)	112 (13,38)	484 (57,83)	211 (25,21)	6 (0,72)	4 (0,48)	837(100)
Lipemic	3	0	1	0	6	0	0	10	0	0	0	0	4	0	0	4*
Hemolyzed	18		4	4	23	5	6	60	2	1	0	3	8	0	1	15*
Delayed transport	18	1	5	4	1	1	1	31	2	0	0	29	0	0	0	31**
Tube breakage/loss	0	0	0	6	2	0	0	8	0	0	0	12	10	0	0	22 n.s.
Empty tube	0	0	6	0	2	1	0	9	0	0	10	1	2	0	0	13 n.s.
Excess volume	0	0	0	48	17	0	0	65	0	0	0	11	10	0	0	21*
Clotted tube	4	0	401	326	231	0	0	962	0	0	34	349	80	0	0	463*
Insufficient volume	15	4	29	78	73	3	4	208	1	3	20	76	88	1	3	192*
Wrong sample	17	1	7	2	5	2	0	34	0	0	1	1	3	2	0	7*
Unsuitable tube	5	1	15	10	14	4	1	50	2	9	35	0	6	3	0	55*
Barcode error	6	0	24	8	3	0	0	41	0	0	12	2	0	0	0	14*
Error rate (% of type of sample)																
* p< 0,05 compared to inpatients.	0,2	0,14	1,19	5,33	4,59	0,29	0,14	1,23	0,0*1	0,02*	0,1*	1,25*	1,07*	0,02*	0,03*	0,2*
n.s.: not significant																



## Discussion

In this study, most pre-analytical errors occurred during sample collection in both inpatients and outpatients. Clotted samples representing more than half of the total errors of inpatient's blood samples were higher in samples from inpatients compared to outpatients. This is probably caused by slow blood flow into tubes with anticoagulant, causing insufficient mixture of the anticoagulant. Tubes which include anticoagulant are smaller than those used for biochemistry tests (serum tube), and therefore the blood collection vacuum is lower during the blood draw with an evacuated tube. The needle position within the vein, on the other hand, can lead to interruptions of blood flow, when many tubes are drawn consecutively. Interruptions in blood flow may cause insufficient sample collection. Often, it is not possible to estimate the amount of blood that is taken into the tube in a horizontal position during the process before the end of the blood draw. Nurses who work in clinics with many duties may be distracted due to the intense work place; they may be in a hurry and therefore insufficiently mix up samples, contributing to clot formation. Using an injector instead of an evacuated tube for blood collection from inpatients leads to errors related to the blood content in the tube. The number of inpatients per nurse in clinics requiring blood drawing however, seems not too high in our study. In our experience some nurses refrain from using a vacuum blood drawing system. Sometimes, when the number of blood samples to be taken from the patient is low, an injector is preferred instead of a vacuum system. This can be eliminated only by eliminating any other possibilities after intense training with the vacuum system used. This seems urgent after it was observed, that some nurses, after drawing blood with an injector, wait to inject the blood into a vacuum tube by plunging the needle of the injector into the tube stopper. In the case of small diameter needles used for sample collection, hemolyzed, clotted or inadequate volume samples may occur. In some cases blood was transferred into an opened vacuum tube. This can result in loss of blood sample.

In practice, nurses distinguish the sample tubes by their closure colors but, in contrast to the laboratory staff, do not have enough knowledge about the functions of tube additives. Therefore, it is important to be informed about the correct level of blood will be taken to the tube and the proper mixing of the tube after the blood drawing. Taking precautions that make the acceptance of tubes by nurses easier can reduce improper tube errors. The pre-analytical phase has more manual functions compared to other laboratory phases, and therefore contains more errors than the other phases [18].

Because nurses play an important role in taking and handling blood samples [2], they must be the focus of studies to reduce blood collection errors in the future.

Atay et al. [14] reported that blood sampling errors generally occur when the blood samples are drawn by nurses whose experience and training are not sufficient for blood drawing in clinics compared to phlebotomists. Several studies have reported the importance of continuous education for healthcare personnel involved in sample collection outside the laboratory [16,17,19]. Lillo et al. [20] have focused attention on the importance of educational programs for nurses to decrease sample errors in their study. Makitalo and Liikanen [2] reported that nurse education provides a basic knowledge of blood sampling; to reduce the pre-analytical errors, this should be extended in the curriculum and in-service training should be provided, and the certification of blood sampling should be considered. Da Rin [21] have described a comprehensive plan to prevent pre-analytical errors consisting of five interrelated steps: developing clear written procedures, enhancing healthcare professional training, automating functions, monitoring quality indicators, improving communication among healthcare professionals and fostering interdepartmental cooperation. In addition to all of these suggestions applied blood sampling training can increase the phlebotomy experience of nurses. The pre-analytical phase seems too complex to be standardized completely, after many pre-analytical errors are related to manual activities during this phase [2,17]. However, increasing the experience of phlebotomists can be effective in reducing pre-analytical errors.

This study's findings suggest that increasing the experience of nurses working in the blood collection unit due to drawing 200 blood samples per day is an effective way to lower the rate of pre-analytical errors in outpatients compared to inpatients. Sample rejection rates were higher due to clotted and insufficient samples in sedimentation and coagulation tubes, indicating that laboratory experts responsible for these parts of the laboratory investigations should seek different solutions for blood drawing experiences. In this context, some nurses claim that they cannot prevent sediment tubes from stopping vacuum before reaching the correct level arguing that the reason for errors are the tubes, not them.

Ensuring the continuity of education of nurses about the reasons leading to sample collection errors, to increase their knowledge and experience with blood collection, can reduce sample collection errors and hence total pre-analytical errors. The

compliance training in the new employee (nurse) orientation period can be included as an applied education, for example by working in the blood collection unit for a certain period of time. Here their knowledge and blood drawing experiences can be increased. A similar applied education can be used for nurses working in inpatient services. These approaches could be reduced the errors of sample collection stage.

As a result, pre-analytical errors, which create a risk in terms of safety for patients and hospital staff, can be reduced significantly. Besides, all tests repeated because of pre-analytical errors increase the amount of medical waste and the risk of infection as well as the causing extra work for hospital staff and the cost burden for hospitals. Therefore, continuing education and activities to increase knowledge and experience is an unavoidable necessity in order to reduce pre-analytical errors as much as possible.

### Declaration of conflicting interests

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

### Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

### References

1. Bölenius K, Brulin C, Graneheim UH. Personnel's experiences of phlebotomy practices after participating in an educational intervention programme. *Nursing Res Pract* 2014;2014:538704 Doi:10.1155/2014/538704.
2. Makitalo O, Liikanen E. Improving quality at the preanalytical phase of blood sampling: Literature Review. *Int J Biomed Lab Sci* 2013; 2: 7-16.
3. Daglioglu G. Klinik laboratuvarlarda kalite yönetimi: Altı Sigma protokolünün uygulanması. 2009. Available from: library.cu.edu.tr/tezler/7283.pdf. Accessed on June 19,2014.
4. Chawla R, Goswami B, Tayal D, Mallika V. Identification of the types of preanalytical errors in the clinical chemistry laboratory: 1-Year study at G.B. Pant hospital. *Lab Med* 2010; 41:89-92.
5. Plebani M. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. *Clin Biochem Rev* 2012; 33: 85-8.
6. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Santo-Quiles A, Gutierrez M, Lugo J, et al. Ten years of preanalytical monitoring and control: Synthetic balanced score card indicator. *Biochem Med* 2015; 25: 49-56.
7. Cuhadar S. Preanalytical variables and factors that interfere with the biochemical parameters: a review. *OA Biotechn* 2013;2: 1-7.
8. Ernst DJ. Preanalytical errors that occur after specimen collection. 2007. Available from:[http://duiform.weebly.com/uploads/1/2/0/1/12016444/blood\\_preanalytical\\_errors\\_after\\_collection.pdf](http://duiform.weebly.com/uploads/1/2/0/1/12016444/blood_preanalytical_errors_after_collection.pdf). Accessed on March 13,2015.
9. Simundic AM, Cornes MP, Grankvist K, et al. Colour coding for blood collection tube closures-a call for harmonization. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 371-6.
10. Guder WG, Naraynan S. (eds) Pre-Examination Procedures in Laboratory Diagnostics. Preanalytical aspects and their Impact on the quality of medical laboratory tests. Berlin, Boston; Walter de Gruyter GmbH;2015.
11. Lippi G, Chance JJ, Church S, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1113-26.
12. Sinici Lay I, Pınar A, Akbıyık F. Classification of reasons for rejection of biological specimens based on pre-preanalytical processes to identify quality indicators at a university hospital clinical laboratory in Turkey. *Clin Biochem* 2014; 47: 1002-5.
13. Abdollahi A, Saffar H, Saffar H. Types and frequency of errors during different phases of testing at a clinical medical laboratory of a teaching hospital in Tehran, Iran. *North Am J Med Sci* 2014; 6: 224-8.
14. Melkie M, Girma A, Tsalla T. The practice of venous blood collection among laboratory and non-laboratory professionals working in Ethiopian Government Hospitals: a comparative study. *BMC Health Services Res* 2014; 14: 88.
15. Atay A, Demir L, Cuhadar S, et al. Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors. *Biochem Med* 2014; 24: 376–82.
16. Simundic AM. EFLM WG-PA European survey on pflbotomy practices. Available form:[http://www.labquality.fi/@Bin/2827774/AnaMaria+Simundic\\_+Managing+the+Quality+of+PreanalyticaI+Phase\\_Labquality+days\\_2015.pdf](http://www.labquality.fi/@Bin/2827774/AnaMaria+Simundic_+Managing+the+Quality+of+PreanalyticaI+Phase_Labquality+days_2015.pdf). Accessed on April 01,2016.
17. Yüksel H, Kaplan İ, Toprak G, et al. A questionnaire study among nurses: awareness of blood and urine sample collection procedures. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: e159-e161.
18. Wallin O. Preanalytical errors in hospitals. Implications for quality improvement of blood sample collection. Thesis, Department of Medical Biosciences, Clinical Chemistry Department of Nursing Umeå University, Umeå, Sweden;2008.
19. Dorotić A, Antončić D, Biljak DR, Nedić D, Beletić A. Hemolysis from a nurses' standpoint – survey from four Croatian hospitals. *Biochem Med* 2015; 25: 393-400.
20. Lillo R, Salinas M, Lopez-Garrigos M, et al. Reducing preanalytical laboratory sample errors through educational and technological interventions. *Clin Lab* 2012; 58: 911-7.
21. Da Rin G. Pre-analytical workstations: A tool for reducing laboratory errors. *Clin Chim Acta* 2009; 404: 68-74.

Orjinal Makale

## 6,8-disübstitüe kinolin analoglarının anti kanser ajanlar olarak yapı aktivite (SAR) çalışması

### *The structure activity relationship (SAR) study of 6,8-disubstituted quinoline derivatives as anti cancer agents*

Salih ÖKTEN<sup>1\*</sup>, Osman ÇAKMAK<sup>2</sup>, Şaban TEKİN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, 34315 Avcılar, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Tübitak MAM, 41470, Gebze, Kocaeli, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, 6,8-disübstitüe kinolin türevlerinin antikanser potansiyelleri, etki mekanizmaları ve farklı sübstituentlerin aktiviteye etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Tetrahidrokinolin molekülü (**1**), moleküler brom ( $Br_2$ ) ile reaksiyonu ve müteakiben aromatlştırılması ile 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6,8-dibromoTHQ, **2**) ve 6,8-dibromokinolin (6,8-diBrQ, **3**) elde edildi. Bu moleküller, yer değiştirme ve Suzuki Kenetleme reaksiyonları sonucu ile 6,8-dimetoksikinolin (6,8-diMeOQ, **4**), 6,8-disiyanokinolin (6,8-diCNQ, **6**) ve 6,8-difenilkinolin'e (6,8-diPhQ, **5**) dönüştürüldü. Sentezlenen bileşiklerin (**2-6**) antikanser potansiyellerinin ortaya çıkarmak için HeLa (İnsan rahim kanser hücresi), HT29 (Kolon kanseri) ve C6 (Sıçan beyin kanser hücresi) hücre hatlarına karşı BrDU hücre proliferasyonu, LDH sitotoksikite, DNA bantlaşma ve DNA Topoizomeraz I inhibisyon testleri uygulandı.

**Bulgular:** HT29 hücre hatlarında ise, bileşikler **2, 3, 4** ve **5** numaralı bileşikler hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir fakat HeLa ve C6 hücre hatlarında sadece 6,8-dibromoTHQ **2** ve 6,8-diPhQ **5** bileşikleri önemli derecede antiproliferatif etki göstermiştir. 6,8-dibromoTHQ **2**, tüm hücre hatlarında yüksek inhibisyon gösterirken, sitotoksik etki göstermemiştir. 6,8-dibromoTHQ **2** DNA bantlaştırma ve Topoizomeraz I enziminin inhibe edebilme özelliği ortaya çıkarılmıştır.

**Sonuçlar:** Kinolin halkasının C-6 ve C-8 konumlarında fonksiyonel grupların değişikçe farklı aktiviteleri gözlenmiştir. 6,8-DiBrTHQ **2** ve 6,8-diPhQ **5** moleküllerinin antiproliferatif ve apoptotik aktivite göstermeleri sebebiyle antikanser ajan olma potansiyelleri belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kinolin, tetrahidrokinolin, bromokinolin, fenilkinolin, antikanser, sitotoksikite, apoptoz, Topoizomeraz I inhibitörü

Corresponding Author\*: Salih ÖKTEN, Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

Phone: + 90318 3574242/ 1394

e-Mail: sokten@gmail.com , salihokten@kku.edu.tr

Received 15.02.2017, accepted 10.03.2017

Doi: 10.18663/tjcl.292058

## ABSTRACT

**Aim:** In this study, determination of the anticancer potentials of 6,8-disubstituted quinolines, mechanisms of their action and effects of different substituents to anticancer activity were aimed.

**Material and Method:** Reaction of tetrahydroquinoline (**1**) with molecular bromine ( $Br_2$ ) and then aromatization of product afforded 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (6,8-dibromoTHQ, **2**) and 6,8-dibromoquinoline (6,8-diBrQ, **3**). These compounds were converted to corresponding derivatives 6,8-dimethoxyquinoline (6,8-diMeOQ, **4**), 6,8-dicyanoquinoline (6,8-diCNQ, **6**) and 6,8-diphenylquinoline (6,8-diPhQ, **5**) via nucleophilic substitution and Suzuki cross coupling reactions. BrDU cell proliferation, LDH cytotoxicity, DNA laddering and DNA Topoisomerase I inhibition assays were applied to synthesized compounds (**2-6**) against HeLa, HT29 and C6 cell lines to determine their anti cancer potentials.

**Results:** Although only **2** and **5** have antiproliferative effect against against HeLa (Human Cervix Carcinoma) and C6 (Rat Brain Tumor Cells) cell lines, compounds **2,3,4** and **5** inhibited the proliferation of HT29 (Human Colorectal Adenocarcinoma) cell line. Moreover, 6,8-dibromoTHQ **2** showing significant inhibition against all cell lines did not showed cytotoxic effect. However, compound **2** have caused DNA fragmentation and inhibited Topoisomerase I enzyme.

**Conclusion:** The exchange of functional groups of quinoline skeleton at C-6 and C-8 positions have caused different anticancer activities. The potential of being anticancer agents of 6,8-DibromoTHQ **2** and 6,8-diphenylquinoline **5** were investigated due to exhibition of their antiproliferative and apoptotic effects.

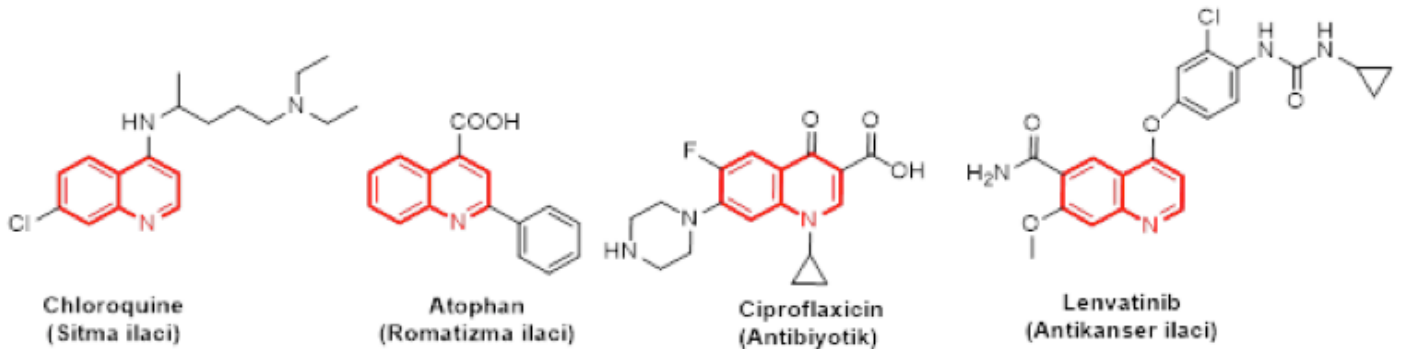
**Keywords:** Quinoline, tetrahydroquinoline, bromoquinoline, phenylquinoline, anticancer, cytotoxicity, apoptosis, Topoisomerase I inhibitörü

## Giriş

Kanser, insanlığın karşı karşıya kaldığı en önemli hastalıklardan birisi olup hala kesin bir tedavisi bulunamamıştır. Kanser tedavisi için milyarlarca dolar harcanarak yeni kanser ilaçları geliştirilmekte, fakat bunların bir kısmı ciddi yan etkileri ve dayanıklılık kazanılması nedeniyle kullanım dışı kalmaktadır. Bu nedenle, tedavi etme gücü yüksek ve yan etkisi düşük yeni ilaç bileşeni molekül sentezleme çalışmaları halen devam etmekte olup bilim insanlarının ilgi odağı haline gelmiştir.

Azot atomu ihtiva eden alkaloidler [1-3] doğal olarak biyolojik aktivite gösteren bileşiklerdir. Kinolin, kömür katranından

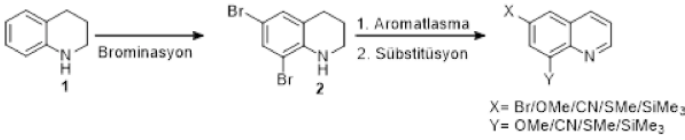
ve Kınakına (Cinchona) ağacından elde edilen hetero halkalı önemli bir alkaloiddir. Tıp, eczacılık, biyoorganik, endüstri ve hatta sentetik organik kimya alanlarında geniş uygulama alanları bulunmaktadır. Kinolin ve yapılarında kinolin halkası bulunduran bileşikler antibakteriyel [4-5], antifungal [6-7], antitümör [8-9], HIV replikasyon inhibitörü [10] gibi geniş biyolojik aktivite göstermeleri sebebiyle heterosiklik bileşiklerin en önemli sınıflarından biridir ve tıpta tedavi etmek amaçlı ilaç olarak da kullanılmaktadır. Daha önceki yapılan çalışmalarda kinolin iskeletine sahip birçok molekülün anti kanser aktiviteleri rapor edilmiştir. Kinolin iskeletine sahip birçok ticari ilaç örneği bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Ticari kinolin türevi ilaçlar

Kinolin bileşiğinin analoglarından olan bromo kinolinler farmasötik kimya ve materyal endüstrisinde yeni sübstitüe kinolin türevlerinin sentezlenmesi amacıyla kimyacılar için çok önemli anahtar moleküllerdir [8,11]. Aromatik boronik asit ve bromo kinolin türevleri arasında gerçekleşen Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonları potansiyel biyo aktif yeni moleküllerin sentezi için önemli bir basamaktır [12]. Son yıllarda sitotoksik profillerini belirlemek amaçlı, palladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları ile 5,7-dibromokinolin molekülünden yola çıkılarak çok sayıda biyo aktif bileşik rapor edilmiştir [13]. Günümüzde kinolin iskeletine sahip farklı gruplarla sübstitüe bileşikler yaygın bir şekilde sentezlenmiştir ve çeşitli kanser hücrelerine karşı potansiyel anti kanser ajan oldukları rapor edilmiştir [8,14,15].

Önceki çalışmalarımızda 6,8-disübstitüe kinolinler için sentetik stratejiler geliştirildi (Şema 1) [8,11]. Gurubumuz tarafından sentezlenen farklı sübstitüentlerle işlevsel hale getirilen kinolin türevlerinin antiproliferatif ve sitotoksik aktiviteleri gösterdiklerini ticari bir kanser ilacı olan 5-florourasil (5-FU) ile kıyaslanarak literatürde rapor edilmiştir [16-18].



**Şema 1.** 6,8-disübstitüe kinolinler için sentetik strateji

Bu güncel çalışmamızda, kinolin çekirdeğinin C-6 ve C-8 konumlarında sübstitüe bir seri kinolin türevleri sentezlendi, kanser aktiviteleri incelendi ve sübstitüentlere bağlı olarak aktivitelerinin nasıl değiştiğine dair karşılaştırılma yapılmıştır. Bu amaçla, 6,8-disübstitüe kinolin türevlerinin HeLa, HT29 ve C6 kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyerek etki mekanizmalarını araştırmak için apoptosis, sitotoksisite ve antitopoisomerez özellikleri çalışılmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

### 6,8-Disübstitüe Kinolinlerin Eldesi

Bütün reaktif ve çözücüler ticari olarak temin edildi. 6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**2**), 6,8-dibromokinolin (**3**), 6,8-dimetoksikinolin (**4**) ve 6,8-disiyanokinolin (**6**) türevleri grubumuz tarafından literatürde rapor edilen yöntemlerle [8,19-20] sentezlendi ve yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile belirlenerek spektral veriler

rapor edilen değerlerle teyit edilmiştir. 6,8-Difenilkinolin, 6,8-dibromokinolin'in PhB(OH)<sub>2</sub> ile Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi eşliğinde argon atmosferinde 1,4-dioksan çözücüsünde kaynatılarak %82 verimle sentezlendi. Bu molekülün yapısı IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile aydınlatıldı. Spektral veriler sonuçlandırıldığımız Tübitak proje sonuç raporunda rapor edilmiştir [21].

### Hücre Hatları ve Hücre Kültürü

Çalışmamızda C6, HT29 ve HeLa hücre hatları kullanılmıştır. C6 hücre hattı (ATCC® CCL-107™), Rattus norvegicus'un beyin dokusundan elde edilen, fibroblast morfolojisine sahip adherent özellik sergileyen glioma hücreleridir. HT29 hücre hattı (ATCC® HTB-38™), insan kalın bağırsak dokusundan elde edilen ve epitel hücre morfolojisine sahip, adherent yapılı kolorektal adenokarsinoma hücreleridir. HeLa hücre hattı (ATCC® CCL-2™) ise, morfolojik olarak epitel hücre yapısında, adherent özelliğe sahip insan serviks adenokarsinoma hücreleridir. Söz konusu hücre hatları ATCC'den temin edilmiş, hücre kültürü ile çoğaltılmış ve sıvı nitrojen içerisinde (-196 °C) muhafaza edilmiştir.

Hücre kültüründe amaç, hücrelerin in vitro şartlar altında yaşayıp çoğalmalarını sağlamaktır. Kullanılan hücre hatlarına uygun olarak seçilen ve hücrelerin proliferasyonları için gerekli tüm öğeleri barındıran besiyeri, hücrelerin yaşam ortamını oluşturmaktadır. Besiyeri olarak; %5 FBS, %2 penisilin-streptomisin ve 0.22 NaHCO<sub>3</sub> içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium, High Glucose (4.5 g/L) kullanılmıştır. T75 hücre kültür flasklarındaki besiyeri içerisine alınan hücreler 37 °C'de, %5 CO<sub>2</sub> içeren ortamda, ortalama 60-72 saat inkübe edilerek büyümeleri sağlanmıştır. Bulunduğu kültür flaskında %80 büyüme kaydeden hücreler (konfluent) deney için hazır hale gelmiştir.

### BrdU Hücre Proliferasyonu ELISA

Hücre proliferasyonunun belirlenmesi amacıyla kolorimetrik Hücre Proliferasyon ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılmıştır. BrdU Cell Proliferation ELISA (BCPE), kiti firmanın (Roche) prosedürüne göre kullanılmıştır. BCPE kiti içeriği BrdU labeling reagent, FixDenat, Anti-BrdU-POD, Antibody Dilution Solution, Washing Buffer PBS ve Substrate Solution olmak üzere altı solüsyondan meydana gelmektedir. 96 kuyucuklu plate kullanılarak, her kuyuda 0.1 mL besiyeri içerisinde 3 × 10<sup>3</sup> hücre olacak şekilde pipetlenen hücreler 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. 1:100 oranında BrdU:DMEM eklenerek hazırlanan BrdU labeling reagent, 20 µL/ kuyu şeklinde pipetlenerek 37 °C'de, %95 nem ve %5

CO<sub>2</sub> içeren kültür ortamında 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyu içerikleri aspire edilerek 100 µL/kuyu olacak şekilde FixDenat solüsyonu eklendi 45 dakika oda ısısında bekletildi. Ardından aspire edilen kuyular üzerine 50 µL/ kuyu olacak şekilde Anti-BrdU-POD ilave edilerek oda ısısında 2 saat bırakıldı. Daha sonra plate içeriği aspire edildi ve 1:10 oranında washing buffer: ddH<sub>2</sub>O şeklinde hazırlanan yıkama solüsyonuyla 200 µL/kuyu olacak şekilde 3 kez yıkama yapıldı. Bu işlemin devamında kullanıma hazır olan substrat solüsyonundan her bir kuyuya 50 µL eklenerek 45 dakika süreyle oda ısısında bekletildi. Süre sonunda reaksiyonu sonlandırmak için 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'den 25 µL/kuyu ilave edilerek 450-650 nm dalga boyunda spektrofotometrik ELISA mikropate okuyucu ile absorbans değerleri kaydedildi. Testler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. % inhibisyon değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{İnhibisyon} = [100 \times (\text{Hücre Kontrol} - \text{Deney})] / (\text{Hücre Kontrol}$$

$$\% \text{ Kontrol Hücre Büyüme} = (\text{OD örnek} - \text{OD 0.gün}) / (\text{OD negatif kontrol} - \text{OD 0.gün})$$

$$\% \text{ Büyüme İnhibisyonu} = 100 - \% \text{ Kontrol Hücre Büyüme}$$

### LDH Sitotoksitesite Testi

Hücre sitotoksitesitesi plazma membran hasarıyla yakından ilişkili olup farklı yöntemlerle tespit edilebilmektedir. Bunlardan birisi membran hasarlı hücrelerden salınan sitoplazmik Laktat dehidrogenaz (LDH) enziminin aktivitesinin ölçümüne dayanır. LDH, tüm hücrelerde bulunan stabil sitoplazmik bir enzim olup plazma membranında bir zarar meydana geldiğinde hızlıca hücre kültür süpernatantına karışır. Böylece uygulanan test maddesinin, sitotoksik olup olmadığı LDH varlığı veya LDH enzim aktivitesi miktarı belirlenerek tespit edilir. LDH sitotoksitesite testi, LDH sitotoksitesite kiti (Roche) ve üreticinin prosedürüne göre gerçekleştirilmiştir. LDH sitotoksitesite testi için, test edilecek madde miktarına bağlı olmakla birlikte 96 kuyucuklu plate kullanıldı ve 100 µL'de 5000 hücre/kuyu olacak şekilde triplike olarak ekim yapıldı. Test maddeleri IC<sub>50</sub> konsantrasyonlarında kuyulara eklendikten sonra total hacim DMEM ile total hacim 200 µL'ye tamamlandı. Background kontrolde hücre olmayıp yalnızca 200 µL DMEM bulunurken, düşük kontrolde 100 µL hücre ve 100 µL DMEM, yüksek kontrolde ise 100 µL hücre ve 100 µL %2'lik TritonX-100 bulunur ve plate 24 saat süreyle 37 °C'de, %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub> içeren kültür ortamında inkübe edildi. Süre sonunda her bir kuyudan 100 µL süpernatant alınarak, aynı şekilde etiketlenmiş

yeni plate kuyucuğuna eklendi. Yaklaşık 100 test için, 11.25 mL Dye içerisine 250 µL katalist ilave edilerek reaksiyon karışımı hazırlandı ve tek kullanımlık olarak hazırlanan bu reaksiyon karışımı 100 µL/kuyu olacak şekilde eklendi. 20 dakika oda ısısında ve karanlıkta inkübe edildi. 492-630 nm dalga boyunda absorbans değerleri kaydedildi. % Sitotoksitesiteyi hesaplamak için triplike kuyuların ortalama absorbansları alınarak her birinden background kontrolün ortalama absorbans değeri çıkarıldı (A). Elde edilen sonuçlar üzerinden aşağıdaki formül kullanılarak % sitotoksitesite hesaplandı.

$$\% \text{ Sitotoksitesite} = [(A - \text{Düşük Kontrol}) / (\text{Yüksek Kontrol} - \text{Düşük Kontrol})] \times 100$$

### DNA Bantlaşma Testi

Antiproliferatif özellik gösteren 6,8-disübstitüe kinolin analoglarının apoptotik özelliklerini değerlendirmek için Gong ve ark. (1994)'nin izlediği DNA bantlaşma yöntemi takip edilmiştir [22]. 75 cm<sup>2</sup>'lik hücre kültür flaskında büyüyen hücreler, 6 mL içerisinde 750 000 hücre olacak şekilde 25 cm<sup>2</sup>'lik küçük kültür flasklarına ekilerek 24 saat süreyle hücre kültür ortamında inkübe edildi. Süre sonunda IC<sub>50</sub> değeri üzerinden test maddeleri ilave edilerek 24 saat süreyle tekrar inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası flask içeriğindeki adherent hücreler, kazıyıcı yardımıyla kaldırılarak ve 15 mL'lik bir falkona alınarak 6000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Dipte oluşan pellete zarar vermeden süpernatant aspire edildi. Pellet üzerine 200 mL DPBS ilave edilerek, hücrelerin dağılması sağlandı. Ardından üzerlerine 5 mL %70'lik etil alkol ilave edilerek 48 saat boyunca -20 °C'de muhafaza edildi. Süre sonunda santrifüj edilerek, alkol ortamdan çekildi. Dipte kalan az miktarda alkolün de uçması ve hücrelerin tamamen kuruyabilmesi için 37 °C'de, ısıtıcı bir karıştırıcıda yaklaşık 2 saat bırakıldı. Hücre pelletinin tamamen kurduğuna emin olduğumuzda, hazırladığımız fosfat-sitrat tamponundan 50 µL ilave ederek, hücre pelletinin çözülmesi sağlanır ve ardından 30 dakika daha 37 °C'de inkübe edildi. Ardından hücreler santrifüj edildi ve düşük molekül ağırlıklı DNA'nın bulunduğu süpernatant kısımdan 40 µL alınarak bir eppendorf tüpüne aktarıldı. Üzerine 5 µL RNaz A ve 5 µL Tween20 ilavesiyle 37 °C'de 30 dk inkübasyona bırakıldı. Son olarak üzerine 5 µL proteinaz K ilave edilerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İşlem sonunda örneklerin üzerine 5 µL loading dye eklenerek % 2'lik agaroz jelde yürütüldü. Elektroforez işlemi tamamlandığında jel görüntüleme sistemi kullanılarak DNA'da merdiven gibi bantlaşma varlığı tespit edildi.



## DNA Topoizomeraz I inhibisyon Testi

Antiproliferatif özelliğe sahip olduğu saptanan kinolin türevi bileşiklerin, topoizomeraz I inhibisyon aktiviteleri, topoizomeraz I inhibisyon kiti (TopoGEN) kullanılarak belirlenmiştir. Topoizomeraz I enzim inhibisyon testi için kit prosedürü izlenmiştir. Test edilecek her bir madde için, kit içeriğinde yer alan 10xTGS Buffer'dan 2 µL, super sarımlı DNA (pHOT1 DNA)'dan 1 µL, topoizomeraz I'den 1 µL bir PCR tüpünün içine alındı ve üzeri ddH<sub>2</sub>O ile 20 µL'ye tamamlandı. 37 °C'de yaklaşık 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her bir PCR tüpü içerisine 5 × Stop Solüsyonundan 4 µL eklendi ve EtBr'süz %1'lik agaroz jel elektroforezde 2 saat yürütüldü. Ardından jel, 1 µL EtBr ilaveli 100 mL ddH<sub>2</sub>O içerisinde 20 dakika boyamaya bırakıldı ve jel, 100 mL ddH<sub>2</sub>O içerisinde 15 dakika bekletilerek fotoğraflandı.

## İstatistiksel Analiz ve IC<sub>50</sub> değerlerinin hesaplanması

Çalışmamızda her bir test, kuyular triplike olacak şekilde farklı zamanlarda üç kez tekrarlanarak (3 × 3) yapılmıştır. Elde edilen absorbans değerlerinden % sitotoksosite ve % inhibisyon oranları ve SEM ve ± SD değerleri Microsoft Excel programıyla hesaplanmıştır. Elde edilen % sitotoksosite ve % inhibisyon sonuçları varyans analizi SPSS (Statistic Program for Social and Science) programı yardımıyla, one-way ANOVA testi kullanılarak yapılmıştır. ANOVA testi doğruluk değeri p < 0.05 olarak kabul edilmiştir. Test edilen kinolin bileşiklerinin IC<sub>50</sub> konsantrasyonları, BCPE test sonuçları üzerinden XLfit5 (IDBS, USA) programı yardımıyla ve %95 güven aralığında hesaplanmıştır.

## Bulgular

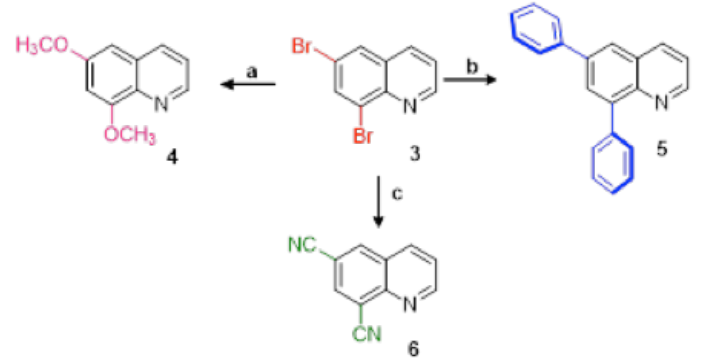
### Kimya

Ucuz bir ticari materyal olan 1,2,3,4-tetrahidrokinolinden (THQ, **1**) başlayarak literatürde rapor edilen prosedüre uygun olarak 6,8-dibromokinolin (**3**) bileşiği iki adımda hazırlanmıştır (Şema 2) [20]. THQ'in **1**, moleküler bromla muamelesi sonucunda yüksek bir verimde (%92) 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6,8-diBrTHQ, **2**) molekülü sentezlendi. Bu bileşik (**2**) DDQ (Diklorodisyanobenzokinin) ile aromatlştırılarak, 6,8-disübstitüe kinolin bileşikleri için anahtar molekül olan 6,8-dibromokinolin (6,8-diBrQ, **3**) %90 verimle elde edildi (Şema 2).



**Şema 2.** 6,8-Dibromo kinolinlerin **2** ve **3** sentezi. Reaktifler ve şartlar a) Br<sub>2</sub> (2 eq), CHCl<sub>3</sub>, 2 saat, 25 °C; b) DDQ (2 eq), benzen, 78 °C, 3 saat.

6,8-Dibromokinolin (**3**) molekülünün yapısındaki brom atomları sodyum metoksit ve bakır siyanür ile yer değiştirmesi sonucu iyi bir verimlerle 6,8-dimetoksikinolin (6,8-DiMeOQ, **3**) ve 6,8-disiyanokinolin (6,8-DiCNQ, **6**) analogları hazırlandı (Şema 3). Çalışma grubumuz tarafından 6,8-DiBrQ **3**, C-6 ve C-8 konumlarında farklı sübstitüentlerle yer değiştirerek farklı hücre hatlarında antiproliferatif aktivitenin sübstitüente bağlı olarak değiştiği rapor edilmiştir [11]. Bu bileşiğin **3**, C-6 ve C-8 konumlarında fenil aromatik halkası takılarak yeni kinolin türevinin hazırlanması hedeflendi. Yeni 6,8-difenilkinolin (6,8-diPhQ, **5**), inert atmosfer altında ve katalitik miktarda Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında 6,8-dibromokinolin ve fenil boronik asit arasındaki Suzuki kenetlenme reaksiyonu ile iyi bir verimle hazırlandı (Şema 3).



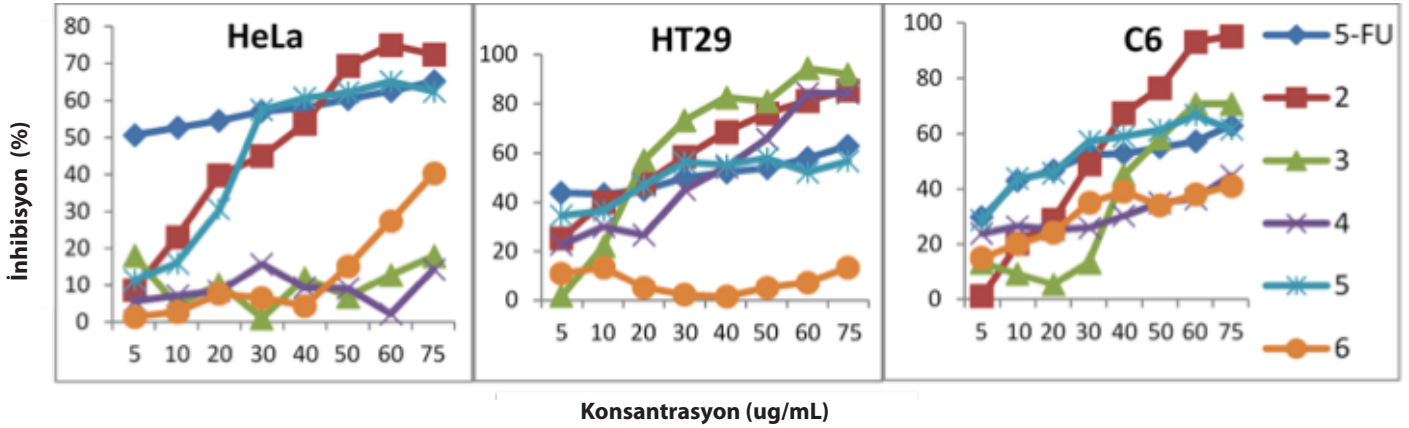
**Şema 3.** 6,8-Disübstitüe kinolinlerin **4** ve **5** sentezi. Reaktifler ve şartlar a) NaOMe, DMF, CuI, 150 °C, 4 saat; b) PhB(OH)<sub>2</sub> (2 eq), 1,4-dioksan, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 85 °C, 5 saat; c) CuCN (4 eq), DMF, 150 °C, 6 saat.

### Antiproliferatif aktivite çalışmaları

Bu çalışmada, **2**, **3**, **4**, **5** ve **6** nolu bileşiklerin HeLa, HT29 ve C6 kanser hücre hatlarına karşı 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 ve 75 µg/mL konsantrasyonlarında antiproliferatif aktiviteleri belirlendi. Kontrol bileşiği olarak ticari bir kanser ilacı olan 5-florourasil (5-FU) kullanılmış ve 6,8-disübstitüe kinolin analoglarının antiproliferatif aktiviteleri bu bileşikle karşılaştırılmıştır. Tüm hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivitesi en yüksek 6,8-diBrTHQ **2** bileşiği olarak belirlenmiştir. 6,8-diBrTHQ **2** ve 6,8-diPhQ **5**, 40 µg/mL ve daha yüksek konsantrasyonlarda 5-FU'ya nazaran HeLa hücre hatlarının proliferasyonunu önemli derecede inhibe etmiştir (p < 0.05). HT29 hücre hatlarına karşı **2**, **3** ve **4**'ün yüksek inhibisyonlarına karşın 6,8-diPhQ **5** ise 5-FU ile yakın bir inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. Bileşik **5**, başlangıç bileşiği olan 6,8-diBrQ (**3**) ve kontrol bileşiği (5-FU) ile karşılaştırıldığında C6 hücre hattında daha yüksek inhibisyon gösterirken, tetrahidrokinolin (**1**)

molekülünden sentezlenen ilk türev olan 6,8-DiBrTHQ **2**, 30 µg/mL ve daha yüksek konsantrasyonlarda önemli derecede inhibe ettiği ( $p < 0.05$ ) Şekil 2'de görülmektedir. Tablo 1'de verilen  $IC_{50}$  değerlerinden görüleceği üzere test edilen kanser

hücre hatları üzerinde en iyi inhibisyon yüzdesi 6,8-DiBrTHQ **2** ve 6,8-DiPhQ **5** bileşiklerine aittir. 6,8-DiCNQ **6** hiçbir hücre hattında aktivite göstermemiştir.



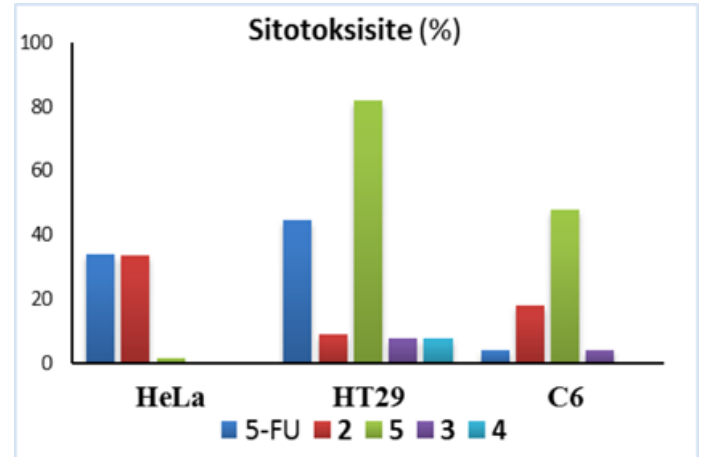
**Şekil 2.** Bileşik **2**, **3**, **4**, **5** ve **6**'nın HeLa, HT-29 ve C6 hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivite grafikleri. Hücre proliferasyonu BrdU hücre ELISA kiti kullanılarak hesaplanmıştır. Yüzde inhibisyon değerleri üç bağımsız deneyin triplike tekrarı ile belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 1.** 6,8-Disübstitüe kinolin türevlerinin  $IC_{50}$  değerleri (µg/mL)

Bileşikler	Kanser Hücre Hatları		
	C6	HeLa	HT29
5-FU	31.27	33.60	32.90
2	26.11	22.70	21.30
3	-	-	19.26
4	-	-	31.19
5	33.80	28.41	43.60

### Sitotoksik aktivite çalışmaları

Her bir bileşik için hesaplanan  $IC_{50}$  konsantrasyonlarında (Tablo 1) etkili oldukları kanser hücre hatlarına muamele edilerek in vitro sıvılarda Laktat dehidrojenaz enziminin yüzdesi hesaplanarak sitotoksiteleri belirlenmiştir (Şekil 3). Bileşik **2**'nin sitotoksitesisi %10-%34 ( $p < 0.05$ ) aralığında olup test edilen hücre hatlarına karşı oldukça düşük değerde olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, 6,8-diBrTHQ (**2**) bileşiğinin bütün hücre hatlarındaki antiproliferatif etkisinin sitotoksik etki üzerinden değil farklı bir mekanizma üzerinden etkilediğini göstermektedir. Benzer şekilde 6,8-diBrQ **3** ve 6,8-diMeOQ **4** bileşiklerinin de etkili oldukları hücre hatlarında (C6 ve HT29) ortalama %4-%8 ( $p < 0.05$ ) aralığında sitotoksite göstermeleri bu bileşiklerin **3** ve **4** başka bir mekanizma ile etki ettiklerine delildir (Şekil 3). Fakat 6,8-diPhQ **5**, HeLa hücre hattında %1.5 ( $p < 0.05$ ) sitotoksite gösterirken, C6 ve HT29 hücre hatlarında (sırayla %48 ve %82) ( $p < 0.05$ ) yüksek sitotoksite göstermiştir. Bu veriler, 6,8-diPhQ'nin **5** özellikle HT29 hücre hattına karşı antiproliferatif etkisinin sitotoksik etki ile yaptığını ifade edebiliriz.



**Şekil 3.** Bileşik **2**, **3**, **4** ve **5**'in HeLa, HT29 ve C6 hücre hatlarında sitotoksik aktivite grafikleri. Logaritmik çoğalan hücreler **2**, **3**, **4** ve **5**'in  $IC_{50}$  konsantrasyonlarında inkübe edildi ve Lactate dehydrogenase (LDH) sitotoksite kiti kullanılarak bileşiklerin sitotoksiteleri belirlendi. Yüzde sitotoksite değerleri üç bağımsız deneyin üç kez tekrarı ile belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

### DNA bantlaşma deneyi ile bileşiklerin Apoptotik potansiyellerinin belirlenmesi

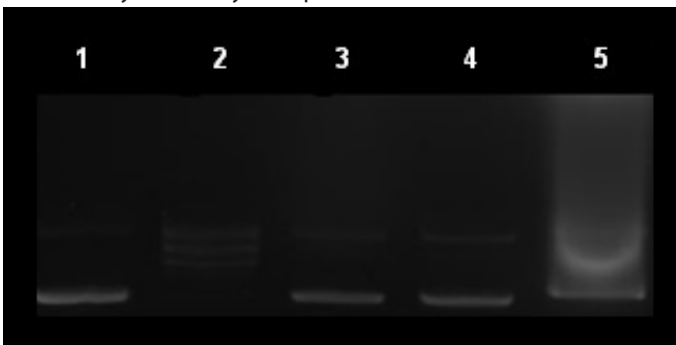
Bileşikler antiproliferatif etkisinin olduğu hücre hatlarında apoptotik etkileri DNA bantlaşma deneyi ile belirlenmiştir. Elektroforofez jel görüntülerinde sadece 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**2**) molekülü C6 hücrelerinin DNA fragmentasyonuna sebep olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, 6,8-diBrTHQ'nin **2** C6 hücre hattında apoptozisin uyarılmasıyla antiproliferatif aktivite gösterdiğine işaret etmektedir. Diğer bileşiklerin ise farklı mekanizma ile etki ettiklerini ifade edebiliriz.



**Şekil 4.** Bileşik **2**, **3**, **4** ve **5**'in HeLa, HT29 ve C6 hücre hatlarında DNA bantlaşma deneyi (Apoptoz). Test edilen Hücrelerin DNA'sı izole edilerek 1.5% jel'de elektroforez edilmiştir. Veriler üç farklı deneyin üç kez tekrarı ile elde edilmiştir. (M; 1 kb Markır; Control, madde muamele edilmemiş hücre DNA'sı; (+) C, Camptothecin.

### Bileşiklerin Topoizomeraz I Enzimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi

DNA topoizomeraz I, DNA'nın topolojik halinin kontrol etmede önemli rol oynayan nükleer bir enzimdir. Bu enzim, DNA replikasyonu ve tamiri gibi hücre için hayati önem taşıyan fonksiyonlar için engelleri ortadan kaldırarak bu faaliyetleri kolaylaştırır. Kanser hücrelerinin replikasyonunu durdurmak kanser hücrelerinin kontrol altına almak için önemli bir adımdır. Test edilen 6,8-DiBrTHQ **2** ve 6,8-DiPhQ **5** bileşiklerinin Topo I enzimini yüksek oranda baskıladığı belirlenmiştir (Şekil 5). Bu bileşiklerin daha yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında enzim aktivitesinin tamamen bloke etmeleri beklenmektedir. Bakteri replikasyonu için zorunlu olan Topoizomeraz enzim aktivitesinin bu bileşiklerce baskılanması bu bileşiklerin muhtemelen yüksek anti bakteriyel aktiviteye sahip oldukları tahmin edilmektedir.



**Şekil 5.** 6,8-Disübstitüe kinolin türevlerinin Topoizomeraz I Enzim İnhibisyon Testi. **1:** Relaks DNA (sarımları açılmış), **2:** (-) Kontrol (Süper sarımlı DNA + Topo I) **3:** (+) Kontrol (pHOT1 DNA + Camptothecin + Topo I), **4:** Bileşik **2** + pHOT1 DNA + Topo I, **5:** Bileşik **5** + pHOT1 DNA + Topo I.

### Tartışma

6,8-Disübstitüe kinolin türevleri, C-6 ve C-8 pozisyonlarından bromlama, nükleofilik sübstitüsyon ve Suzuki çapraz kenetleme reaksiyonları ile sentezlendi. Yapı aktivite ilişkisi (SAR) temelinde, bu bileşikler HeLa, HT29 ve C6 hücre hatlarına karşı prelinik testler uygulandı. Konsantrasyona

bağlı olarak 6,8-dibromoTHQ **2**, 5-FU'ya kıyasla her üç hücre hattının proliferasyonunun önemli derecede inhibe etmiştir (Şekil 2). Bu bileşiğin diğer analoglarının (**3**, **4** ve **5**) antiproliferatif aktiviteleri değerlendirildiğinde, aromatik dibromür **3** ve disiyano **6**, özellikle HeLa ve C6 hücre hatlarına karşı antiproliferatif doymuş dibromüre **2** nazaran önemli derecede azaldığı (Şekil 2) görülmüştür. 6,8-DiBrQ **3**'den elde edilen 6,8-difenilkinolin (**5**) HeLa ve C6 hücrelerine karşı başlangıç maddesinin azalan antiproliferatif etkisini tekrar arttırmaktadır (Şekil 2). Benzer şekilde 6,8-DiBrQ **3**'den elde edilen 6,8-dimetoksikinolin (**4**) ve 6,8-disiyanokinolin (**6**), diğer analoglara (**2** ve **5**) ve 5-FU nazaran HeLa ve C6 hücre hatlarında aktivite göstermemektedir. 6,8-DiMeOQ **4**, HT29 hücre hatlarına karşı ise 5-FU'dan daha yüksek ve başlangıç maddesi (**3**) ile paralel bir aktivite göstermiştir ve 30 µg/mL üstündeki konsantrasyonlarda HT29 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiştir. Böylece 6,8-dimetoksikinolin (**4**) molekülünün hücre spesifik aktivite gösterdiği keşfedilmiştir.

LDH sitotoksik aktivite testlerinde, 6,8-difenilkinolin **5** HT29 hücrelerindeki sitotoksitesi hariç, tüm bileşiklerin etkili oldukları hücre hatlarında sitotoksik aktiviteleri oldukça düşük seviyede olduğu görülmüştür (Şekil 3). Bu sonuç bileşik **5**'in HT29 hücre hatlarındaki antiproliferatif aktivitesi sitotoksik etkisinin sebep olduğunu, diğer bileşikler (**2-4**) için ise farklı bir mekanizma ile etkilediğini söyleyebiliriz.

Bileşiklerin test edilen hücre hatlarındaki antiproliferatif ve sitotoksik etkilerini, C-6 ve C-8 konumlarına bağlı gruplar açısından değerlendirilmesini şu şekilde özetleyebiliriz: HT29 hücre hatlarına karşı kinolin halkasına Br ve OMe grupları takılı olduğunda önemli derecede inhibisyon gösterirken siyano ve fenil grupları, etkinin azalmasına sebep olmaktadır. Fakat, 6,8-diPhQ **5** 5-FU'inkine yakın inhibisyon göstermektedir. Bu etkinin in vitro sıvılarda LDH seviyesini arttırdığından (Şekil 3) sitotoksik etki ile meydana gelmiş olabilir. HeLa ve C6 hücre hatlarında ise farklı bir sonuç ortaya çıkmıştır. 6,8-DibromoTHQ **2** her iki hücre hattında yüksek inhibisyon gösterirken bu bileşiğin aromatlaşması ve siyano **6** türevine dönüşmesi

aktivitenin kaybolmasına sebep olmuştur. Aromatik dibromür'ün **3** brom atomları OMe ile yer değiştiğinde aktivite yükselmektedir. Ancak 6,8-DiBrQ **3** Suzuki kenetleme reaksiyonu ile Ph ile sübtitüe olduğunda HeLa ve C6 hücre hatlarında proliferasyonu inhibe etme özelliği kazanmıştır.

DNA bantlaşma deneyi ile 6,8-dibromoTHQ, **2** C6 hücre hattında DNA fregmatasyonuna sebep olurken HeLa hücre hattında bu etki görülmemektedir (Şekil 4). Bu sonuç, **2** nolu bileşiğin apoptosisi uyararak etki yaptığını göstermektedir. Topoizomeraz I enzimini inhibe eden **2** ve **5** DNA sarımının açılmasına engel olmaktadır (Şekil 5). Bu bileşiklerin (**2** ve **5**) Topo I enzimini baskılamasıyla DNA replikasyonuna engel olduğu ve kanser hücrelerinin proliferasyonunun inhibe ettikleri tahmin edilmektedir. Bu bileşiklerin yeni Topoisomeraz I inhibitörü ve antibakteriyel ajan adayı olduklarını ön görebiliriz.

Sonuç olarak, yaptığımız bu güncel çalışma 6,8-dibromoTHQ **2** ve 6,8-diPhQ **5** moleküllerinin antiproliferatif, sitotoksik ve apoptotik aktivite göstermeleri sebebiyle antikanser ilaç potansiyeline sahiptirler. Fakat, bu bileşiklerin antikanser ilaç olma potansiyelleri ve etki mekanizmalarının daha iyi belirlenmesi için ileri in vitro ve in vivo preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Maddi Destek ve Teşekkür

Bu çalışma yürütülmesi için Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumunun (TÜBİTAK, Proje No: 112T394) maddi olarak desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

1. Manfred H. Alkaloids: Nature's Curse or Blessing? 1. Baskı. Weinheim, Wiley-VCH; 2002.
2. Poon CY, Chiu P, A synthesis of the tetracyclic carboskeleton of isaindigotidione. Tetrahedron Lett 2004; 45: 2985-8.
3. Jacquemond-Collet I, Benoit-Vical F, Valentin A, et al. Antiplasmodial and cytotoxic activity of galipinine and other tetrahydroquinolines from Galipea officinalis. Planta Med 2002; 68: 68-9.
4. Fang KC, Chen YL, Sheu J, et al. Synthesis, antibacterial, and cytotoxic evaluation of certain 7-substituted norfloxacin derivatives. J Med Chem 2000; 43: 3809-12.
5. Palit P, Paira P, Hazra A, et al. Phase transfer catalyzed synthesis of bisquinolines: Antileishmanial activity in experimental visceral leishmaniasis and in vitro antibacterial evaluation. Eur J Med Chem 2009; 44: 845-53.
6. Jampilek J, Dolezal M, Kunes J, et al. Investigating the antiproliferative activity of quinoline-5,8-diones and styrylquinolinecarboxylic acids on tumor cell lines. Med Chem 2005; 1: 591.
7. Musiol R, Jampilek J, Buchta V, et al. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. Bioorg Med Chem 2006; 14: 3592-8.
8. Ökten S, Çakmak O, Erenler R, et al. Simple and convenient preparation of novel 6,8-disubstituted quinoline derivatives and their promising anticancer activities. Turk J Chem 2013; 37: 896-908.
9. Ökten S, Şahin ÖY, Tekin Ş, et al. In vitro antiproliferative/ cytotoxic activity of novel quinoline compound SO-18 against various cancer cell lines. J Biotechnol 2014; 185: S106.
10. Zouhri F, Danet M, Benard C, et al. HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: Introduction of an additional carboxyl group at the C-5 position of the quinoline. Tetrahedron Lett 2005; 46: 2201-5.
11. Şahin A, Çakmak O, Demirtaş İ, et al. Efficient and selective synthesis of quinoline derivatives. Tetrahedron 2008; 64: 10068-74.
12. Broch S, Aboab B, Anizon F, et al. Synthesis and in vitro antiproliferative activities of quinoline derivatives. Eur J Med Chem 2010; 45: 1657-62.
13. Mphahlele MJ, Lesenyeho LG, Halogenated Quinolines as Substrates for the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions to Afford Substituted Quinolines. J Heterocycl Chem 2013; 50: 1-16.
14. Solomon VR, Lee H. Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. Eur J Pharmacol 2009; 625: 220-33.
15. Shi A, Nguyen TA, Battina SK, et al. Synthesis and anti-breast cancer activities of substituted quinolines. Bioorg Med Chem Lett 2008; 18: 3364-8.
16. Ökten S, Erenler R, Köprülü TK, et al. In vitro antiproliferative/ cytotoxic activity of 2,3'-biindole against various cancer cell lines. Turk J Biol 2015; 39: 15-22.
17. Şahin ÖY, Ökten S, Tekin Ş, et al. Determination of anticancer activities of some quinoline derivatives against C6 tumor cells. J Biotechnol 2012; 161: S24.
18. Köprülü TK, Tekin Ş, Ökten S, et al. Detection of mechanism and anticancer activity of the new quinoline compounds MC20 and MC21. J Biotechnol 2014; 185: S93.
19. Ökten S, Çakmak O. Synthesis of Novel Cyano Quinoline Derivatives. Tetrahedron Lett 2015; 56: 5337-40.
20. Ökten S, Eyigün D, Çakmak O. Synthesis of Brominated Quinolines. Sigma J Eng Nat Sci 2015; 33: 8-15.
21. Çakmak O, Ökten S, Tekin Ş. Bromlanmış Metoksi, Siyano ve Nitro/ amino Kinolin Türevlerinin Seçici-Etkin Sentezleri ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, 2014, 112T394 no'lu Tübitak Projesi, Sonuç Raporu.
22. Gong J, Traganos F, Darzynkiewicz Z. A selective procedure for DNA extraction from apoptotic cells applicable for gel electrophoresis and flow cytometry. Anal Biochem 1994; 218: 314-9.

■ Orjinal Makale

## Toraks cerrahisinde ultrasonografi eşliğinde yapılan preemptif torakal paravertebral bloğun etkinliği

### *The effect of ultrasonography guided preemptive paravertebral blocking in thoracic surgery*

Gülçin AYDIN<sup>1\*</sup>, Işın GENÇAY<sup>1</sup>, Selim ÇOLAK<sup>1</sup>, Nesimi GÜNAL<sup>2</sup>, Berkant ÖZPOLAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

#### ABSTRACT

**Aim:** Currently, thoracic paravertebral block (TPVB) is one of the regional anesthesia methods frequently used in the acute treatment of thoracotomy pain. In this clinical study, it was aimed to investigate the effects of TPVB on opioid drug consumption, postoperative pain, complications and patient satisfaction during surgery.

**Material and Methods:** Twenty-five patients aged 18-65 years who underwent elective thoracic surgery were included in the study. Thoracotomy (TH group) was performed in 14 patients and videothoracoscopy (VATS group) was performed in 11 patients. Additional opioid drug requirements and the operation time of the groups were recorded during the surgery. Furthermore, Visual Analogue Scale (VAS) values at the 0-1-2-6-12-24 hours, nausea-vomiting, hypotension and other complications within 24 hours were recorded, postoperatively. In addition, "Patient Satisfaction Scale" (PSS) was applied in the postoperative period.

**Results:** The values of the amount of opioid drug use, VAS score, PSS score, postoperative complication type were not different between thoracotomy and thoracoscopy patients in the study. However, the duration of the operation was found to be shorter in the TH group. On the other hand, a negative correlation was found between all VAS score values and the PSS scores.

**Conclusion:** At the end of this study, it was thought that TPVB procedure could be a good option for reduction of postoperative pain, patient comfort and reduction of complications in patients who will undergo either thoracotomy or videothoracoscopy.

**Keywords:** Thoracal paravertebral blok, pain, thoracotomy, videothoracoscopy

Corresponding Author\*: Gülçin AYDIN, MD. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 71450 Yenışehir, Yahşihan, Kırıkkale, TÜRKİYE

e-mail: drgulcinaydin@yahoo.com

Doi. 10.18663/tjcl.289117

Received 01.02.2017 accepted 29.05.2017

Bu klinik çalışma 15. Ulusal Rejyonel Anestezi Kongresinde (18-21 Mayıs 2017/Antalya) Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

## ÖZ

**Amaç:** Günümüzde torakotomi ağrısının akut tedavisinde sık kullanılan bölgesel anestezi yöntemlerinden biri torakal paravertebral blok (TPVB) uygulamasıdır. Bu klinik çalışmada, toraks cerrahisinde ultrasonografi eşliğinde “preemptif” yapılan TPVB’un, ameliyat esnasında opioid ilaç tüketimi, ameliyat sonrası ağrı, komplikasyon ve hasta memnuniyeti üzerine etkilerini araştırması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Elektif toraks cerrahisi geçirecek 18-65 yaş arası 25 hasta çalışmaya alındı ve 14 hastaya torakotomi (TKT grubu), 11 hastaya torakoskopi (TKS grubu) uygulandı. Grupların operasyon süreleri ve ameliyat esnasında ek opioid ilaç ihtiyaçları kaydedildi. Ameliyat sonrası dönemde ağrıya yönelik 0-1-2-6-12-24. saatlerdeki “Görsel Analog Ölçeği” (VAS) değerleri, 24 saat içindeki bulantı-kusma, hipotansiyon ve diğer komplikasyonlar kaydedildi. Ayrıca hastalara ameliyat sonrası dönemde “Hasta Memnuniyet Ölçeği” (HMÖ) uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmada torakotomi ile videotorakoskopi uygulanan hastalar arasında opioid ilaç kullanımı miktarı, VAS puanı, HMÖ puanı, ameliyat sonrası komplikasyon türü bakımından anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı. Ancak operasyon süresi bakımından TKS grubunda sürenin daha kısa olduğu bulundu. Diğer yandan tüm VAS puanı değerleri ile HMÖ sonuçları arasında da negatif korelasyon tespit edildi.

**Sonuçlar:** Çalışma sonunda TPVB işleminin gerek torakotomi gerekse videotorakoskopi yapılacak hastalarda ameliyat sonrası ağrının azaltılmasında, hasta konforunun sağlanmasında ve komplikasyonların azaltılmasında oldukça iyi bir seçenek olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Torakal paravertebral blok, ağrı, torakotomi, videotorakoskopi

## Giriş

Torakotomi girişimi sonrası ortaya çıkan komplikasyonları ve morbiditeyi artıran en önemli faktörlerden birisinin cerrahiye ikincil ağrı olduğu öteden beri bilinmektedir. Ağrıya yönelik uygulanan yetersiz analjezi cerrahi sonrası kısa dönemde hastaların iyileşmesinde gecikmeye, uzamış trakeal entübasyon ve ventilasyon ihtiyacı nedeni ile hastanede ve özellikle yoğun bakımda kalış süresinde uzamaya, tekrar entübasyon ihtiyacında artmış riske ve yüksek ekonomik maliyete neden olurken uzun dönemde ise akut ağrının kronik ağrıya dönüşmesi sonrası kronik kalıcı ağrıya (posttorakotomi sendromu), sosyal, emosyonel ve mental fonksiyonlarda azalmaya, günlük yaşam aktivitelerine geç dönmeye ve hasta memnuniyetinde azalmaya (hasta tükenmişliği) sebep olabilmektedir [1-5].

Torakal paravertebral blok (TPVB) lokal anesteziğin paravertebral alana enjekte edilmesi işlemi olup bu işlemin ciddi bir analjezi ve ameliyat sonrası dönemde üst düzey bir akciğer fonksiyonu sağladığı bilinmektedir. Bu işlemde lokal anestezi ilaç tek enjeksiyon tekniği ile verilebildiği gibi bir kateter yardımıyla devamlı infüzyon şeklinde de uygulanabilmektedir [4,6,7]. Yapılan hayvan deneylerinde paravertebral bloğun (PVB) “preemptif” (cerrahi müdahaleden

önceki analjezik müdahale) olarak yapılmasının periferik ve santral sensitizasyonun oluşmasını önleyerek ağrının artmasını ve uzamasını engellediği de gösterilmiştir [5].

Bu klinik çalışmada toraks cerrahisinde ultrasonografi eşliğinde “preemptif” yapılan TPVB’un intraoperatif opioid ilaç tüketimi, ameliyat sonrası erken dönem ağrı, komplikasyon ve hasta memnuniyeti üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlandı.

## Gereç ve Yöntemler

Bu klinik çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak elektif toraks cerrahisi uygulanacak 18-65 yaş arası 25 hasta üzerinden yapıldı. On bir hastaya videotorakoskopi (TKS grubu) ve 14 hastaya torakotomi (TKT grubu) uygulandı. Cerrahi öncesi tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI) ve Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologists; ASA) sınıflaması belirlenip kaydedildi. Lokal anesteziye bilinen hipersensitivitesi, kanama diyatezi, depresyon ve/veya anksiyete bozukluğu, obezite, geçirilmiş pnömotoraks öyküsü, frenik sinir paralizisi, ciddi aort darlığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ameliyat sonrası dönemde cerrahiye ikincil oluşan ağrı düzeylerini belirlemeye yönelik ameliyat sonrası 0-1-2-6-12-24. saatlerde ağrı puanı en düşük “0”, en yüksek “10”



puan olmak üzere "Görsel Analog Ölçeği (VAS)" uygulandı [2,21]. Ayrıca ameliyat sonrası cerrahiye ikincil ilk 24 saat içinde gelişen komplikasyonlar (bulantı-kusma, hipotansiyon gibi) kaydedildi. Diğer yandan hastaların ameliyat esnasında yapılan blok açısından memnuniyetlerini belirlemeye yönelik beş parametreden oluşan "Hasta Memnuniyet Ölçeği (HMÖ)" uygulandı. Bu ölçek "çok memnun=5", "memnun=4", "belirsiz veya emin değilim=3", "memnun değil=2" ve "hiç memnun değil=1" şeklinde puanlandı.

Operasyon odasına alınan hastalara hem ameliyat öncesi, hem de ameliyat esnasında EKG, sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basınçları (OAB), kalp tepe atımları (KTA), endtidal karbondioksit (ETCO<sub>2</sub>) değerleri, oksijen satürasyon (SPO<sub>2</sub>) değerleri, minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değerleri 5 dakika aralar ile operasyon bitene kadar ölçmeye ve kaydetmeye yönelik standart monitörizasyon uygulandı. Takiben 0,03-0,05 mg/ kg intravenöz (iv) yoldan verilen midazolam (Dormicum, Roche) ile sedasyon yapıldı. Hasta oturur pozisyona alındıktan sonra lineer 10–18 MHz ultrasonografi probu (EsaoteMyLab 30, Geneva, Italy) operasyon olacak tarafta paramedian düzlemde iki transvers çıkıntı arasına yerleştirildi. Torakal 6-7 vertebra seviyesinde transvers çıkıntılar ve süperior kostotransvers ligament ile plevra görüntüledi. Cilt, cilt altı dokunun 3 cc %2 lidokain HCL (Aritmal, Biosel) ile anestezi sağlandıktan sonra 18 gauge 50 mm'lik iğne (Pajunk, Geisingen, Germany) "in-plane" olarak superior kostotransvers ligamenti geçene kadar ultrasonografiyle ilerletildi ve iğne ucu torakal paravertebral alanda iken 20 ml %0,5 bupivakain hidroklorür (Marcaine %0,5, Astra Zeneca) enjeksiyonu yapıldı. Ultrasonografide lokal anestezi ilaç yayılımı ile plevranın çökme hareketi gözlemlendi. Blok uygulamasını takiben supin pozisyona alınan hastaların genel anestezi induksiyonu 2-3 mg/ kg propofol (Propofol %1, Fresenius), 1 mcg/ kg fentanil (Fentanyl, Janssen, Janssen Pharmaceutica) ve 0,5 mg/ kg rokuronyum bromür (Esmeron®, Organon) ile yapıldıktan sonra endikasyona göre çift lümenli tüp (ÇLT) yerleştirildi. ÇLT'nin pozisyonunun uygunluğu, akciğer seperasyonunun sağlandığı, supin ve lateral dekübit pozisyonlarında solunum seslerinin oskültasyonu, toraks duvarı hareketlerinin inspeksiyonu veya fiberoptik bronkoskop ile doğrulandı. Akciğerlerin etkin seperasyonu, torakotomi sonrası atelektazik

akciğerin görülmesi ile kanıtlandı. İnhalasyon anesteziği %2 sevorane (Sevorane®, Abbott) ile sağlanan idamede; tek akciğer ventilasyonu (TAV) öncesi %50 N<sub>2</sub>O/ %50 O<sub>2</sub>, TAV sırasında ve sonrasında ise %100 O<sub>2</sub> uygulandı. Ameliyat esnasında ek opioid ilaç ihtiyaçları kaydedildi ve gerekli koşulda fentanil iv yoldan uygulandı. Ameliyat sonrası derlenme odasına alınan olgular daha sonra Göğüs Cerrahisi servisine gönderildi

### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplara ait cerrahi girişim öncesi ve cerrahi girişim sırasında elde edilen monitorizasyon değerlerinin, yaş, BMI ve operasyon süresi değerlerinin gruplarda normal ve homojen dağıldığı tespit edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı tespit etmeye yönelik bu değişkenlere bağımsız değişkenler t testi (independent samples t test) uygulandı. Diğer yandan cinsiyet, ASA değerleri, ameliyat sırasında opioid kullanım miktarları, VAS puanları, komplikasyonlar ve HMÖ puanlarının gruplarda normal ve homojen dağılmadığı tespit edildi. Bu nedenle de gruplar arası farklılıkları değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca tüm değişkenler arasında istatistiksel korelasyonu belirlemeye yönelik Pearson korelasyon testi uygulandı.

Gruplar arası farklılıklarda P < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **Bulgular**

TKS grubundaki hastaların 6 tanesi erkek, 5 tanesi kadın olup hastaların yaş ortalaması 45,0 ± 16,8 yıl ve BMI değeri 25,9 ± 5,4 idi. Dört hasta ASA sınıf 1, 6 hasta ASA 2, 1 hasta ASA 3 idi. Ortalama operasyon süresi 68,6 ± 29,8 dakika olarak bulundu. Ameliyat esnasında 2 hastaya 75 mg fentanil iv yoldan uygulandı. Ameliyat sonrası dönemde 1 hastada bulantı-kusma görüldü. Ameliyat sonrası HMÖ puanı medyan değeri 5 olarak tespit edildi.

TKT grubundaki hastaların 12 tanesi erkek, 2 tanesi kadın olup hastaların yaş ortalaması 53,1 ± 12,6 ve BMI değeri 28,4 ± 4,0 idi. Bir hasta ASA sınıf 1, 10 hasta ASA 2, 3 hasta ASA 3 idi. Ortalama operasyon süresi 95,7 ± 27,5 dakika olarak tespit edildi. Ameliyat sırasında 2 hastaya 50 mg fentanil iv, 3 tanesine 75 mg fentanil iv yoldan uygulandı. Bir hastada ameliyat sonrası sırt ağrısı oldu. Ameliyat sonrası HMÖ puanı medyan değeri 5 olarak tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Gruplara ait demografik veriler, ameliyatta kullanılan opioid ilaç düzeyleri, VAS puanları, komplikasyon ve HMÖ değerleri.

Grup	Değişken	N	Minimum	Maksimum	Ortalama (*)/ Medyan	SS
TKS	Yaş	11	18	65	45,00*	16,90
	BMI		16	33	25,91*	5,43
	Ameliyat Süresi		25	110	68,64*	29,84
	Cinsiyet		1	2	1	0,52
	ASA		1	3	2	0,65
	Opioid miktarı		0	75	0	30,34
	VAS0		0	6	0	1,85
	VAS1		0	4	2	1,33
	VAS2		0	4	2	1,33
	VAS6		0	4	1	1,22
	VAS12		0	2	0	0,69
	VAS24		0	2	0	0,67
	Komplikasyon		0	2	0	0,60
	HMÖ			4	5	5
TKT	Yaş	14	26	67	53,14*	12,67
	BMI		23	33	28,43*	4,07
	Ameliyat Süresi		50	150	95,71*	27,52
	Cinsiyet		1	2	1	0,36
	ASA		1	3	2	0,53
	Opioid miktarı		0	75	0	33,20
	VAS0		0	9	0	2,97
	VAS1		0	8	0	3,01
	VAS2		0	8	0	2,83
	VAS6		0	6	0	2,21
	VAS12		0	7	0	2,06
	VAS24		0	4	0	1,07
	Komplikasyon		0	1	0	0,27
	HMÖ			3	5	5

BMI: vücut kitle indeksi, N: hasta sayısı, SS: standart sapma, VAS: Görsel Analog Ölçeği, HMÖ: Hasta Memnuniyet Ölçeği

Cerrahi girişim öncesi ve cerrahi girişim sırasında elde edilen monitorizasyon değerleri, yaş, cinsiyet, BMI, ASA değerleri, ameliyat esnasında opioid ilaç kullanım miktarı, VAS puanları, operasyona ait komplikasyonlar ve HMÖ puanları bakımından

gruplar arasında belirgin istatistiksel fark olmadığı bulundu. Ancak operasyon süreleri bakımından gruplar arasında belirgin fark vardı ( $t = 2,354$ ,  $P = 0,027$ ) ve bu süre TKS grubunda daha kısa tespit edildi (Tablo 2).



**Tablo 2.** Gruplar arası değişkenlerin istatistiksel analizi.

Değişken	t (*) / Z	P
Yaş	1,378*	0,181
BMI	1,328*	0,197
Ameliyat Süresi	2,354*	0,027
Cinsiyet	-1,688	0,091
ASA	-1,702	0,089
Opioid miktarı	-0,800	0,424
VAS0	-0,968	0,333
VAS1	-0,460	0,645
VAS2	-0,608	0,543
VAS6	-0,534	0,593
VAS12	-0,199	0,842
VAS24	-1,201	0,230
Komplikasyon	-0,233	0,816
HMÖ	-0,278	0,781

*Mann Whitney U testi, P < 0,05, (\*) Bağımsız değişkenler t testi  
BMI: vücut kitle indeksi, HMÖ: Hasta Memnuniyet Ölçeği, VAS: Görsel Analog Ölçeği, t: t puanı, Z: Z puanı*

Diğer yandan yaş ile ASA puanları (Pearson correlation = 0,468, P = 0,018) arasında ve cinsiyet (kadın=1, erkek=2 olarak değerlendirilmeye alındı) ile BMI değerleri (Pearson correlation = 0,547, P = 0,005) arasında pozitif korelasyon saptanırken cinsiyet ile ameliyat süresi değerleri (Pearson correlation = -0,399, P = 0,048) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca tüm VAS değerleri ile HMÖ sonuçları arasında da negatif korelasyon tespit edildi (P < 0,05) (Tablo 3).

## Tartışma

Torakal epidural blok (TEB) torakotomi ağrısı için altın standart bir yöntem olmasına rağmen birçok çalışmada TPVB'un TEB kadar efektif olduğu ve yan etkiler açısından olumlu sonuçlarının olduğu bildirilmiştir. Video yardımlı göğüs cerrahisinin son zamanlarda artmış popülaritesinden dolayı bazı yazarlar bu cerrahi esnasında uygulanan PVB'un ameliyat sonrası optimal analjezi sağladığını rapor etmişlerdir. TEB'in yan etkileri olarak %42 idrar retansiyonu, %22 bulantı, %22 kaşıntı, %8 uzamış operasyon zamanı ve teknik başarısızlık, %3 hipotansiyon ve %0,07 solunum depresyonu rapor edilmiştir [15]. PVB uygulaması toraks cerrahisi, çoklu kaburga kırığı, majör meme cerrahisi ve inguinal herni onarımı gibi operasyonlarda

etkili bir analjezi sağlamaya yönelik kullanılan basit, güvenli, öğrenmesi kolay ve komplikasyon oranları oldukça düşük bir lokal anestezi yöntemi olup paravertebral alanda somatik ve sempatik blok sağladığı ve bunun özellikle tek taraflı toraks operasyonlarında bir avantaj oluşturduğu önceden beri bilinmektedir [2, 8]. Aynı zamanda TEB uygulamasının kontrendike olduğu (koagülopati, lokal enfeksiyon, nörolojik hastalıklar ve zor torasik anatomi) hasta gruplarında da iyi bir seçenek olduğu kabul görmeye başlamıştır [8, 9]. Diğer yandan PVB uygulaması sırasında erişkinlerde blok başarısızlık oranı %10,1 olarak rapor edilmiştir [12, 13]. PVB'ye ait komplikasyonlar arasında %3,8-6,8 oranında istenmeyen damar yaralanmaları, %4-4,6 hipotansiyon, %2,4 hematoma, %1,3 cilt girişinde ağrı, %1 anestezi ilacın epidural ve intratekal yayılımı, %0,8-1,1 plevral delinme, %0,5 pnömotoraks rapor edilmiştir [10-12, 14]. Komplikasyonlar açısından yapılan bir çalışmada TPVB yapılan 14 torakotomi hastasının 10 tanesinde idrar retansiyonu, 5 tanesinde bulantı-kusma, 2 tanesinde hipotansiyon bildirilmiştir. Bir başka çalışmada TPVB yapılan 30 torakotomi hastasının 7 tanesinde bulantı-kusma, 1 tanesinde hipotansiyon tespit edilirken bir diğer çalışmada TPVB yapılan 46 torakotomi hastasının 5 tanesinde idrar retansiyonu, 2 tanesinde bulantı-kusma saptanmıştır [2]. Diğer yandan bu işlem epidural blok ile karşılaştırıldığında, tek taraflı sempatik blok ile hipotansiyon olmadan metabolik endokrin yanıtta pozitif etkinin söz konusu olduğu da ileri sürülmüştür [16]. Bizim çalışmamızda TKS grubundaki 1 hastada bulantı-kusma ve TKT grubundaki 1 hastada sırt ağrısı görüldü. Komplikasyonlar açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P = 0,936). Diğer yandan operasyon sonrasında oluşan ağrının yetersiz tedavisinin hareket kısıtlılığına ve yetersiz solunuma neden olduğu ve bu durumun da akciğerlerde sekresyonların atılamamasıyla beraber ateletazi, pnömoni ve pulmoner embolizme yol açabildiği bilinmektedir [6]. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde pulmoner komplikasyon görülmedi.

Posttorakotomi ağrısı nörojenik bir ağrı olup plevra ve kas hasarı, kostovertebral bileşkede bozulma ve interkostal sinir hasarı sonrası ortaya çıktığı bilinmektedir [10,13]. Bu ağrı opioid ilaçlara zayıf bir şekilde duyarlı olup bu ilaçlar özellikle solunum ve oksijenizasyon açısından sıkıntı yaratabilmektedir. Optimal etki elde etmek için önerilen uygun başlangıç ameliyat öncesi dönemde yapılan (preemptif) blok olup ve bu bloğun operasyon sonrası birkaç gün daha etkisini devam ettirdiği literatürde gösterilmiştir [13]. Bizim çalışmamızda

**Tablo 3.** Gruplar arası değişkenlerin korelasyon analizi.

Değişken	Cinsiyet	ASA	BMI	Süre	Opioid	VAS0	VAS1	VAS2	VAS6	VAS12	VAS24	Komp.	Memnuniyet	
Yaş	PC	0,110	0,468	0,299	-0,024	0,344	-0,179	-0,225	-0,392	-0,284	-0,194	0,002	0,059	0,162
	P	0,600	0,018*	0,147	0,909	0,092	0,391	0,279	0,052	0,168	0,352	0,994	0,779	0,439
Cinsiyet	PC		0,042	0,547	-0,399	0,049	-0,044	0,115	0,144	0,066	0,055	0,279	0,240	-0,354
	P		0,843	0,005*	0,048*	0,817	0,833	0,585	0,493	0,753	0,795	0,177	0,248	0,083
ASA	PC			0,176	0,249	0,041	-0,099	-0,086	-0,033	0,198	0,202	0,327	0,019	-0,145
	P			0,401	0,230	0,846	0,639	0,683	0,877	0,344	0,333	0,110	0,930	0,488
BMI	PC				0,096	0,254	-0,040	0,216	0,115	0,000	-0,075	0,091	0,100	-0,111
	P				0,647	0,221	0,851	0,300	0,586	0,999	0,721	0,664	0,635	0,598
Süre	PC					0,209	0,373	0,273	0,293	0,201	0,161	0,148	-0,126	-0,285
	P					0,316	0,066	0,187	0,156	0,334	0,443	0,480	0,548	0,167
Opioid	PC						-0,298	-0,235	-0,182	-0,047	-0,158	-0,003	-0,170	0,198
	P						0,148	0,259	0,384	0,825	0,450	0,989	0,415	0,343
VAS0	PC							0,736	0,586	0,444	0,516	0,354	-0,147	-0,748
	P							<0,001*	0,002	0,026	0,008*	0,083	0,482	<0,001*
VAS1	PC								0,816	0,658	0,626	0,545	-0,080	-0,604
	P								<0,001*	<0,001*	0,001*	0,005*	0,705	0,001*
VAS2	PC									0,761	0,724	0,588	0,178	-0,688
	P									<0,001*	<0,001*	0,002*	0,394	<0,001*
VAS6	PC										0,862	0,642	-0,090	-0,464
	P										<0,001*	0,001*	0,668	0,020*
VAS12	PC											0,471	-0,010	-0,513
	P											0,017	0,964	0,009*
VAS24	PC												-0,101	-0,444
	P												0,631	0,026*
Kompl	PC													-0,137
	P													0,515

Pearson korelasyon testi,  $P < 0,05$  (BMI: vücut kitle indeksi, HMÖ: Hasta Memnuniyet Ölçeği, VAS: Görsel Analog Ölçeği, PC: Pearson correlation, Komp: Komplikasyon)

bütün hastalara genel anestezi öncesi sedasyon eşliğinde TPVB uygulandı. Ameliyat sonrası 24 saatin sonunda yapılan ağrı değerlendirmesinde her iki grupta da VAS puanı medyan değerleri "0" olarak tespit edildi. Ayrıca tüm VAS puanları ile HMÖ puanları arasında negatif yönde korelasyon olduğu tespit edildi. Bu sonuçlarla da VAS puanları düştükçe hasta memnuniyet düzeylerinin arttığı sonucuna ulaşıldı. Nitekim çalışma sonunda hastalara ait ameliyat sonrası 24. saat VAS puanı medyan değerleri her iki grupta da "0" olarak bulunurken HMÖ puanı medyan değerleri her iki grupta da "5" olarak tespit edildi. Sonuç olarak TPVB uygulaması sonrası hem ameliyat esnasında opioid ilaç tüketiminin ciddi derecede azaldığı ve hem de ameliyat sonrası dönemde hastalarda oldukça iyi bir konfor sağlandığı gözlemlendi. Diğer yandan videotorakoskopik girişimlerde ortaya çıkan ağrının düzeyinin, torakotomi

girişimlerine göre daha düşük seviyelerde olduğu literatürde gösterilmiştir [17,18]. Nitekim bizim çalışmamızda da torakoskopik girişim uygulanan hastalarda VAS puanlarının düşük, memnuniyet oranlarının ise yüksek olması literatür bilgileriyle örtüşmektedir. Ancak TPVB uygulanan TKT grubundaki hastaların VAS puanlarının, komplikasyon ve memnuniyet düzeyi oranlarının TKS grubundaki hastaların değerleri ile benzer olması ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmaması TPVB' un torakotomi uygulanan hastalarda dahi torakoskopi uygulanan hastalardaki kadar ameliyat esnasında ve sonrasında yeterli konfor sağladığı ve yeterli analjezi oluşturabildiği görüldü. Bu bulgularla da özellikle torakoskopi yapılamayan ve torakotomi uygulanması gereken hastalarda ağrı kontrolü açısından bu yöntemin oldukça avantajlı bir seçenek olabileceği düşünüldü.

Diğer yandan literatürde paravertebral blok oluşturmada paravertebral alana verilebilecek pek çok ilaç ileri sürülmüştür. Bupivakain isimli ilaç ise literatürde bu uygulamada en yaygın kullanılmış ilaçlardan birisidir. Ancak tüm bu bulgulara rağmen henüz ne en iyi ilaç ne de en iyi ilaç konsantrasyon düzeyi literatürde tam olarak tarif edilmemiştir [4,5]. Bizim çalışmamızda da hastalara TPVB işlemi için %0,5'lik bupivakain enjeksiyonu sedasyon anestezisi altında ve oturur pozisyonda ultrasonografi eşliğinde plevra depresyonu görülerek ve tek denemede başarılı bir şekilde tek doz halinde uygulandı ve hastaların tamamında paravertebral blok sağlandı. Çalışmamızda TPVB uygulanan gruplar arasında ameliyatın 0-1-2-6-12-24 saatlerinde VAS puanları bakımından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Yine her iki grup arasında ameliyat sırasında opioid ilaç kullanım ihtiyacı ve ameliyat sonrası dönemde hasta memnuniyeti ve komplikasyonlar açısından da anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgularla da adı geçen bu ilacın bu çalışmada önerilen dozlarda paravertebral blok sağlamada yeterli düzeyde etkin olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, TPVB işleminin gerek torakotomi gerekse videotorakoskopi yapılacak hastalarda ameliyat sonrası ağrının azaltılmasında, hasta konforunun sağlanmasında ve komplikasyonların azaltılmasında oldukça iyi bir seçenek olabileceği düşünüldü.

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

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

### **Kaynaklar**

1. Muehling BM, Halter GL, Schelzig H, et al. Reduction of postoperative pulmonary complications after lung surgery using a fast track Cclinical pathway. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 174-80.
2. Davis R, Myles P, Graham J. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral block vs epidural block for thoracotomy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2006; 96: 418.
3. Pluijms W, Steegers M, Verhagen A, Scheffer G, Wilder-Smith O. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta AnaesthesiolScand* 2006; 50: 804-8.
4. Kotze A, Scally A, Howell S. Efficacy and safety of different techniques of paravertebral block for analgesia after thoracotomy: a systematic review and metaregression. *Br J Anaesth* 2009; 103: 626-36.
5. Romero A, Garcia JEL, Joshi GP. The state of the art in preventing postthoracotomy pain. *Semina Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 2013: 116-24.
6. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2: CD009121.
7. Komatsu T, Sowa T, Kino A, Fujinaga T. The importance of pleural integrity for effective and safe thoracic paravertebral block: a retrospective comparative study on postoperative pain control by paravertebral block. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20: 296-9.
8. Karmakar MK. Thoracic paravertebral block. *Anesthesiology* 2001; 95: 771-80.
9. Sabanathan S, Smith PJB, Pradhan GN, Hashimi H, Eng J-B, Mearns AJ. Continuous intercostal nerve block for pain relief after thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1261-3.
10. Ng A, Swanevelde J. Pain relief after thoracotomy: is epidural analgesia the optimal technique? *Br J Anaesth* 2007; 98: 159-62.
11. Davies R, Myles P, Graham J. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006; 96: 418-26. Erratum in *Br J Anaesth*. 2007; 99: 768.
12. Lönnqvist P, Mackenzie J, Soni A, Conacher I. Paravertebral blockade. Failure rate and complications. *Anaesthesia* 1995; 50: 813-5.
13. Richardson J, Sabanathan S, Jones J, Shah R, Cheema S, Mearns A. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth* 1999; 83:387-92.
14. Naja Z, Lönnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia* 2001; 56: 1181-201.

15. Komatsu T, Kino A, Inoue M, Sowa T, Takahashi K, Fujinaga T. Paravertebral block for video-assisted thoracoscopic surgery: analgesic effectiveness and role in fast-track surgery. *Int J Surg* 2014; 12: 936-9.
16. Komatsu T, Sowa T, Takahashi K, Fujinaga T. Paravertebral block as a promising analgesic modality for managing post-thoracotomy pain. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20: 113-6.
17. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, et al. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 1993; 56: 1285-9.
18. Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T, et al. Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 712-8.
19. Demmy TL, Curtis JJ. Minimally invasive lobectomy directed toward frail and high-risk patients: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 194-200.
20. Yim AP. VATS major pulmonary resection revisited--controversies, techniques, and results. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 615-23.
21. Reading AE. Testing pain mechanisms in persons in pain. In, Wall PD, Melzack R, eds., *Textbook of Pain*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, pp 195-204.

■ Orjinal Makale

## Pankreatik duktal adenokarsinomlar ve ampüller bölge adenokarsinomlarında HSF-1 ve P53 ekspresyonlarının prognostik faktörlerle ilişkisi

### *Relationship of HSF-1 and P53 expressions to prognostic factors in pancreatic ductal adenocarcinomas and ampullary region adenocarcinomas*

Mehmet ZENGİN<sup>1\*</sup>, Nevra DURSUN<sup>2</sup>, Hüsnüye Esra PAŞAOĞLU<sup>3</sup>, Oğuz KOÇ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Yozgat Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Yozgat

<sup>2</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

<sup>3</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

<sup>4</sup>Acıbadem Aile Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

#### ÖZ

**Amaç:** Periampüller bölge adenokarsinomları; pankreas ve ampüller bölge tümörlerini içine alan, medikal ve cerrahi tedaviye dirençli ve hızlı metastatik progresyon gösteren tümörlerdir. Isı şok faktörü-1, ısı şok genlerini aktif hale getirir ve malign transformasyon ve kanser hücrelerinde çoğalmayı kolaylaştırır. P53 ise pankreatik kanserlerin %50'sinden fazlasında mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı bir genidir. Bu çalışmada HSF-1 ve P53 ekspresyonlarının tümör boyutu, lenf nodu metastazı, tümör evresi, tümör diferansiyasyonu ve prognoz ile ilişkisi analiz edilmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uygulanan 69 pankreatikoduodenektomi materyali; HSF-1/P53 ekspresyonu, yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör evresi, tümörün diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı varlığı ve prognoz açısından yeniden araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda, %10'un üzerinde boyanma görülen olgularda, büyük tümör boyutu, ileri evre tümör varlığı, yüksek dereceli tümör varlığı, pozitif lenf düğümü ve kötü prognoz daha fazla oranda izlenmiştir.

**Sonuçlar:** Çalışmamız HSF-1 ve P53 ekspresyonlarının, özellikle yüksek dereceli periampüller bölge adenokarsinomlarının gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca bu iki marker, az differansiyasyonlu adenokarsinom tanısında diğer parametreler ile birlikte tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Periampüller bölge adenokarsinomları, pankreas, duktal adenokarsinom, ampulla, HSF-1, P53, prognostik faktörler

Corresponding Author\*: Mehmet ZENGİN, MD. Yozgat Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Yozgat, TÜRKİYE

e-mail: mz1379@hotmail.com

Doi. 10.18663/tjcl.284388

Received 08.03.2017 accepted 05.01.2017

## ABSTRACT

**Aim:** Periampullary region adenocarcinomas, which includes pancreatic ductal adenocarcinoma and ampullary carcinoma is one of the malignant tumors with characterized by rapid metastatic progression and resistant to medical and surgical treatments. Heat shock genes are activated by heat shock factor-1 and facilitates malignant transformation and cancer cell proliferation. P53 is a tumor suppressor gene which mutated in more than 50% of pancreatic cancers. In this study, the relation of parameters which include tumor size, lymph node metastasis, tumor stage, tumor grade and prognosis with HSF-1 and P53 expression was analysed.

**Material and Methods:** 69 pancreaticoduodenectomy materials which performed in the Istanbul Education and Research Hospital were researched entirely about the HSF-1/ P53 expression, age, gender, tumor location, tumor size, tumor stage, tumor grade, presence of lymph node metastasis and prognosis.

**Results:** In our study, tumors which stained >10%, had more percentage in large tumor size, advanced stage tumors, high grade tumors, positive lymph nodes and poor prognosis.

**Conclusion:** Our study suggest that HSF-1 and P53 expression plays role at carcinogenesis of especially high grade periampullary region adenocarcinomas. In addition, these two markers may be preferred in combination with other parameters, at the diagnosis of poor differentiated adenocarcinomas.

**Keywords:** Periampullary region adenocarcinomas, pancreas, ductal adenocarcinoma, ampullary, HSF-1, P53, prognostic parameters

## Giriş

Periampüller bölge adenokarsinomları (PBA), pankreas ve ampüller bölge adenokarsinomlarını (ABA) içine alan, gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölüm nedenlerinde ön sıralarda yer alan ve çok hızlı sistemik yayılımı ile diğer kanserlerden farklılık gösteren tümörlerdir [1]. PBA'lar özellikle de pankreatik duktal adenokarsinomlar (PDA), mortalitesi yüksek olan hastalıklardan olup dünyada kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci, Amerika Bileşik Devletleri'nde ise dördüncü yeri tutmaktadır [2,3]. Tanı anında olguların büyük kısmında tümör organ sınırlarını aşmış ve olguların yalnızca %20'sinde rezeksiyon mümkün olabilmektedir [4]. PBA'ların gerek sessiz ilerlemesi, gerekse tıbbi tedaviye direnç göstermesi nedeniyle, prognoz ve tedaviyi yönlendirmek için sürekli yeni alanlarda çalışmalar yapılmaktadır [5,6].

Isı şok proteinleri (HSP) hücre yaşamında kritik rol oynamakta olup Isı şok proteini-1 (HSF-1) ısı şok cevabında düzenleyici ve P53 proteini ile de ilişkili olan bir faktördür [7,8]. Bu regülatörle çeşitli organlarda yapılan çeşitli çalışmalarda, prognostik yarar ve hedefe yönelik tedavi açısından olumlu yanıtlar bulunmuştur [8]. Literatürde PBA'larda HSF-1 ekspresyonu ile alakalı çok az sayıda çalışma mevcut olup, ileri çalışmalarla hedefe yönelik tedavilerde faydalı olabilmek için, bu çalışmayı sunduk.

## Gereç ve Yöntemler

### Olgu Seçimi

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2000-2012 yılları içerisinde gelen ve parafin bloklarına ulaşılabilen 69 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bilgileri arşiv kayıtlarından elde edildi. Bu olgular pankreas ve ampulla olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki grup; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, histolojik diferansiyasyon, tümör evresi, lenf nodu metastazı ve prognoz açısından yeniden değerlendirildi. Saptanan bulgular ile HSF-1 ve P53 arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

### Histolojik Diferansiyasyon ve Evreleme

Olgulara ait tüm Hematoksilin&Eozin boyalı arşiv preparatları yeniden gözden geçirildi. Gerekli görülen bloklardan tekrar kesitler alındı. Olguların tümü Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 ezokrin pankreas ve ampulla tümörleri sınıflama ve evreleme sistemine göre tekrar gruplandı [1].

### İmmünohistokimyasal Çalışma

Tümörün özelliklerini en iyi yansıtan örneklerin rutin işlemlerden geçmiş bloklarından biri seçilerek 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. İmmünohistokimyasal (İHK) incelemede HSF-1 [E-4: sc-17757 (1:30), Mouse monoklonal, cat no: Lot-A0411, Santa Cruz Biotechnology, USA] ve P53

[Ab-5 (1:200), Mouse monoclonal, cat no: MS-186-P1, Thermo Scientific, USA] antikorları kullanıldı. Çalışma öncesinde pozitif kontrol olarak HSF-1 için memeye ait invazivduktal karsinom dokusu, P53 için ise kolon adenokarsinomu dokusu kullanıldı. Pozitif kontrol için seçilen ancak primer antikorun damlatılmadığı örnekler ise negatif kontrol olarak kabul edildi. İHK'sal çalışma streptavidin/avidin/biotin yöntemiyle yapıldı. Boyamada Leica Bond Max tam otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı kullanıldı.

### **İmmünohistokimyasal Skorlama**

İHK'sal incelemede HSF-1 ve P53 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her tümörde en az 1000 tümör nükleusu sayılmış olup semikantitatif ve subjektif derecelendirme sistemi kullanılarak tümör hücrelerindeki boyanma varlığı, boyanma şiddeti ve boyanmanın yaygınlığı incelendi. Boyanma yaygınlığı semikantitatif olarak aşağıdaki gibi gruplandı:

- 0: Boyanma yok veya tümörün %5'inden az
- 1: Boyanma yaygınlığı %5-10 arası.
- 2: Boyanmanın yaygınlığı %10- 100 arası

Boyanma şiddeti subjektif olarak zayıf, orta ve kuvvetli olarak gruplandı. İstatistiksel değerlendirme sırasında grup 0 ve grup 1 olguları birleştirildi.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Ki-Kare test, sağlanamadığında ise Fischer test kullanıldı. Uyum analizinde Kappa uyum testi kullanıldı. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanıldı. Veri sunumu; sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler kullanılarak yapıldı. Anlamlılık sınırı  $P < 0,05$  olarak kabul edildi.

### **Bulgular**

Çalışmaya alınan olguların 50'si (%72,4) erkek, 19'u (%27,6) kadın olup, ortalama yaş 61,8 (en küçük 36, en büyük 88) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı incelendiğinde, 34'ünün (%49,2) 51-80 yaş aralığında olduğu görülmüştür.

### **Tümör lokalizasyonu**

Tümör olguların 33'ünde (%47,8) pankreas, 36'sında (%52,2) ampulla yerleşimlidir.

### **Tümör boyutu**

Olgulara ait materyallerde tümörler en küçük 1 cm, en büyük 7 cm çapa sahip olup, olguların 24'ünde (%34,7) tümör çapı 2 cm ve altında, 45'inde (%65,2) 2 cm'nin üstünde saptanmıştır.

### **Pozitif lenf nodu**

Olguların 38'inde (%55,1) bölgesel lenf nodülü metastazı izlenmiş, 31 (%44,9) olguda metastaz saptanmamıştır. Olgularda en az 1, en fazla 13 adet lenf nodu metastazı izlenmiştir.

### **Evre**

Olguların 21'i (%31,0) PT2, 39'u (%56,0) PT3, 9'u (%13) ise PT4 olarak tespit edilmiştir.

### **Prognoz**

Olguların 33'ünün (%68,7) öldüğü, 15'inin ise (%31,2) yaşadığı görüldü. Ortalama sağ kalım süresi 50,5 ay (en az 6, en çok 83 ay) olarak bulunmuştur.

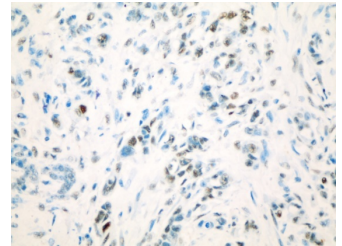
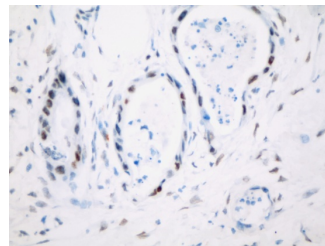
### **Histolojik Diferansiyasyon**

Olguların 6'sında (%8,7) tümör iyi diferansiye, 54'ünde (%78,2) tümör orta diferansiye, 9'unda (%13,1) az diferansiye olarak değerlendirilmiştir.

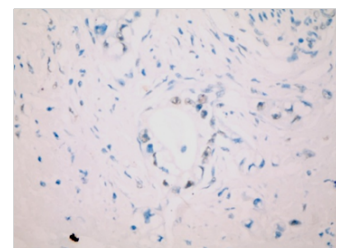
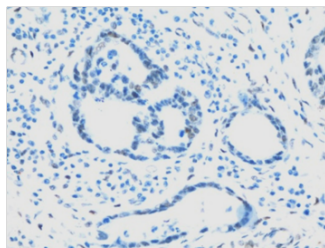
### **İmmünohistokimyasal bulgular**

#### **Genel Bulgular**

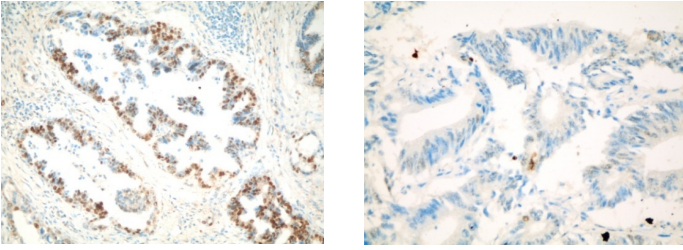
HSF-1: 42 olguda (%60,8) HSF-1 ile boyanma izlenmezken; 27 (%39,1) olgu HSF-1 ile pozitif boyanmıştır. Pozitif olguların 23'ünde (%85,1), boyanma yaygınlığı %10'nun üzerinde saptanmış olup (Resim 1-3); 4 olguda (%14,9) %10'nun altında saptanmıştır (Resim 2-3). P53: Olguların 12'sinde (%17,3) P53 ile boyanma izlenmezken; 57'sinde (%82,6) boyanma saptanmıştır. Pozitif olguların 51'inde (%89,4) boyanma yaygınlığı %10'nun üzerinde saptanmıştır (Resim 4-5). 6 olguda (%8,6) ise boyanma yaygınlığı %10'nun altında saptanmıştır.



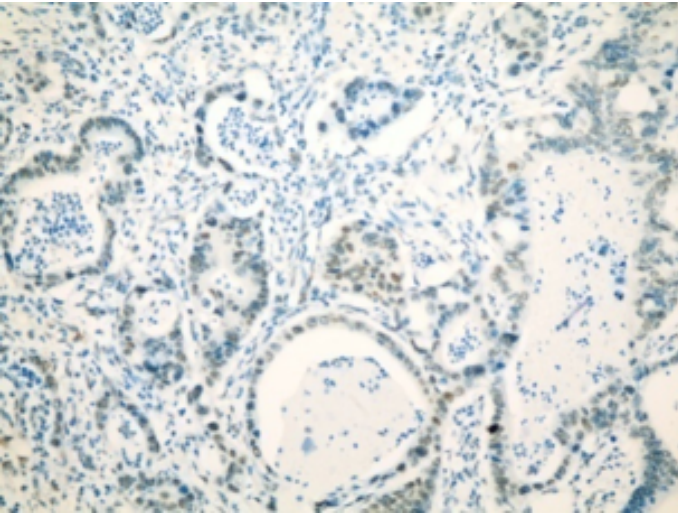
**Resim 1.** PDA'larda HSF-1 ile kuvvetli ve %10'un üzerinde nükleer pozitif boyanma



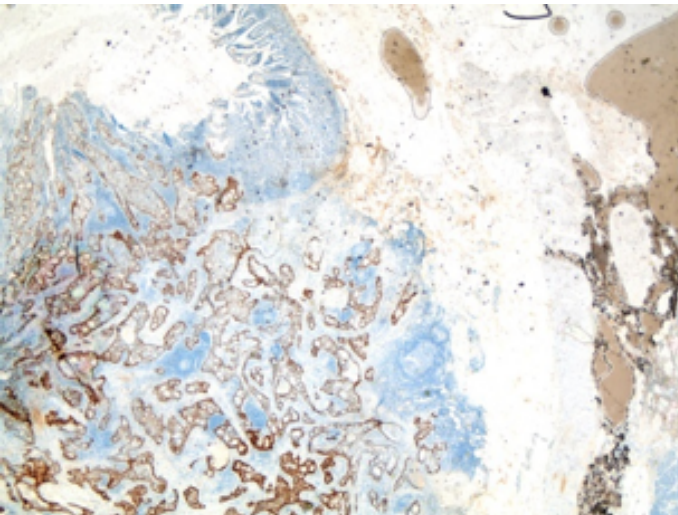
**Resim 2.** PDA'larda HSF-1 ile zayıf ve %10'un altında nükleer pozitif boyanma



**Resim 3.** ABA'larda HSF-1 ile nükleer pozitif boyanma (sağda %10'un üzerinde ve kuvvetli, solda %10'un altında ve zayıf)



**Resim 4.** PDA'larda P53 ile %10'un üzerinde kuvvetli nükleer pozitif boyanma



**Resim 5.** ABA'larda P53 ile %10'un üzerinde kuvvetli nükleer pozitif boyanma

### **Tümör boyutu**

HSF-1 ve P53; boyanma yaygınlığı %10'un altında ve %10'un üzerinde olan hastalar arasında, istatistiksel olarak anlamlı ( $P > 0,05$ ) fark görülmemiştir (Şekil 1-2). Ancak %10'un üstünde HSF-1 boyanma yaygınlığı olan olguların %78'inde; %10'un

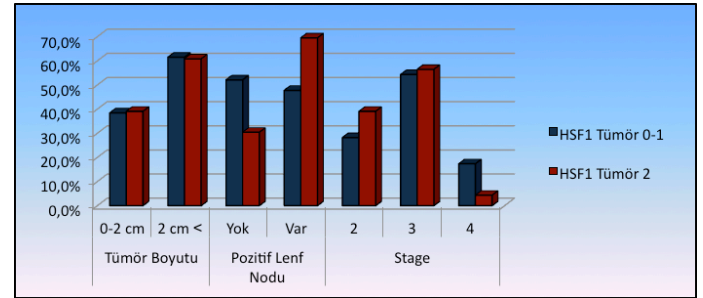
üzerinde P53 boyanma yaygınlığı olan olguların %88'inde tümör çapı 2 cm ve üstündedir.

### **Pozitif lenf nodu**

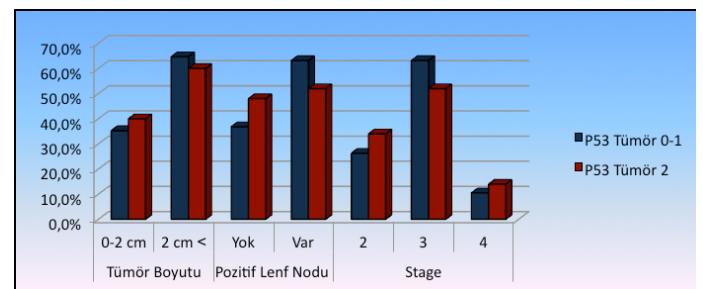
HSF-1 ve P53; boyanma yaygınlığı %10'un altında ve %10'un üzerinde olan hastalar arasında, istatistiksel olarak anlamlı ( $P > 0,05$ ) fark görülmemiştir (Şekil 1-2). Ancak %10'un üstünde HSF-1 boyanma yaygınlığı olan olguların %70'inde; %10'un üzerinde P53 boyanma yaygınlığı olan olguların %50'sinde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır.

### **Evre**

HSF-1 ve P53; boyanma yaygınlığı %10'un altında ve %10'un üzerinde olan hastalar arasında, evre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı ( $P > 0,05$ ) fark görülmemiştir (Şekil 1-2). Ancak %10'un üstünde HSF-1 boyanma yaygınlığı olan olguların %50'sinde; %10'un üzerinde P53 boyanma yaygınlığı olan olguların %70'inde PT3 ve PT4 tümör saptanmıştır.



**Şekil 1.** HSF-1 ile Tümör boyutu/pozitif lenf nodu/stage arasındaki istatistiksel ilişki (0-1: %10'un altında; 2: %10'un üzerinde)

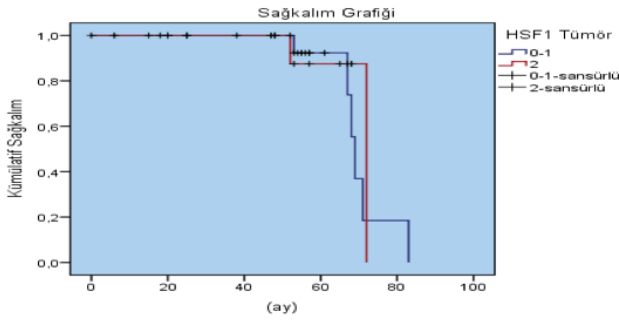


**Şekil 2.** P53 ile tümör boyutu/pozitif lenf nodu/stage arasındaki istatistiksel ilişki (0-1: %10'un altında; 2: %10'un üzerinde)

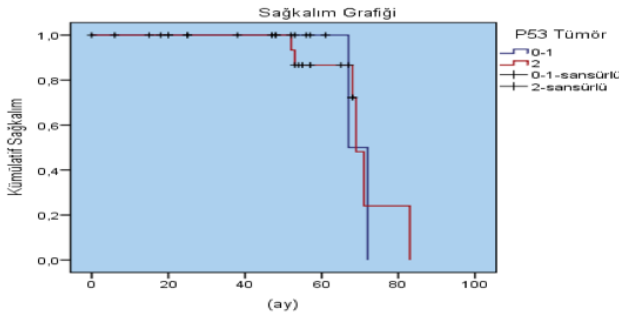
### **Prognoz**

HSF-1 ve P53; boyanma yaygınlığı %10'un altında ve %10'un üzerinde olan hastalar arasında, prognoz dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı ( $P > 0,05$ ) fark görülmemiştir (Şekil 3-4). Ancak 5 yıllık takip sürecinde, %10'un üstünde HSF-1 boyanma yaygınlığı olan olguların %82'sinin; %10'un üstünde P53 yaygınlığı olan olguların ise %76'sının öldüğü saptanmıştır.





**Şekil 3.** HSF-1 ile prognozun arasındaki istatistiksel ilişki (0-1: %10'un altında; 2: %10'un üzerinde)



**Şekil 4.** P53 ile prognozun istatistiksel ilişkisi (0-1: %10'un altında; 2: %10'un üzerinde)

#### Derece

HSF-1 ve P53; boyanma yaygınlığı %10'un altında ve %10'un üzerinde olan hastalar arasında, grade dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı ( $P > 0,05$ ) fark görülmemiştir. Ancak %10'un üstünde HSF-1 pozitifliği olan olguların %90'ında; %10'un üzerinde P53 boyanma yaygınlığı olan olguların %88'inde orta ve az diferansiye tümör saptanmıştır.

#### Tartışma

Periampüller bölge denilen ampulla çevresindeki 2 cm'lik küçük bir alan, temel olarak pankreas ve ampulla olmak üzere iki anatomik yapıdan oluşmakta olup bu bölgeden çıkan kanserler, PDA ve ABA olmak üzere iki ana gruba sınıflanmaktadır [1]. PDA yüksek mortaliteye sahip olan bir hastalık olup kansere bağlı ölüm nedenlerinde ön sıralarda yer almaktadır [2,3]. Etiyolojisinde yaşın yanı sıra, sigara, tip 2 diabetes mellitus, fazla yağ içeren beslenme, kronik pankreatit, Primer sklerozan kolanjit, herediter pankreatit, ailesel pankreas kanseri varlığı yer almaktadır [4,5].

ABA'lar seyrek görülen tümörler olup tüm sindirim sistemi kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır [6]. 60-80 yaşları arasında daha sık görülmekte olup Familyal adenomatöz polipozis ile ilişkili hastalarda daha erken yaşlarda gözükmektedir [6]. HSF-

1, sıcaklık şoku, oksidatif stres ya da aminoasit analogları gibi tüm stres koşullarında hücre tepkide önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür [7,8].

PBA'lar tanı anında sıklıkla tümör boyutu 2 cm'den büyük olup, az diferansiye ve ileri evre tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bölge kanserlerinin %80-85'i pankreas, %15-25'i ampulla vateri kökenli olup erkeklerde daha sık görülmektedir [9]. PBA'ların erkeklerde daha sık rastlanmakta olup görülme sıklığı yaşla birlikte giderek artmaktadır. Johnson CD ve ark. [10] yaptığı çalışmada olguların yaş ortalaması 61,9, Filiz G ve ark. [11] yaptığı çalışmada ortalama yaş 60,6 yıl, Nuzzo G ve ark. [12] yaptığı çalışmada ise ortalama yaşı 67,4 yıl olarak bildirmiştir. Çalışmamızda ortalama yaş 61,8 olarak saptanmış olup, olguların %49,2'sinin 51-80 yaş aralığında olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, cinsiyet, yaş, tümör boyutu, tümör evresi, tümör derecesi ile ilişkili bulgularımız literatür bilgileri ile benzerlik göstermekle beraber lenf nodu metastazı ve prognostik sonuçlarımız hafif düşük, ampulla tümörleri ise hafif yüksek oranda oranda izlenmiştir. Bu bulgunun olgu sayısının azlığına, hasta seçimine ve pankreatik duktal adenokarsinomlarının çoğunlukla inoperabl olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Sıcaklık organizmalardaki fizyolojik fonksiyonları etkileyen en önemli çevresel etmenlerden biridir [13]. Isı şok genlerinin transkripsiyonunun başlaması giderek artan stres sinyallerine karşı bir yanıttır [13,14]. Sıcaklık şoku yanıtının gen düzenlenmesi üzerine yapılan araştırmalar sonucunda üç tip sıcaklık şok faktör geni olduğu belirlenmiştir [14,15]. Ancak memelilerde HSF-1 strese yanıtta dominant faktördür [16]. Çalışmalar HSF-1'in etkilerinin çok komplike olduğunu ve malignitenin kontrolü, tümör büyümesi vs. gibi geniş bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [17,18]. Ayrıca birçok kanser türünde de (epidermoid karsinom, multiple myelom, lenfoma vs.) HSF-1 seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [19-21]. Bununla beraber HSF-1, P53 proteinin düzenlenmesinde de rol oynamakta olup, HSF-1 eksikliğine sahip hücrelerde P53'ün biriktiği ve HSF-1'in P53 aracılı hücre döngüsünü duraklatmada önemli rol oynadığı ortaya konmuştur [22].

PDA'larda tümör gelişimine katkı sağlayan mutasyonlar belli bir sıra ile ilerlemektedir [23]. PDA'ların oluşumu ve ilerlemesi ile ilgili önerilen modellerde, PanIN evrelendirmesi dikkate alınmakta olup, P53 mutasyonları PanIN-2/3 gibi daha geç evrelerde ortaya çıkmaktadır [23,24]. PDA'ların gelişimi ve ilerlemesinde, birçok yolla rol alması nedeniyle, P53 aracılı hücre döngüsü düzenlenmesinin önemli olduğu görülmektedir [24].

HSF-1/P53-Tümör boyutu: PBA'lar sıklıkla 2 cm'den büyük tümörler olarak karşımıza çıkmakta olup tümör çapının sağ kalıma etkisini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır [25]. PDA'ların prognostik faktörler ile ilişkilerinin değerlendirildiği bir derlemede 36 makale yer almakta olup 29'unda büyük tümör boyutunun artmasının sağ kalıma negatif etkisi olduğu belirtilmektedir [26]. Yine aynı çalışmada tümör çapının, bölgesel lenf nodu metastazı ve cerrahi sınır pozitifliğinden sonra sağ kalımda en etkili parametre olduğu belirtilmiştir [26]. Çalışmamızda 2 cm'den büyük tümör varlığı yüksek oranda (%78,2) izlenmiştir. Ayrıca %10'un üstünde HSF-1 ve P53 boyanma yaygınlığı olan olgularda, 2 cm ve üstünde tümör boyutu (%78-88) daha yüksek oranda saptanmıştır.

PBA'lar sıklıkla orta ve az diferansiye tümörler olarak karşımıza çıkmakta olup; az diferansiye tümörler lenfovasküler invazyon ve bölgesel lenf nodu metastazını daha sık yapması nedeniyle, kötü prognozla ilişkili olarak bulunmaktadır [27,28]. Michelassi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; olguların % 50'si iyi diferansiye, %34,1'i orta diferansiye, %15,2'si ise az diferansiye olarak izlenmiştir [28]. Çalışmamızda da orta ve az diferansiye tümörler yüksek oranda (%91,3) izlenmiştir. Ayrıca %10'un üstünde HSF-1 ve P53 pozitifliği olan olgularda, orta-az diferansiye tümör daha yüksek oranda izlenmiştir (%90-88).

PBA'lar çoğunlukla tanı anında lenf nodu metastazı yapmış tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır [29]. Birçok çalışmada PDA'larda lenf nodu metastazının sağ kalımda etkili olduğu bildirilmektedir [29,30]. Riediger H ve ark. [31] yaptığı çalışmada, bölgesel lenf nodu metastazının, sağ kalıma etkili en önemli parametre olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda lenf nodu metastazındaki yükseklik belirgin değildir (%55,1). Ancak %10'un üstünde HSF-1 ve P53 pozitifliği olan olgularda, lenf nodu pozitifliği HSF-1 ile daha yüksek oranda (%72), P53 ile ise benzer oranda (%50) izlenmiştir.

Hem PDA'lar hem de ABA'larda lokal yayılım, TNM sınıflamasına göre tümörün evresinin ilerletmektedir [32]. Her iki bölge karsinomları da; peripankreatik yağ dokusu, duodenum kasları ve mukozasına doğru lokal yayılım gösterebilmektedir [32,33]. Çalışmamızda da ileri evre tümör varlığı yüksek oranda (%69) izlenmiştir. Ayrıca HSF-1 ve P53 ile boyanma yaygınlığı %10'un üzerinde olan olgularda PT3-PT4 tümör varlığı; HSF-1 ile daha yüksek oranda (%70), P53 ile ise benzer oranda (%50) izlenmiştir.

PDA'lı olgularda ortalama yaşam süresi 6-10 ay olup, beş yıllık sağ kalım %4'tür. ABA'lar ise PDA'ya göre daha iyi prognoza sahip olup 5 yıllık yaşam %30-%60 olarak bildirilmektedir [32,33]. PDA'larda rezeksiyon uygulanan olgularda bile bu

oran %20'nin altında olup rezeke edilemeyen tümörlerde ise ortalama yaşam süresi 3-5 aydır [33]. Çalışmamızda mortalitedeki yükseklik belirgin değildir (%68,7). Ancak %10'un üstünde HSF-1 ve P53 pozitifliği olan olgularda, mortalite (%82-76) yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızda HSF-1/P53 ile %10'un üzerinde boyanma görülen olgularda; büyük tümör boyutu, pozitif lenf düğümü varlığı, ileri evre tümör varlığı, yüksek dereceli tümör varlığı ve düşük prognoz daha fazla oranda izlenmiştir. Sonuç olarak yapılan birçok çalışmaya rağmen pankreas kanserlerinde prognoz bakımında gelişmeler sınırlı olup, halen çözülmeyi bekleyen birçok soru mevcuttur. Bulgularımız HSF-1 ve P53'ün özellikle az diferansiyasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmüş olup, bu moleküllerin mevcut tedavilere katkıda bulunma ve hedefe yönelik tedavileri geliştirmek için yüksek potansiyele sahip olduğunu düşünüyoruz. Bu moleküller üzerinde daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

### Kaynaklar

1. World health organization classification of tumours the digestive system. 4th edition. Ed: Bosman T, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. IARC Press Lyon, 2010.
2. Saif MW. Pancreatic cancer: Is this bleak landscape finally changing? Highlights from the 43rd ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA 2007; 8: 365-73.
3. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 349-58.
4. Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: A meta analysis. Neoplasia 2005; 7: 17-23.
5. Trimbath JD, Griffin C, Romans K, Giardiello FM. Attenuated Familial adenomatous polyposis as ampullary. Gut 2003; 52: 903-4.
6. Balanchandran P, Sikora SS, Kapoor S, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. Pancreas 2006; 32: 390-5.
7. Hanh JS, Hu Z, Thiele DJ, Iyer VR. Genome wide analysis of the biology of stress responses through heat shock transcription factor. Mol Cell Biol 2004; 24:5 2549-56.



8. Dudeja V, Chugh RK, Sangwan V, et al. Prosurvival role of Heat shock factor-1 in the pathogenesis of pancreatobiliary tumors. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G948-55.
9. Popovici A, Popescu I, Ionescu MI, et al. The periampullary carcinoma. Clinical and therapeutic alternatives. *Chirurgia (Bucur)* 2000; 95: 407-24.
10. Filiz G, Yerci O, Adim SB, et al. Periampullary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1247-49.
11. Johnson CD, Özmen MM. Pankreas kanseri. Temel Cerrahi, Sayek İ (Ed), 3. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 2004: 1429-36.
12. Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Giovannini I. Palliation of unresectable periampullary neoplasms: Surgical versus non-surgical approach. *Hepatogastroenterol* 2004; 51: 1282-5.
13. Banerji SS, Berg L and Morimoto R. Transcriptional and post transcriptional regulation of avian HSP-70 gene expression. *J Biol Chem.* 1986; 261: 15740-5.
14. Nakai A, Morimoto RI. Characterization of a novel chicken Heat shock transcription factor, HSF-3, suggests a new regulatory pathway. *Mol Cell Biol* 1993; 13:1983-97.
15. Morimoto RI. Regulation of the heat shock transcriptional response: Cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes Dev* 1998; 12: 3788-96.
16. Dai C, Whitesell L, Rogers AB, Lindquist S. Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. *Cell* 2007; 130: 1005-18.
17. Mendillo ML, Santagata S, Koeva M, et al. HSF-1 drives a transcriptional program distinct from heat shock to support highly malignant human cancer. *Cell* 2012; 150: 549-62.
18. Calderwood SK. HSF-1, a versatile factor in tumorigenesis. *Curr Mol Med* 2012; 12: 1102-7.
19. Ishiwata J, Kasamatsu A, Sakuma K, et al. State of Heat shock factor-1 expression as a putative diagnostic marker for oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 40: 47-52.
20. Heimberger T, Andrulis M, Riedel S, et al. The Heat shock transcription factor 1 as a potential new therapeutic in multiple myeloma. *Br J Hematology* 2013; 160: 465-76.
21. Min JG, Huang L, Zimjik DB, Moskophisid D, Mivechi NF. Selective suppression of lymphomas by functional loss of HSF-1 in a P53, deficient mouse model for spontaneous tumors. *Oncogene* 2007; 26: 5086-97.
22. Logan IR, McNeill HV, Cook S, et al. Heat shock factor 1 modulates P53 in the transcriptional response to DNA damage. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: 2962-73.
23. Vimalachandran D. Genetics and prevention of pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004; 11: 6-14.
24. Bardeesy N, Depinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 897-909.
25. Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, et al. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5 year survivors. *Ann Surg* 1998; 227: 821-31.
26. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DB. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *J Pancreas* 2008; 9: 99-132.
27. Takai S, Sato S, Toyokawa H, et al. Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: A retrospective, single institution experience. *Pancreas* 2003; 26: 243-9.
28. Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ, et al. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann Surg* 1989; 210: 544-56.
29. Keleg S, Büchler P, Ludwig R, Büchler MW, Friess H. Invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Molecular Cancer* 2003; 2: 1-7.
30. Ueda M, Endo I, Nakashima M, et al. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. *World J Surg* 2009; 33: 104-10.
31. Riediger H, Keck T, Wellner U, et al. F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1337-44.
32. You DD, Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1699-706.
33. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Pancreatic section, BSG, Gut* 2005; 54: v1-16.

To cite this article: Baran İ, Nalçacı R. A study of the incidence of overeruption, rotation, tipping in unopposed molars and temporomandibular disorders. Turk J Clin Lab 2017;8(4):175-183.

## ■ Original Article

# A study of the incidence of overeruption, rotation, tipping in unopposed molars and temporomandibular disorders

## *Kapanışı olmayan dişlerde; uzama, dönme, devrilme sıklığı ve temporomandibular düzensizlikler ile ilgili çalışma*

İlgi TOSUN BARAN<sup>1\*</sup>, Rana NALÇACI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthetic Dentistry, Kırıkkale,

<sup>2</sup>Ankara University, Faculty of Dentistry, Department of Oral Diagnosis and Radiology, Ankara, TURKEY

### ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study was to determine the incidence of overeruption, rotation and tipping in unopposed posterior teeth and study the association among temporomandibular disorders (TMD).

**Material and Methods:** The study group consisted of 191 patients with posterior tooth loss. These teeth (462 molars) overeruption, rotation and tipping records were reviewed. Tooth loss and TMD symptoms were detected. In order to compare the variables Chi-square tests and Fisher's exact probability test were used. For TMD, Pearson correlation prevalence parameters were used.

**Results:** 291 molars showed no signs of overeruption. 119 molars showed slight, 52 molars had erupted moderate to severe eruption. 184 molars had no signs of rotation, 203 were rotated less than 15°, while 75 molars were rotated more than 15°. 274 molars showed no signs of tipping whereas, 108 had tipping less than 15°, and 80 molars had tipping of greater than 15°. Younger age group and female gender were found to be statistically significant regarding mean scores of TMDs (Age:  $P < 0.05$ , Gender:  $P < 0.001$ )

**Conclusions:** Molar rotation was more frequent in the maxilla; whereas overeruption and tipping were more common in the mandible Significant associations between the signs of TMD and tooth loss were found, but the current results does not support the concept that loss of molar support is an etiologic factor in TMDs.

**Keywords:** Overeruption, rotation and tipping of molars, temporomandibular joint, temporomandibular disorders

Corresponding Author\*: İlgi TOSUN BARAN, Kırıkkale University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthetic Dentistry, Yenışehir, Yahşihan, 07170, Kırıkkale, TURKEY

e-mail: ilgjee@hotmail.com

Doi.10.18663/tjcl.282033

Received 28.12.2016 accepted 23.03.2017



## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, kapanışı olmayan dişlerde uzama, dönme ve devrilme sıklığı ile oklüzal girişimler ve molar dişlerin uzaması ile temporomandibuler düzensizlikler (TMD) arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma grubu posterior diş kaybı ile başvuran 191 hastadan oluşmuştur. Bu dişlerin (462 molar diş) uzama, dönme ve devrilme kayıtları incelendi. Diş kaybı ve TMD belirtileri saptandı. Bağımsız değişkenler karşılaştırılması için Ki-kare testi ve Fisher kesin olasılık testi kullanılmıştır. TMD için Pearson korelasyon yaygınlık parametreleri kullanıldı.

**Bulgular:** 291 azı dişinde, uzama belirtisi gözlemlenmedi. 119 azı dişinde, hafif uzama, 52 azı dişinde, orta ve şiddetli uzama görüldü. 184 azı dişinde, dönme belirtisi görülmedi, 203 molar dişte, 150den daha az, 75 dişte ise 150 den fazla dönme tespit edildi. 274 dişte devrilme gözlenmezken, 108 dişte 150 den az devrilme ve 80 dişte ise 150 den fazla devrilme gözlemlendi. TMD ortalama skorları ile genç yaş grubu ve cinsiyet (kadın) istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (Yaş:  $P < 0.05$ . Cinsiyet:  $P < 0.001$ ).

**Sonuç:** Azı dişlerinde dönme bulgusu daha çok maksillada iken, uzama ve devrilme bulgusu daha çok mandibulada saptanmıştır. TMD ve diş kaybı belirtileri arasında anlamlı sonuçlar bulunmuştur, ancak bu sonuçlar molar destek kaybının, TMD hazırlayıcı faktörleri arasında olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Molar dişlerde dönme, uzama ve devrilme, temporomandibular eklem, temporomandibular düzensizlikler

## Introduction

Prosthetic dentistry has traditionally held that missing teeth should be replaced as soon as possible, as a failure to replace a missing tooth could result in the loss of tooth function and damage specifically, unaesthetic appearance, dental caries, periodontal disease, possible food impaction and a reduction or complete cessation of local function [1]. Cultural norm of the population, financial status and socio-demographic factors are important determinants in tooth loss patterns [2]. The location of missing teeth is important in a person's subjective need for replacing them [2]. Over time, a number of posterior teeth may be lost, leaving antagonists unopposed. [3]. Failure to replace a missing posterior tooth has been believed to result in several adverse consequences. These consequences include; overeruption of the opposing tooth or teeth, tilting or drifting of adjacent teeth, and loss of proximal contacts, which negatively impact occlusion and the health of the supporting structures [4]. Tipping and overeruption of teeth as well as altered muscular function are some other factors resulting from tooth loss and ultimately leading to dysfunction [5]. Loss of occlusal support may cause impairment of masticatory performance and changes in the neuromuscular pattern of jaw activity. These, in turn, can result in structural changes both in the TMJ (Temporomandibular Joint) and jaw musculature due to an altered distribution of functional and parafunctional loads [6].

Overeruption describes the vertical migration of a tooth after the loss of an antagonist contact. The effect of this eruptive process is unpredictable in adults. It has been suggested that teeth erupt until they reach a functional position in the oral cavity [7]. Compagnon and Woda [8] demonstrated that the majority of overeruption occurred in the early years after the loss of an opposing tooth loss. In healthy individuals, the gingival margin remains at its original level during this occlusal movement. After ten years no opposition, this periodontal migration reversed and the tooth experiences a "passive eruption" [8]. From these findings, overeruption may have several components, including periodontal growth, passive eruption and active eruption [3].

TMDs (Temporomandibular Disorders) are acknowledged to originate from many sources [9]. Loss of molar support has been implicated with TMJ modeling, with the tendency for a progression toward locking and joint degeneration and with increases in clicking [10].

A number of studies have connected tooth loss with TMDs [5,6]. Loss of molar support has long been considered an important etiological factor for TMDs [11]. It has been repeatedly reported that there is either no association, or only a weak association, observed between the loss of posterior molars and TMDs symptoms in the non-patient population [5,6]. Some studies described the fact that the loss of a molar tooth was associated with more pain and dysfunction in the TMJ [5]. In some reviews, the effect of the loss of posterior

molar support on TMJ pathology has been discussed. Maintenance of most molars and premolars will ensure occlusal stability, adequate muscle support and joint function and masticatory ability [12]. Tallents et al [13] suggested that a positive association between missing mandible posterior teeth and the presence of disk displacement existed. Tooth losses is usually considered to be a predisposing factor to TMDs. Tipping and over-eruption of teeth; as well as altered muscular function, are some of factors resulting from tooth loss; ultimately leading to TMDs. Additionally, the number of remaining teeth or occluding pairs of teeth is correlated with the presence of TMDs [14-16].

The purposes of this study are to:

1. Determine the incidence of overeruption in unopposed posterior teeth.
2. Determine the incidence of occlusal interferences associated with unopposed posterior teeth.
3. Detect an association among occlusal interference and overeruption of unopposed posterior teeth with TMDs.

### Materials and Methods

The project was approved by the Ethical Committee our University Faculty of Dentistry. Written informed consent was obtained from all subjects following a verbal explanation of the purpose of the study and methods to be used in the study. An explanatory leaflet was provided for each patient. For the purposes of this study “posterior” was defined as an upper or lower first or second molar. Third molars were not counted as missing teeth [4,7]. Unopposed occlusion was defined as 20% or less of the occlusal surface in contact with an opposing tooth when examined in the intercuspatal position. When more than one tooth in the same quadrant was unopposed the tooth nearest to an antagonist was observed. Where this was judged to be equal, both teeth were included in the study [3]. Exclusion criteria; patients for whom documentary evidence showing that the tooth under investigation had been unopposed for the minimum period of 5 years was unavailable. Patients with unopposed teeth that were prevented from independent movement by involvement in the support or retention for fixed or removable prostheses were excluded.

The study group consisted of 191 patients [102 women (35 to 85 years; SD 67.95 ± 10.99) and 89 men (35 to 84 years; SD 68.66 ± 12.56)] with posterior tooth loss. These patients were stratified by gender and age (younger: ≥35 and ≤60 years; older: >61 years).

The first section of the questionnaire enquired about socio-demographic data, including age, gender, duration of years without antagonist, TMD (TMJ sounds, feeling of stiffness or fatigue of the jaw, difficulty in widely opening the mouth or locking the jaw, luxation, pain on movement and facial and jaw pain [16,17]. The second section; while also including the following symptoms: bruxism, difficulty or pain on mastication and tremors of the jaw in opening the mouth. Each subject underwent a comprehensive dental examination by one of the examiners. All patients answered a questionnaire including questions about TMD, TMJ sounds, pain on movement, facial and jaw pain occurring in the prior 6 months. A clinical examination was administered including palpation and auscultation of the TMJ, palpation of masticatory muscles and determining if there was pain on movement of mandible, or a deviation at mouth opening.

462 first and second molars were recorded, 230 were in the maxilla and 232 were in the mandible. Among these molars, 310 had neither an antagonist nor a mesially adjacent tooth (171 in the maxillae and 139 in the mandible; Table 1).

**Table 1.** Distribution of molars with and without adjacent teeth

Documented years without antagonists	Maxilla (n=230)		Mandible (n=232)	
	Adjacent Teeth	No Adjacent Teeth	Adjacent Teeth	No Adjacent Teeth
1-5	25	71	35	61
6-10	18	59	29	50
11+	16	41	29	28
Total	59	171	93	139

### Materials Used

Impressions for study models were made using Kromopan alginate impression material (Lascod, Italy) with the Fix tray adhesive: (Fix, De Trey, Weybridge, England). The models were subsequently cast in Moldano model stone (Heraeus Kulzer, Germany).

### Position Evaluation of Unopposed Molars

The vertical and mesiodistal/ buccolingual position of the molars with regard to overeruption, rotation, and tipping, were evaluated on dental casts by one examiner and the radiographic evaluation of overeruption on dental panoramic radiographs was made by one examiner.

Overeruption was determined by the vertical position of the

unopposed molar in relation with the following landmarks: The individual's occlusal plane and the marginal ridges of adjacent teeth with antagonists. The unopposed molars were scored as:

0 = no sign of overeruption;

1 = slight overeruption, just detectable elongation up to 2 mm; or

2 = moderate to severe overeruption, indicating elongation of 2 mm or more.

Rotation was determined in the horizontal plane using a protractor, by estimating the angular deviation of a line drawn through the contact points of the unopposed molar and the direction of the alveolar process in the area of interest. Rotation was scored as:

0 = no sign of rotation;

1 = slight rotation (less than 15 degrees); or

2 = definite rotation (15 degrees or more).

Tipping was determined using a protractor, by judging the angle formed by the estimated long axis of the unopposed molar and a line perpendicular to the occlusal plane. Tipping was scored as:

0 = no sign of tipping;

1 = slight tipping (less than 15 degrees); or

2 = definite tipping (15 degrees or more).

### Radiographic evaluation of overeruption

A single examiner evaluated teeth by using panoramic radiographs (Planmeca praline EC pan/ceph, Helsinki, Finland) taken in the standard position and processed by automatic development (Velopex Extra-X). Overeruption of the mandibular molar was noted when the occlusal surface was above the occlusal plane of the adjacent molar/premolar. The degree of overeruption was measured as a fraction of the crown height.

### Statistical Analysis

Chi-square tests and Fisher's exact probability test were used for comparison of Independent variables. Pearson correlation was used to study the prevalence of the parameters on TMD signs and symptoms.

### Results

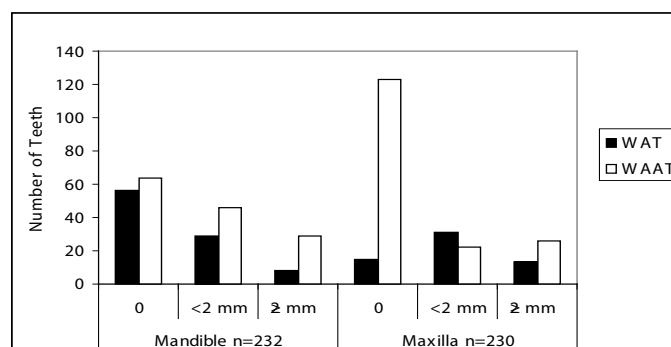
#### Overeruption

291 molars (62.9%) showed no signs of overeruption. 119 molars (25.8%) showed slight overeruption (< 2mm), 52 molars (11.3%) had erupted ≥2 mm (moderate to severe eruption) (Table 2). In the entire moderate to severe samples, the antagonist was lost in adulthood (the minimum age 20 years). Slight, moderate and severe overeruption showed more in mandible molars than maxillary molars. The distribution of overeruption did not differ significantly (P > 0.05) between the maxillary and mandible unopposed molar (Figure 1).

**Table 2.** Overeruption, rotation and tipping of unopposed molars with regard to documented years without antagonists

Document- ed years without antagonists	N (462)	Overeruption						Rotation						Tipping					
		Maxilla (n=230)			Mandible (n=232)			Maxilla (n=230)			Mandible (n=232)			Maxilla (n=230)			Mandible (n=232)		
		0	<2mm	≥2mm	0	<2mm	≥2mm	0	<150	≥150	0	<150	≥150	0	<150	≥150	0	<150	≥150
1-5	187	64	22	7	56	30	8	29	49	14	45	41	9	59	23	12	48	29	16
6-10	162	49	25	7	57	18	6	32	35	14	36	29	16	53	12	14	53	19	11
11+	113	36	9	11	29	15	13	22	24	11	20	25	11	29	11	13	31	14	15

0= no eruption, <2mm= slight overeruption, ≥2mm= definite overeruption

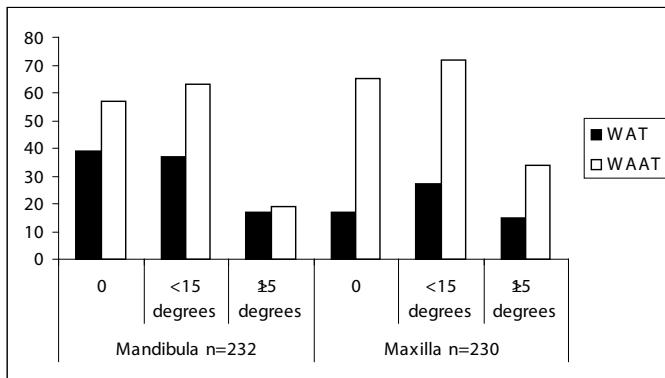


**Figure 1.** Overeruption: Distribution of teeth in each jaw without antagonist teeth (WAT), without antagonist and adjacent teeth (WAAT) (n=462 unopposed molars). 0: no overeruption; <2mm: slight overeruption; ≥2mm: moderate or severe overeruption.

**Rotation**

184 molars (39.8%) had no signs of rotation 203 (43.9%) were rotated less than 15 degrees, while 75 (16.3%) molars were rotated more than 15 degrees. Of the 278 rotated teeth, 147 molars were in the maxilla (50.2%) and 131 molars were (49.8%) in the mandible.

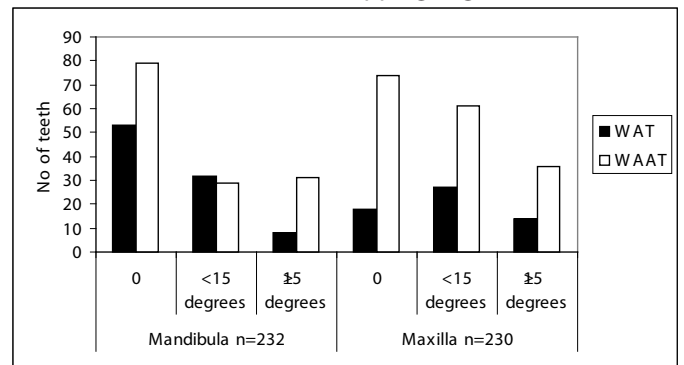
In the cases of rotation, the molars showed a different degree of rotation when the antagonist had been lost for either 5-10 years, 11-20 years or 21 or more years without antagonist (Table 2). The distribution of rotation did not differ significantly ( $P > 0.05$ ) between the rotated maxillary and mandible molars, but there was a tendency for slight, but definite, rotation in maxilla (Figure 2).



**Figure 2.** Rotation: Distribution of teeth in each jaw without antagonist teeth (WAT), without antagonist and adjacent teeth (WAAT), (n=462 unopposed molars). 0: no rotation; <15 degrees: slight rotation; ≥15 degrees: definite rotation.

**Tipping**

274 (59.3%) teeth had no signs of tipping either in a mesiodistal or in a buccolingual direction; however, most of the unopposed teeth that showed no sign of tipping had contact with adjacent teeth. 108 (23.4%) had tipping less than 15 degrees, and 80 (17.3%) molars had tipping of greater than 15 degrees. There were 99 molars in the maxilla and 89 molars in the mandible that exhibited tipping (Figure 3).



**Figure 3.** Tipping: Distribution of teeth in each jaw without antagonist teeth (WAT), without antagonist and adjacent teeth (WAAT), (n=462 unopposed molars). 0: no tipping; <15 degrees: slight tipping; ≥15 degrees: definite tipping.

In the cases of tipping, the molars that showed moderate or severe overeruption occurred more frequently in mandible molars than maxillary molars. Significant overeruption, rotation and tipping occurred more often in patients who had lost their antagonist molars between the ages of 20-41 years old than for patients who had lost antagonist molars between the ages of 42-75 years old ( $P < 0.05$ ) (Table 3).

**Table 3.** Overeruption, rotation and tipping of unopposed molars with regard to age

Age at loss of antagonist	Overeruption						Rotation						Tipping					
	Maxilla (n=230)			Mandible (n=232)			Maxilla (n=230)			Mandible (n=232)			Maxilla (n=230)			Mandible (n=232)		
	0	<2mm	≥2mm	0	<2mm	≥2mm	0	<150	≥150	0	<150	≥150	0	<150	≥150	0	<150	≥150
20-41	124	40	21	106	54	18	65	91	29	81	70	27	115	36	34	99	51	28
42-75	24	15	6	35	11	8	19	17	9	18	26	10	26	12	7	26	11	17

0= no eruption, <2mm= slight overeruption, ≥2mm= definite overeruption

The prevalence of TMDs may be seen in Table 4. Of the patients who had lost molars, the younger age group (35-64 y.) had significantly higher mean TMD scores ( $P < 0.05$ ) than did the older age group (65>). For the entire sample, there was no

statistical significance between young and older groups for difficulty in widely opening the mouth or in locking of the mouth or pain on movement.





**Table 4.** Pearson correlation coefficients (r) between symptoms of functional disturbances of TMJ

	Age	Sex	Overeruption	Rotation	Tipping
TMJ Disorder	r=0.015, p<0.05*	R=0.403, p<0.001**	r=-0.31, p>0.05	r=0.057, p>0.05	r=0.110, p<0.05*
TMJ Sounds	r=-0.111, p>0.05	R=0.038, p<0.01**	r=-0.060, p>0.05	r=0.037, p>0.05	r=0.079, p>0.05
Feeling of stiffness or fatigue of the jaws	r=-0.050, p>0.05	R=0.028, p<0.01**	r=-0.024, p>0.05	r=0.034, p>0.05	r=0.058, p>0.05
Difficulty in opening the mouth wide or in locking the mouth	r=-0.076, p>0.05	R=0.034, p>0.05	r=-0.062, p>0.05	r=0.040, p>0.05	r=0.036, p>0.05
Luxation	r=-0.079, p>0.05	R=0.121, p>0.05	r=-0.023, p>0.05	r=-0.051, p>0.05	r=0.005, p>0.05
Pain on movement	r=0.103, p>0.05	R=-0.014, p>0.05	r=-0.052, p>0.05	r=0.068, p>0.05	r=0.188, p<0.01**
Facial and jaw pain	r=0.040, p>0.05	R=0.178, p<0.05*	r=-0.052, p>0.05	r=0.046, p>0.05	r=0.041, p>0.05
Bruxizm	r=0.068, p>0.05	R=0.066, p>0.05	r=-0.019, p>0.05	r=0.017, p>0.05	r=0.064, p>0.05
Difficulty or pain on mastication	r=0.037, p>0.05	R=0.205, p<0.01**	r=0.025, p>0.05	r=0.053, p>0.05	r=-0.013, p>0.05
Tremors of the jaws in opening the mouth	r=-0.016, p>0.05	R=0.044, p>0.05	r=-0.020, p>0.05	r=0.014, p>0.05	r=0.071, p>0.05

p: Chi-square or Fisher's exact test, \*statistical significance level 0.05, \*\* statistical significance level 0.01

Gender had a significant influence when associated with loss of molars and TMDs. Females had a statistically significant occurrence of TMDs ( $P < 0.01$ ). Female subjects with lost molar support had a statistically significant occurrence of TMJ sounds ( $P < 0.01$ ). No significant associations were found between some subjective symptoms (pain on movement, facial and jaw pain, bruxism, tremors of the jaw in opening the mouth) and gender.

Female subjects with loss of molar support reported difficulty in opening the mouth wide or in locking of the mouth and luxation symptoms more frequently than male subjects. The difference, however, was not statistically significant ( $P > 0.05$ ).

Subjects with overeruption and rotation with loss of molar support did not significantly differ with all subjects with TMDs. Although TMDs and tipping were frequently found in the subjects that had a loss of molar support ( $P < 0.05$ ), subjects that exhibited tipping statistically had more frequent subjective symptoms (pain on movement) ( $P < 0.01$ ).

### Discussion

Failure to replace a missing posterior tooth has been believed to result in several adverse consequences. These consequences include the supra eruption of the opposing tooth, tilting or drifting of the adjacent teeth and loss of proximal contacts. These consequences negatively impact the supporting structures and occlusion [18]. They may ultimately result in the loss of one or more of the teeth adjacent to the edentulous space.

The present study included molars that had been unopposed for different periods (5-10, 11-20, 21 and over years). An interesting finding was that not all unopposed molars had overerupted. The studies by Lindskog-Stokland et al. [19] and Kiliaridis et al. [20] showed that molar rotation was more frequent in the maxilla, whereas tipping was more common in the mandible. In the present study, overeruption and tipping were more frequent in mandible molars, whereas rotation was more common in maxilla molars. Compagnon and Woda [8] found that all unopposed maxillary molars showed overeruption after a period of time; however, 62.7% of the molars that had been without antagonist contact in the current study did not exhibit signs of overeruption. In their 2000 study, Kiliaridis et al [7] identified that 18% of teeth with no antagonist support have no demonstrable overeruption at all, leaving 82% of unopposed teeth with some overeruption which could have a clinical significance in terms of restoring the lost teeth. Kaplan's [21] found that not all of the movement in supraerupted teeth was in a vertical direction and that there was often also a horizontal or rotational component to the movement. Kaplan deduced that this horizontal component may have been due to guidance by partial tooth contact with an antagonist. The studies by Kiliaridis et al. [7] and Kaplan [21] indicate that leaving a tooth partially opposed may not prevent undesirable vertical rotations. The unopposed upper first molar, in both healthy mouths and those with some periodontal pathology, was studied by Compagnon

and Woda [8]. They showed that the majority of overeruption occurred in the early years following the loss of an opposing tooth. Clinically, overeruption of posterior teeth may often complicate the restoration of an edentulous space with either fixed or removable prostheses. In severe cases, most or all of the interocclusal space may be taken up by the vertical movement of the unopposed tooth, prohibiting restoration of the space without extraction of the overerupted tooth. The extent of overeruption determines to what extent the overerupted tooth can be reduced, or the occlusal plane modified. This change in tooth position could result in the development of an occlusal interference or contact position, which may be of relevance in the restoration of the teeth involved.

Age is another important factor. The range of the age in the study by Compagnon and Woda [8] was 18 to 45 years, meaning that there were subjects examined for supraeruption who had lost the antagonist contact during the active growth period. The subjects included in the current study ranged in age from 50 to 85 years. Overeruption, rotation and tipping in the current study occurred more frequently in the younger group (5-64 years) than in the older group (65 > years). The presence of occlusal interferences in the mouth was noted as having an incidence of between 75–89% in Agerberg and Sandstrom's study [22]. This study's subject group consisted of adults. Unilateral tooth contacts in a returned position were found in 75% of both subject groups. Non-working side contacts were found in 6-13% of the teenagers and 9-25% of adults.

The presence of occlusal interferences, while not proven to be associated with any pathology, can certainly complicate the restoration of the teeth involved. The current investigation attempted to provide a guide to determine the extent of overeruption that the clinician is likely to encounter and indicate whether an associated occlusal interference is likely to be present. In this context, it can also be mentioned that the loss of molar support-shortened dental arches does not generally lead to impairment of the health of the masticatory system [23].

A stable position of teeth, or the absence of gross migration, is a result of a balance of forces. In addition to occlusion, other factors, such as cheeks, lips, and tongue, are recognized. Changes in the tooth position may be induced by a loss of teeth. Tooth loss is usually considered to be a predisposing factor to dysfunction. This study has several strengths: the tooth loss sample covered overeruption, rotation and tipping; numerous covariates, such as age, gender and TMDs were included in the

statistical analyses; and significant associations between TMD signs and tooth loss were found, in agreement with various clinical and epidemiologic studies [11-13]. Experimental and autopsy studies indicate degenerative changes of the articular tissue because of tooth loss [15].

De Boever [14] signaled the role of molar support in preventing TMD. Kirveskari & Alanen [5] found a significant association between the loss of the first maxillary premolar and TMD. Pullinger et al. [12] found an increased risk of TMD in subjects with more than five or six missing posterior teeth. On the other hand, other authors did not confirm that correlation [6]. In current study, subjects with overeruption and rotation, associated with a loss of molar support, did not significantly differ all subjects with TMDs. However, TMDs and tipping were frequently found in the subjects with loss of molar support ( $p < 0.05$ ). Additionally, subjects that experienced tipping frequently exhibited more subjective symptoms (pain on movement) ( $p < 0.01$ ) (Table 4). The loss of occlusal support and tipping may cause an impairment of masticatory performances and changes in the neuromuscular pattern of jaw masticatory activity.

This study showed in the subjects with the loss of molars, the younger age group (20-41 y) had significantly higher mean scores ( $p < 0.05$ ) for TMDs than did the older age group (42-75 y). Subjects aged 45 to 54 years had significantly less muscle tenderness or pain in relation to the younger group [24]. These findings agree with a report that found muscle disorders to be more frequent in younger patients [14].

The higher prevalence of TMD for women in the present study is confirmed by numerous epidemiologic studies [11,25,26]. Therefore, women and men were analyzed separately because gender seems to have a great influence on the development of functional disturbances. In this study, TMDs were significantly reported more frequently by female subjects ( $p < 0.01$ ) and female subjects with the loss of molar support reported difficulty in widely opening the mouth or in locking the mouth and luxation symptoms more frequently than male subjects. The higher number of TMD signs in females may be due to a higher biologic sensitivity to stimuli [25-27]. Women may detect signals that men might not notice [28]. In terms of the biologic background, the higher number of estrogen receptors in the female TMJ itself has been suggested to be important in gender differences [29,30]. Recent reports have shown a significant influence of the menstrual cycle on musculoskeletal pain [31,32]



## Conclusions

Molar rotation was more frequent in the maxilla; whereas overeruption and tipping were more common in the mandible. Significant associations between the signs of TMD and tooth loss were found, but the current results do not support the concept that loss of molar support is an etiologic factor in TMDs. Subjects with the loss of molars, the younger age group had significantly higher mean scores for TMDs than did the older age group. The sex discrepancy between epidemiologic and clinical examinations is likely to be explained by a higher propensity of women to seek treatment among women than men. If prosthetic treatment is considered necessary for patients with the loss of molar support, that treatment should be based on predetermined goals and should only be started after careful planning and when initial reversible therapy has proven to be effective.

## Declaration of conflicting interests

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

## Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

## References

1. Leake J L, Hawkins R, Locker D. Social and functional impact of reduced posterior dental units in older adults. *J Oral Rehabil* 1994; 21: 1-10.
2. Liedberg B, Norlen P, Owall B. Teeth, tooth spaces and prosthetic appliances in the elderly men in Mlmo, Sweden. *Community dent Oral Epidemiol* 1991; 19: 164-8.
3. Craddock HL, Youngson CC. A study of the incidence of overeruption and occlusal interferences in unopposed posterior teeth. *Br Dent J* 2004; 196: 341-8.
4. Aquilino SA, Shugars D, Bader JD, White A. Ten-year survival rates of teeth adjacent to treated and untreated posterior bounded edentulous spaces. *J Prosthet Dent* 2001; 85: 455-60.
5. Kirveskari P, Alanen P. Association between tooth loss and TMJ dysfunction. *J Oral Rehabil* 1985; 12: 189-94.
6. Ciancaglini R, Gherlone E F, Radaelli G. Association between loss of occlusal support and symptoms of functional disturbances of the masticatory system. *J Oral Rehabil* 1999; 26: 248-53.
7. Kiliaridis S, Lyka I, Friede H, Carlsson GE, Ahlqwist M. Vertical position, rotation and tipping of molars without antagonists. *Int J Prosthodont* 2000; 13: 480-6.
8. Compagnon D, Woda A. Supraeruption of the unopposed maxillary first molar. *J Prosthet Dent* 1991; 66: 29-34.
9. McNeil C, Editor. *Temporomandibular joint disorder: guidelines for classification, assessment and management*. Chicago: Quintessence; 1994.p.11.
10. Takeda Y, Ishihara H, Kobayashi Y. Influence of occlusal interferences on nocturnal sleep and masseter muscle activity. *J Dent Res (Special Issue, IADR; Abstract No: 561, 1989; 68)*.
11. Agerberg G, Bergenholtz A. Craniomandibular disorders in adult population of West Bothnia, Sweden. *Acta Odontol Scan* 1989; 47: 129-40.
12. Pullinger AG, Seligman DA, Gornbein JA. A multiple logistic regression analysis of the risk and relative odds of temporomandibular disorders as a function of common occlusal features. *J Dent Res* 1993; 72: 968-79.
13. Tallents RH, Macher DJ, Kyrkanides S, Katzberg RW, Moss ME. Prevalence of missing posterior teeth and intraarticular temporomandibular disorder. *J Prosthet Dent* 2002; 87: 45-50.
14. De Boever JA, Van Den Berghe L, De Boever AL, Keersmaekers K. Comparison of clinical profiles and treatment outcomes of an elderly and a younger temporomandibular patient group. *J Prosthet Dent* 1999; 81: 312-7.
15. Huang Q, Opstelten S, Samman N, Tideman H. Experimentally induced unilateral tooth loss: histochemical studies of temporomandibular joint. *J Dent Res* 2002; 81:209-13.
16. Helkimo M. Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system. *Oral Sciences Reviews* 1976; 7: 54-69.
17. Van Der Weele, Dibbets M H. Helkimo's index: a scale or just a set of symptoms? *J Oral Rehabil* 1987; 14: 229-37.
18. Rosensteil SF, Land MF, Fujimoto J. *Contemporary fixed prosthodontics*. 2 nd ed. St Louis (MO): Mosby Year Book, Inc; 1995. p.51.
19. Lindskog-Stokland B, Hansen K, Tomasi C, Hakeberg M, Wennström JL. Changes in molar position associated with missing opposed and/or adjacent tooth: a 12-year study in women. *J Oral Rehabil* 2012; 39: 136-43.

20. Kiliaridis S, Lyka I, Friede H, Carlsson GE, Ahlqwist M. Vertical position, rotation, and tipping of molars without antagonists. *Int J Prosthodont*. 2000; 13: 480-6.
21. Kaplan P. Drifting, tipping supraeruption and segmental alveolar bone growth. *J Prosthodont* 1985;54:280-3.
22. Agerberg G, Sandstroms R. Frequency of occlusal interferences: a clinical study in teenagers and young adults. *J Prosthodont* 1988; 59: 212-7.
23. Kanno T, Carlsson GE. A review of the shortened dental arch concept focusing on the work by the Kayser / Nijmegen group. *Journal of Oral Rehabilitation* 2006; 33: 850-62.
24. Mundt T, Mack F, Schwahn C, et al. Gender differences in associations between occlusal support and signs of temporomandibular disorders: Results of population-based study of health in pomerania (SHIP). *Int J Prosthodont* 2005; 18: 232-239.
25. Gesch D, Bernhardt O, Alte D, et al. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in an urban and rural German population: Results of a population-based Study of Health in Pomerania. *Quintessence Int* 2004; 35: 143-50.
26. Anamaria SO, Elton MD, Rogério GC, Fausto B. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorder in Brazilian college students. *Braz Oral Res* 2006; 20: 3-7.
27. Karibe H, Goddard G, Gear RW. Sex differences in masticatory muscle pain after chewing. *J Dent Res* 2003; 82: 112-16.
28. Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RB, Kinsey J, Worthington HV. Oro-facial pain in the community: Prevalence and associated impact. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 52-60.
29. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: A preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1096-100.
30. Berger M, Szalewski L, Szkutnik J, Ginszt M, Ginszt A. Different association between specific manifestations of bruxism and temporomandibular disorder pain. *Neurol Neurochir Pol* 2017; 51: 7-11.
31. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003; 106: 253-61.
32. Johnson KA, Sjaarda LA, Mumford SL, et al. Patterns and prevalence of medication use across the menstrual cycle among healthy, reproductive aged women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 Jun;25:618-27.

■ Original Article

## A comparative analysis of giant and smaller hydatid cysts of lung treated surgically

### *Cerrahi olarak tedavi edilen dev ve daha küçük boyuttaki akciğer kist hidatiklerinin karşılaştırmalı analizi*

Berkant ÖZPOLAT<sup>1\*</sup>, Rasih YAZKAN<sup>2</sup>, Nesimi GÜNAL<sup>1</sup>, Koray DURAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Kırıkkale,

<sup>2</sup>Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Isparta, TURKEY

#### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to compare several features of giant hydatid cysts of the lung, with smaller cysts both treated surgically.

**Material and Methods:** A retrospective evaluation of 62 patients operated for hydatid cysts of lung were done. The patients were divided into two groups whether the pulmonary cyst was giant (group A, n = 23) or smaller in diameter (group B, n = 39). The groups were compared for age, gender, clinical symptoms, cyst location and number, preoperative complication, type of surgical procedure performed, postoperative prolonged air leak, chest tube removal day, postoperative complications, duration of hospitalization, morbidity and mortality.

**Results:** No significant difference was detected between mean age, gender and site of location of the cyst (P = 0.925, P = 0.293, P = 0.179). Twenty-one (91%) of the cases had solitary cyst in group A, whereas nearly 1/3 had multiple cysts in group B. Solitary predominance for giant hydatid cysts was significant (P = 0.005). Cystotomy plus non-capitonnage method was performed in 13 (56%) cases in group A and, 8 (20%) cases in group B. The frequency of cystotomy plus capitonnage method was significantly higher in group B compared to group A (P = 0.004). Prolonged air leak was seen in 5 (22%) cases in group A and 2 (5%) cases in group B. Mean chest tube removal time was 4.57 ± 2.48 days in group A and 2.49 ± 1.63 days in group B. Duration of hospitalization was 8.48 ± 3.39 days in group A and 5.69 ± 1.80 in group B and the difference for both parameters were significant statistically (P < 0.001 and P < 0.001). Postoperative complications other than prolonged air leak were seen in two cases in group A and three cases in group B. There was no mortality in either groups.

**Conclusions:** The giant hydatid cysts had a predominance to be solitary and mean chest tube removal time and duration of hospitalization was prolonged independent from type of operation performed. Conservative surgical interventions, whether capitonnage or non-capitonnage methods were performed, had excellent outcomes in both groups.

**Key words:** Hydatid cyst, lung, surgery, thoracotomy, cystotomy, complication

Corresponding Author\*: Berkant ÖZPOLAT, MD. Kırıkkale Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 71450 Yenışehir, Yahşihan, Kırıkkale, TÜRKİYE

e-mail: berkantozpolat@yahoo.com

Doi. 10.18663/tjcl.354361

Received 14.11.2016 accepted 16.11.2017

This clinical study was presented in the poster session of 6th National Congress of Thoracic Surgery, 28 April-1 May, 2011 Antalya, Turkey.

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı akciğerin dev kist hidatiklerinin daha küçük boydaki hidatik kistlerle karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Akciğer kist hidatiği nedeniyle ameliyat edilen 62 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar dev kist hidatik (Grup A, n=23) ve daha küçük çapta olanlar (Grup B, n=39) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, semptomlar, kist yerleşimi ve sayısı, preoperative komplikasyonlar, uygulanan cerrahi girişim şekli, postoperative uzamış hava kaçağı, göğüs tüpü alınma günü, postoperative komplikasyonlar, hastanede kalış süresi, morbidite ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Yaş, cinsiyet, kist yerleşim yeri açısından anlamlı fark saptanmadı ((P = 0.925, P = 0.293, P = 0.179). Grup A'da 21 (%91) vakada kistler tek , Grup B'de vakaların yaklaşık 1/3'ünde birden fazla kist saptandı. Kistleri tek olması anlamlı bulundu (P = 0.005). Grup A'da 13 (%56) vakada kistotomi + kapitonaj yapılırken, Grup B'de 8 (%20) vakada yapılmıştı. Kistotomi + kapitonaj yöntemi Grup B'de Grup A'ya göre anlamlı olarak yüksekti. Uzamış hava kaçağı Grup A'da 8 (%20), Grup B'de 2 (%5) vakada gözlemlendi. Ortalama göğüs tüpü çekilme günü Grup A'da  $4.57 \pm 2.48$  gün, Grup B'de  $2.49 \pm 1.63$  gün ve hastanede kalış süresi Grup A'da  $8.48 \pm 3.39$  gün ve Grup B'de  $5.69 \pm 1.80$  gün olup her iki parametre istatistiksel olarak anlamlıydı (P < 0.001 ve P < 0.001). Postoperatif komplikasyonlar Grup A'da iki, Grup B'de üç vakada gözlemlendi. Her iki grupta da mortalite yoktu.

**Sonuçlar:** Dev akciğer kistlerinin soliter görülme ihtimali fazla, ortalama göğüs tüpü çekilme ve hastanede kalış süresi uygulanan operasyondan bağımsız olarak uzamıştır. Kapitonajlı veya kapitonajsız yöntemlerin uygulandığı her iki grupta küratif cerrahi girişimlerin sonuçları mükemmeldir.

**Anahtar kelimeler:** Kist hidatik, akciğer, cerrahi, torakotomi, komplikasyon

## Introduction

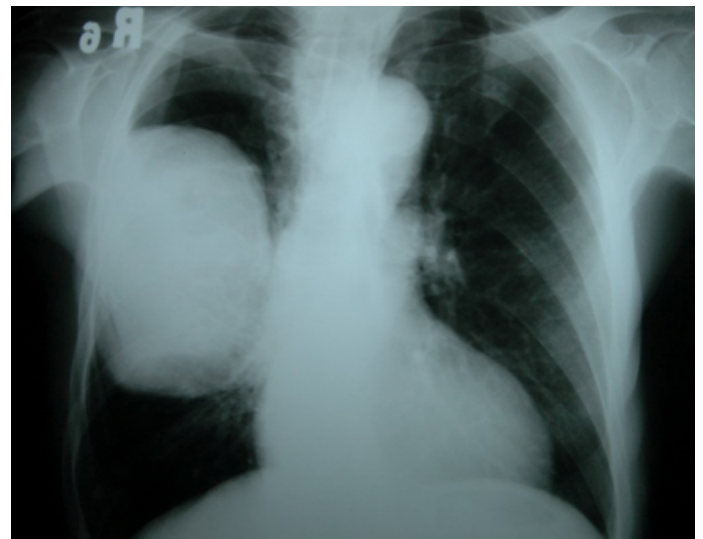
Cystic echinococcosis is caused by larvae of the tapeworm *Echinococcus granulosus* and responsible from vast majority of infestations in humans. Similar to Turkey this pastoral form affects the countries of sheep-raising areas more than in any other parts of the world [1]. An epidemiologic study collected 6,076 surgical interventions showed that the liver was involved in 55% and the lung 40% [2].

The low resistance of lung tissue provides an optimal medium for rapid growth of the cyst [3]. Although there are a few reports evaluating giant lung hydatid cysts in the literature, all of them state that giant hydatid cysts of the lung constitute a distinct clinical entity [4-6]. Therefore, we aimed to compare the clinical features of patients, characteristics of hydatid cysts, type of surgical procedure performed and postoperative course of giant hydatid cysts of the lung with hydatid cysts in smaller diameter and to evaluate the results, in the light of relevant literature.

## Material and Methods

Sixty-two consecutive cases with a total of 83 hydatid lung cysts treated surgically between 1997 and 2007 were analyzed retrospectively. The study was approved by the local ethical committee of our institution for clinical research (2010/

B045). Hospital and clinician's personal records containing the details of the 62 patients were used as data sources for the study. For each patient, posteroanterior (Figure 1) and lateral chest radiography, computed tomography (CT) of thorax and abdomen, routine biochemical and hematological testing and indirect hemagglutination test (IHA) for echinococcosis were performed. The preoperative diagnosis based on radiographic findings and IHA which was confirmed at the operation.



**Figure 1.** Giant hydatid cyst located on the left hemithorax

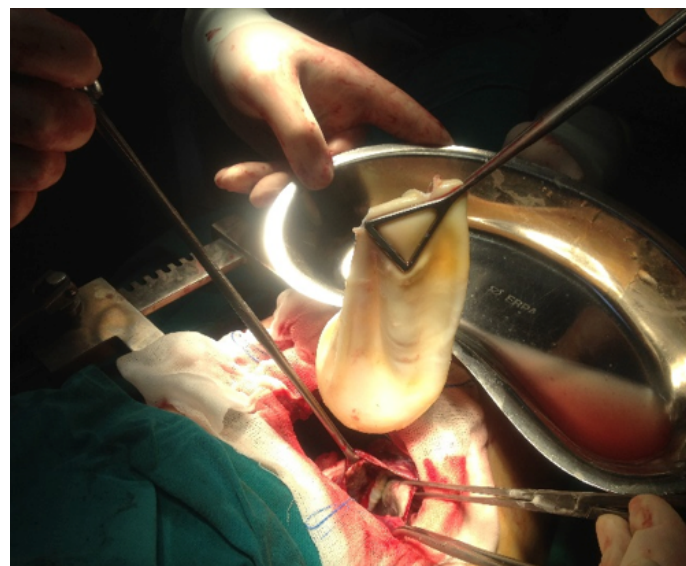
Cyst sizes were determined by means of CT measurements (Figure 2). The term giant hydatid cyst was defined as any cyst of 10 cm in the largest diameter or larger. The cysts were classified as giant hydatid cysts (group A, n=23) and hydatid cysts with smaller diameter (group B, n=39). The cysts that had ruptured into the bronchus or pleural cavity, with or without infection, was defined as a complicated cyst [7].



**Figure 2.** Thorax CT image shows a 16 cm giant hydatid cyst in the largest diameter

The groups were compared for the age, gender, clinical symptoms, cyst location and number, preoperative complication, type of surgical procedure, postoperative prolonged air leak, chest tube removal day, postoperative complications and duration of hospitalization.

All patients underwent a posterolateral thoracotomy in the fifth, sixth or seventh intercostal space was accomplished with the patient under general anesthesia and in the lateral decubitus position. Cases with bilateral disease were managed with staged thoracotomies (after an interval of 1 month). After removing cuticular membrane (Figure 3), leaks from segmental or subsegmental orifices were checked and all sutured meticulously. The remaining cyst cavities were closed or left open which was named as capitonnage and non-capitonnage methods respectively. The decision of which method should be used was made during the operation was done according to the location of the cyst in the lung parenchyma. The cystic cavities facing caudally preferentially remained open independent from their sizes. Partial pericystectomy was performed when the surrounding lung parenchyma was damaged and unviable tissue was removed. No patient in either group underwent an anatomic lung resection. Hepatic intervention after right thoracotomy via transdiaphragmatic approach was used in one case with concomitant liver echinococcosis.



**Figure 3.** Careful removal and transfer of cuticular of membrane of a giant hydatid cyst to a kidney tray (note that the thoracotomy side was covered with wet sponges embedded in a scocidal agent)

Blood patch pleurodesis was performed for prolonged air leak of more than 7 days. Patient's own blood (2ml/kg) was withdrawn and immediately given from the chest tube as described in details by Ozpolat [8].

All patients received albendazol (10 mg/kg/day in 3 equal dozes) for 3 to 6 months after the operation with 10 days of discontinuation for each month. At fifth year follow up only 12 patients could be reached by phone and according to their examinations in local hospital controls, they were all disease free.

### Statistical Analysis

Comparison of age, duration of hospitalization and postoperative prolonged air leak statistical analyses were done by Mann-Whitney U test. In order to compare categorical variables such as gender, symptom, preoperative complication, cyst location, cyst number (solitary or multiple), and type of operation Pearson Chi-Square test was used. Probability values of 0.05 or less was considered as statistically significant.

### Results

Among 62 patients, 23 (37%) were in group A, and 39(63%) were in group B. The patients' ages ranged from 6 to 65 years ( $36.17 \pm 15.54$ ) in group A and, between 5 to 62 years ( $35.15 \pm 18.86$ ) in group B. The two groups did not differ significantly with respect to age ( $P = 0.925$ ).

In group A, 12 cases (52%) were male and 11 cases (48%) were female. In group B, 24 cases (62%) were male and 15 cases (38%) were female. The two groups did not differ significantly with respect to gender ( $P = 0.293$ ).

All of the cases were symptomatic in group A. The most common symptoms were cough (78%), thoracic pain (48%), hemoptysis (13%). Other symptoms were hydatidiosis (which is expectoration of the cyst fluid) and fever. In group B, only 11% had symptoms. The two groups differ significantly with respect to symptoms ( $P = 0.002$ ).

In group A, the cysts were located at the right lung in 11, left lung in 10 and found bilateral in 2 cases. All cysts in group A were solitary in which hemithorax it was located. In group B, the cysts were located at the right lung in 26, left lung in 11 and found bilateral in 2 cases. The two groups did not differ significantly with respect to location of the cyst ( $P = 0.179$ ). Twenty-one cases (91%) had solitary cysts in group A, whereas in group B, 28 cases had solitary cysts and 11 cases had multiple cysts where the maximum number is six. The solitary predominance for each hemithorax in group A when compared to group B is significant (Pearson Chi-Square = 7.886,  $P = 0.005$ ) (Table 1). Two patients in each group have concomitant liver cysts.

**Table 1.** Patient characteristics

Variable	Group A (n=23)	Group B (n=39)	P
Age (y)	36.17±15.54 a	35.17±18.86 a	0.925
Gender (M/F)	12/11	24/15	0.293
Cyst localization R/L/Bilat.	11/10/2	26/11/2	0.179
No. of cyst per hemithorax	1	1-6	0.005
No. of ruptured cysts	3	5	0.980

*a Data are shown as the mean ± standard deviation, y= year, M= male, F= female, R= right, L= left, Bilat.= bilateral*

Ruptured cysts were detected in three cases (13%) in group A and five cases (12.8%) in group B on radiographies. Rupture was into the bronchial lumen in group A, 4 cases in group B and to pleural cavity in 1 case in group B where chest tube drainage was performed before surgery. The two groups did not differ significantly with respect to preoperative rupture of the cyst (Pearson Chi-Square = 0.001,  $P = 0.980$ ).

Cystotomy plus capitonnage method was performed in 10 cases (43.5%) and cystotomy plus non-capitonnage method was performed in 13 cases (56.5%) in group A. Cystotomy plus capitonnage method was performed in 31 cases (79.5%) and cystotomy plus non-capitonnage method in 8 cases (20.5%) in group B. Enucleation was used in 3 patients in this group, and in 2 of them capitonnage was not performed. In one

patient in group B, thoracophrenotomy was performed for the management of a hydatid cyst of the liver. The frequency of cystotomy plus capitonnage method was significantly higher in group B compared to group A ( $P = 0.004$ ).

Prolonged air leak was seen in 5 cases (22%) in group A and 2 cases (5%) in group B. In these cases, autologous blood patch pleurodesis has been performed after postoperative day 7. Air leaks ceased within 24 hours in 6 patients. One patient received an extra instillation of autologous blood on the next day and within 24 hours air leak stopped. Chest tubes were removed 24 hours after termination of the air leak. No specific clinical symptoms related to the procedure were experienced. In both groups, among the cases operated with cystotomy plus non-capitonnage method there was no significant difference of prolonged air leak ( $P = 0.656$ ).

Mean chest tube removal time was  $4.57 \pm 2.48$  days in group A and  $2.49 \pm 1.63$  days in group B. The difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ).

Duration of hospitalization was  $8.48 \pm 3.39$  days in group A and  $5.69 \pm 1.80$  in group B. The difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). When the groups compared for type of operation as capitonnage versus non-capitonnage methods, there was no significant relation on chest tube removal and hospitalization time. (For group A,  $P = 0,879$  and  $0,976$ , for group B,  $P = 0,092$  and  $0,132$  respectively). Table 2 shows the analysis of operative and postoperative variables in two groups.

**Table 2.** Comparison of surgical technique and postoperative variables between two groups

Variable	Group A (n=23)	Group B (n=39)	P
Capitonnage/non-capitonnage	10/13	31/8	0.004
Prolonged air leak (>7 days)	5	2	0.656
Chest tube removal time (days)	4.57±2.48 a	2.49±1.63 a	<0.001
Hospitalization time (days)	8.48±3.39 a	5.69±1.80 a	<0.001

*a Data are shown as the mean ± standard deviation*

Other than prolonged air leak, postoperative surgical complications were infrequent. Atelectasis ( $n = 1$ ) and pleural effusion ( $n = 1$ ) was seen in group A. Atelectasis ( $n = 1$ ) and hemoptysis ( $n = 1$ ) was seen in group B. Atelectasis was





resolved through bronchoscopic aspiration of secretions and physiotherapy. In one patient in group A, an iatrogenic tracheal laceration due to endotracheal intubation was successfully managed by cervical mediastinotomy and tube drainage [9].

One patient in group B developed hepatotoxicity due to albendazole at the second month and the medication was stopped. There was no mortality in either group.

## Discussion

Echinococcosis constitutes an important health problem throughout the world, particularly in the Mediterranean Area, humans are accidental intermediary hosts in the biologic cycle of the tenia *Echinococcus granulosus* [4,10].

The term of giant hydatid cyst has been used since the treatment of these cysts requires different treatment and operative techniques compared to smaller cysts [5]. Growth rate of the parasite changes with the host's sensitization degree and tissue influence [11]. In the liver, the compact tissue and the hepatobiliary capsules limit the cyst's growth however low resistance of lung tissue provides an excellent medium for rapid growth of hydatid cysts [3]. Fortunately, in most cases the diagnosis is early due to the patient's immune response to the parasite and early symptoms during the illness, preventing the cyst from growing in an unlimited fashion [11]. However due to several factors the diagnosis delays and the patient presents with a giant hydatid cyst.

In the majority of cases, a combination of imaging and serological methods usually yields the diagnosis of cystic echinococcosis which was similar to our series where all cases are diagnosed preoperatively [1]. Contrary to our practice, it's reported that clinical findings, radiographies, and Echinococcosis' serologic studies permitted the correct preoperative diagnosis in only 69% [12]. The most important diagnostic method in pulmonary hydatid disease is one or more homogeneous round or oval masses with smooth borders surrounded by normal lung tissue is the roentgenograms [13]. Large cysts can shift the mediastinum, cause pleural reaction or atelectasis [1]. The computed tomography scan may give better information about the cyst, surrounding structures and helps to exclude other differential diagnosis such as pleurisy, pulmonary abscess, parietal tumor or mediastinal lymphadenopathy. Abdominal ultrasonography generally performed for the diagnosis of a coexistent hepatic cysts [4]. Also magnetic resonance imaging was performed in some reports showing the signal characteristics of a hydatid cyst which may differ depending on the developmental phase which is not routine in our protocol [1].

The literature it's reported that giant hydatid cysts tend to occur even in early age groups [11]. Low tissue resistance is accused as one of the most important factors for the rapid growth of the cyst in young patients whose lung tissue has higher elasticity properties. Additionally, its mentioned that uninvolved lung of a young patient can be adequate for ventilation with no or minimal symptoms causing late diagnosis [11,14]. These phenomena may explain why giant hydatid cysts are more commonly seen in children and the adolescent [15].

Male predominance was reported in lung hydatid cysts, and may be explained by earlier and frequent contact of boys with dogs [16,17]. However, it's reported that there is no sex predominance similar to our study [12,18].

Once cysts enter the body and have matured in the established organ, they can stay latent for a long time and symptoms may only occur when they grow to a certain size or when complications arise [19]. It was reported that 4% to 45% of patients were symptomatic in small cysts. However, in giant hydatid lung cyst series all patients were reported to have symptoms such as dyspnea, chest pain and cough [5]. Contrary to these reports, in our series there were no significant difference when groups are compared for symptoms.

Right lower lobe is the most frequently affected area of the lung, but it can be located in any pulmonary lobe [18,20].

Giant hydatid cyst of the lung is mostly seen as solitary cysts and less commonly as multiple [5,21]. In our series the two groups did not differ significantly with respect to location of the cyst however the solitary predominance of giant cysts was significant as previously reported.

The question if the size of the cyst influence rupture is still in debate. It is reported that, giant cysts have more potential to rupture than did smaller ones due to higher tissue elasticity [11,18]. In the literature beside spontaneous ruptures, trauma is accused to cause even bilateral pleural ruptures [22]. However, independent of the size of the cyst spontaneous ruptures were seldom in our series. The firm structure of cuticular membrane which becomes thicker and stronger with the enlargement of whole cyst may be the cause of this condition.

The most effective treatment for pulmonary hydatid cysts is complete excision of the cyst with maximum preservation of the lung parenchyma [23]. According to many authors, lung resection is indicated whenever a large cyst involves more than 50% of the lobe and the resection rate varies from 6 to 13% which is true for both adults and children [4]. However similar to

our general approach some authors reported that parenchyma-saving operations can also be suitable for them [10]. We do not recommend lung resections unless destroyed lung is present.

Among various surgical procedures that have been described in the literature, cystotomy and capitonnage and non-capitonnage methods were mostly discussed [20]. There is still no consensus if capitonnage is necessary which is widely used to obliterate the residual cavity. It is reported that in non capitonnage cases prolonged air leak was higher, suggesting that even though non-capitonnage methods have been started to be used in their practice lately, capitonnage method should not be easily abandoned [24]. Studies comparing two methods had drawn attention for the meticulous surgical closure of bronchial openings and suggested that it may improve results in non capitonnage method and it's reported that capitonnage is not advantageous [17,25]. In our study the non-capitonnage method was performed more in giant cyst significantly. The rationale for this method is to avoid atelectasis, as obliteration of the bronchus may occur when lung tissue bends due to capitonnage.

Whatever technique is used, one of the common postoperative complication of pulmonary hydatid cyst surgery is prolonged air leak [8]. The series on giant hydatid cysts suggested that separate surgical closure of bronchial openings alone without capitonnage is preferred to reduce postoperative complications [11,25]. In our series we did not see any difference among both groups. The iatrogenic tracheal laceration was an endotracheal intubation complication and successfully managed by cervical mediastinotomy and tube drainage [9].

In this series the postoperative chest tube drainage period and therefore duration of hospitalization was significantly longer in the giant cyst group independent of different methods used. However, contrary to study by Sonmez et al. where they reported a reduced morbidity with non-capitonnage method in our study there was no significant relation on chest tube removal and hospitalization time when two methods were compared [26].

In our series postoperative surgical complications were infrequent. Bronchoscopic aspiration of secretions was performed for atelectasis which was seen in each group. Prolonged air leak after hydatid cyst surgery was managed by blood patch pleurodesis which is uniquely reported by the first author of this study as far as we know [8]. Cyst size and the number of cysts was reported as the most important factor for postoperative complications [19]. The overall complication rates were reported between 12.9 and 19% in literature [5].

Recurrence is reported in none to 2.9% of the patients in long

follow-up series [19] which is the major limitation of our study where a small number of patients were followed up. In most of the series the mortality is reported to be none to 2.3% [19]. In our series no mortality was seen.

According to the WHO guidelines, chemotherapy is indicated for inoperable primary lung echinococcosis and for patients with multiple cysts in two or more organs cysts [27]. Medical treatment may support surgical therapy by decreasing the recurrence rate [5,19]. In our series all of the patients received albendazol (10 mg/kg/day in 3 equal dozes) for 3 to 6 months after the operation with 10 day discontinuations at the end of each month.

As a summary, the analysis of this retrospective series showed that, symptoms are frequent in giant hydatid cysts, they have solitary predominance, non-capitonnage method is preferred for their treatment, mean chest tube removal time and duration of hospitalization were longer making the giant cyst a different clinical entity compared to smaller hydatid cysts. As a take home message, whatever the size of the cyst and surgical method was performed, the results of surgery was excellent.

### **Declaration of conflicting interests**

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

### **Funding**

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

### **References**

1. Morar R, Feldman C. Pulmonary echinococcosis. *Eur Resp J* 2003; 21: 1069-77.
2. Dziri C, Haouet K, Fingerhut A, Zaouche A. Management of cystic echinococcosis complications and dissemination: where is the evidence? *World J Surg* 2009; 33: 1266-73.
3. Gupta MK, Pal D, Das T, et al. A case of multiple giant primary bilateral lung hydatid cysts in a very young child *Clin Case Rep Rev* 2015; 1: 61-4.
4. Arroud M, Afifi MA, El Ghazi K, Nejjari C, Bouabdallah Y. Lung hydatid cysts in children: comparison study between giant and non-giant cysts. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25: 37-40.
5. Karaoglanoglu N, Kurkcuglu IC, Gorguner M, Eroglu A, Turkyilmaz A. Giant hydatid lung cysts. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001; 19: 914-7.
6. Kocer B, Gulbahar G, Han S, Durukan E, Dural K, Sakinci U. An analysis of clinical features of pulmonary giant hydatid cyst in adult population. *Am J Surg* 2009; 197: 177-81.



7. Erdogan A, Ayten A, Demircan A. Methods of surgical therapy in pulmonary hydatid disease: is capitonnage advantageous? *Anz J Surg*. 2005; 75:992-6.
8. Ozpolat B. Autologous Blood Patch Pleurodesis in the Management of Prolonged Air Leak. *Thorac cardiovasc Surg* 2010; 58: 52-4.
9. Özpolat B, Atinkaya C, Özdemir N. Treatment of Iatrogenic Tracheal Laceration with Cervical Mediastinotomy and Tube Drainage; a case report. *J Clin Anal Med* 2011; 2: 55-6.
10. Ramos G, Orduna A, García-Yuste M. Hydatid Cyst of the Lung: Diagnosis and Treatment. *World J Surg* 2001; 25: 46-57.
11. Halezeroglu S, Celik M, Uysal A, Senol C, Keles M, Arman B. Giant hydatid cysts of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 712-7.
12. Turna A, Yılmaz MA, Hacıbrahimoglu G, Kutlu CA, Bedirhan MA. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts: is capitonnage necessary? *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 191-5.
13. Havlucu Y, Ozdemir L, Sahin E. Multiple cystic echinococcosis mimicking metastatic malignancy. *Resp Med CME* 2010; 3; 132-4.
14. Çelik M, Senol C, Keles M, et al. Surgical treatment of pulmonary hydatid disease in children: Report of 122 cases. *J Ped Surg* 2000; 35: 1710-3.
15. Uygun SS, Aribaş OK, Pekca S. 8-year old patient with giant hydatid cyst consulted with chest wall asymmetry. *Ped Int* 2015; 57: 1164-66.
16. Dincer SI, Demir A, Sayar A, Gunluoglu MZ, Kara HV, Gurses A. Surgical treatment of pulmonary hydatid disease: a comparison of children and adults. *J Pediatr Surg*. 2006; 41: 1230-6.
17. Çelik M, Şenol C, Keles M, et al. Surgical treatment of pulmonary hydatid disease in children: report of 122 cases. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1710-3.
18. Usluer O, Ceylan KC, Kaya S, Sevinc S, Gursoy S. Surgical Management of Pulmonary Hydatid Cysts. Is Size an Important Prognostic Indicator? *Tex Heart Inst J* 2010; 37: 429-34.
19. Kanat F, Turk E, Aribas OK. Comparison of pulmonary hydatid cysts in children and adults. *Anz J Surg* 2004; 74: 885-9.
20. Yalcinkaya I, Er M, Ozbay B, Ugras S. Surgical treatment of hydatid cyst of the lung: review of 30 cases. *Eur Resp J* 1999; 13: 441-4.
21. Lamy AL, Cameron BH, Leblanc JG, Culham JA, Blair GK, Taylor GP. Giant hydatid lung cysts in the Canadian northwest: outcome of conservative treatment in three children. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1140-3.
22. Özpolat B, Sayin M, Dogan OV, Dogan Y. Simultaneous traumatic rupture of bilateral pulmonary hydatid cysts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 908-9.
23. Dakak M, Caylak H, Kavakli K, et al. Parenchyma-saving surgical treatment of giant pulmonary hydatid cysts. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 165-8.
24. Bilgin M, Oğuzkaya F, Akçalı Y. Is capitonnage unnecessary in the surgery of intact pulmonary hydatic cyst? *ANZ J Surg* 2004; 74: 40-2.
25. Eren MN, Balci AE, Eren S. Non-capitonnage method for surgical treatment of lung hydatid cysts. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13: 20-3.
26. Sonmez K, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, et al. Hydatid cysts of the lung in childhood: is capitonnage advantageous? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 11-3.
27. Stamatakos M, Sargedı C, Stefanaki Ch, Safioleas C, Matthaıopoulou I, Safioleas M. Anthelminthic treatment: an adjuvant therapeutic strategy against *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Int* 2009; 58: 115-20.

To cite this article: Ertürk A, Karaman İ, Karaman A, Yılmaz E, Afşarlar ÇE, Erdoğan D, Çavuşoğlu YH, Balcı Ö, Özgüner İF. Laparotomi yapılan hastalarda brid ileus risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2017;8(4):191-197.

## ■ Orjinal Makale

# Laparotomi yapılan hastalarda brid ileus risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi

## *Evaluation of adhesive ileus risk factors and treatment modalities among the patients undergoing laparotomy*

Ahmet ERTÜRK<sup>1\*</sup>, İbrahim KARAMAN<sup>2</sup>, Ayşe KARAMAN<sup>2</sup>, Engin YILMAZ<sup>2</sup>, Çağatay Evrim AFŞARLAR<sup>3</sup>, Derya ERDOĞAN<sup>2</sup>, Yusuf Hakan ÇAVUŞOĞLU<sup>4</sup>, Özlem BALCI<sup>2</sup>, İsmet Faruk ÖZGÜNER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Kırıkkale,

<sup>2</sup> Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara,

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Çorum,

<sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Postoperatif yapışıklıklar intestinal obstrüksiyona yol açması, reoperasyon durumlarında abdominal eksplorasyonu zorlaştırması, organ yaralanmalarına sebep olması nedeniyle hem hasta hem de hekimler için önemli bir klinik durumdur. Bu çalışmada brid ileus gelişimine etki eden faktörlerin saptanması ve brid ileusdaki tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2005-2010 yılları arasında çeşitli nedenlerle laparotomi yapılan hastalar brid ileus gelişimi açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya laparotomi yapılan 3271 hasta dahil edildi. Apandisit en sık laparotomi endikasyonuydu (%66). 152 hastada (%4,6) postoperatif brid ileus geliştiği tespit edildi. Bunların %88'inin postoperatif ilk 6 ayda, %99'unun da ilk 3 yıl içinde geliştiği görüldü. Yaş ve cinsiyet ile brid ileus gelişimi arasında ilişki yoktu. Vakaların %23'ü kirli vasıfta ameliyatlardı. Temiz, temiz kontamine ameliyatlardan sonra brid ileus gelişme oranı %3,4 iken, kontamine ve kirli ameliyatlardan sonra bu oran %10,9 olarak bulundu. Batın içerisine dren yerleştirilmesinin brid ileus gelişimini etkilemediği saptandı. Ameliyat süresi uzadıkça postoperatif brid ileus gelişme oranının arttığı tespit edildi. Ayrıca ameliyatta Meckel divertikülü gibi ek patolojiler araştırılan hastalarda brid ileus gelişme oranının 3 kat arttığı görüldü.

Brid ileus gelişen hastaların %61'i nonoperatif-konservatif yollarla tedavi edilirken %39'unda cerrahi girişim gerektiği tespit edildi.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda batın içinde uygulanan ek girişimlerin, operasyon süresinin uzun olmasının ve intraperitoneal kontaminasyonun brid ileus gelişimini artırdığı gösterilmiştir. Bu konulara dikkat edilmesinin brid ileus gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür. Çocuk yaş grubunda uygun vakalarda konservatif tedavi ile daha yüksek oranlarda başarı sağlanabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Postoperatif adezyon, intestinal obstrüksiyon, çocuk, yenidoğan.

Corresponding Author\*: Ahmet ERTÜRK, MD. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, 71450 Yenisehir, Yahşihan, Kırıkkale, TÜRKİYE

Doi.10.18663/tjcl.354248

e-mail: drahmeterturk@hotmail.com

Received 23.08.2016 accepted 12.02.2016

Bu klinik çalışma 31. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde (30 Ekim – 2 Kasım 2013/ Eskişehir) Sözlü bildiri olarak sunulmuştur.



## ABSTRACT

**Aim:** Postoperative adhesions become a serious clinical state both for the patients and physicians, in case of reoperation, because adhesions make exploration difficult, may induce organ injury and so increases the operative time. In this study we aimed to assess the factors influencing the development of brid ileus and to analyse the results of treatment.

**Material and Methods:** In terms of adhesive ileus development, a retrospective review of laparotomy performed patients in our hospital's pediatric surgery department was conducted.

**Results:** In this study 3271 patients were included. Most common indication for prior laparotomy was appendicitis (66%). Median age was 8,2 years and 61% of patients were male. Median follow up period was 5 years. Adhesive ileus occurred in 152 patients (4.6%). 88% of adhesive ileus occurred within the first 6 months and 99% within first 3 years. There were no significant relationship among patient age, gender and adhesive ileus development. 23% of the all cases were soiled abdominal procedures. The incidence of adhesive ileus was 3,4% after clean procedures and 10,9% after contaminated and soiled abdominal procedures. The drainage materials that were used following contaminated operations did not affect the development of adhesive ileus. Mean operation time was 60 minutes. It was observed that prolonged operation time increased the development of adhesive ileus, and also exploring additional pathologies such as Meckel's diverticulum increased adhesive ileus incidence 3 times more.

Conservative treatment was successful in 61% of the patients with adhesive ileus and only %39 of them were operated for adhesions. Patients under the age of one with adhesive ileus required surgical correction more frequently than the other age groups. The success rate of conservative treatment was higher in patients who are older than 1 year old and in the setting of first adhesive ileus attack.

**Conclusion:** This study demonstrated that traumatic and unnecessary interventions to tissues, prolonged surgery time and intraperitoneal contamination during the operation have increased the adhesive ileus development. Additionally, we suppose that conservative treatment of adhesive ileus in children has high success rate.

**Key Words:** Postoperative adhesion, intestinal obstruction, child, newborn.

## Giriş

Postoperatif adezyonlar, cerrahi girişimlerden sonra serozal yüzeyler arasında oluşan bağdokularıdır ve travma, termal yaralanmalar, enfeksiyon, iskemi ve yabancı cisimler cerrahi sonrası yapışıklık oluşumu ile ilişkili faktörlerdir. [1, 2].

Geniş yumuşak yapışıklıklar laparotomi sonrası 72 saat içinde oluşurlar. Yapışıklıklar dens ve vasküler hale yaklaşık 10 gün ile iki hafta arasında gelmektedirler. Brid ileusların %20'den fazlası cerrahi girişimden sonraki bir ay içinde, %40 kadarı da bir yıl içinde meydana gelir [2].

Pediyatrik yaş grubunda abdominal cerrahi sonrası ince bağırsak obstrüksiyonu gelişme riski yüksek ve yaygındır [3]. Postoperatif yapışıklığın dört yıllık kümülatif görülme riski cerrahi müdahalenin tipine ve yaşa göre %0,9 ile %9,3 olarak tahmin edilmektedir [4]. Bu risk ameliyat sonrası ilk yıl içinde en yüksektir [5].

Bu çalışmada çocuklarda brid ileus gelişimine etki eden faktörlerin saptanması ve brid ileusdaki tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra kliniğimizde 2005-2010 yılları arasında çeşitli nedenlerle laparotomi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası erken dönemde hayatını kaybeden ve bu nedenle brid gelişimi değerlendirilemeyen hastalar ile postoperatif dönemde oral alamadan brid ileus dışı çeşitli nedenlerle yeniden opere edilenler ve postoperatif uzamış ileus tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Klinik ve radyolojik olarak brid ileus tanısı konulan hastalara rutin olarak damar yoluyla hidrasyon, nazogastrik (NG) dekompresyonu, ampirik üçlü antibiyotik (ampisilin, amikasin, klindamisin) ve gliserin-sorbitol içeren laksatif lavman tedavisini içeren nonoperatif yaklaşımda bulunuldu. Hastalara günlük hemogram ve ayakta direkt batın grafisi (ADBG) kontrolü yapıldı. Ancak başvuru anından itibaren yaygın ve şiddetli karın ağrısı, batın distansiyonu, ateş yüksekliği, ADBG'de geniş tabanlı hava-sıvı seviyelenmeleri olan hastalar konservatif tedavi beklenilmeden operasyona alındılar.

Başlangıçta konservatif tedavi uygulanan ancak klinik takibinde, batında hassasiyet, yüksek ateş, lökositoz gelişen, intestinal obstüksiyon bulgularında gerileme olmayan hastalarda operatif tedavi kararı alındı.

Bu çalışmada brid ileus gelişiminde etkili olabileceği düşünülen hasta yaşı, cinsiyeti, operasyonun çeşidi, operasyonun vasfı (temiz, temiz-kontamine, kontamine ve kirli), operasyon süresi, preoperatif ve postoperatif yatış süresi, peroperatif yapılan batin içi müdahaleler gibi etkenler ve brid ileus gelişen hastalardaki non-operatif ve operatif tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi, karşılaştırmada kullanılacak verilerin normal dağılıma uygun olmadığı belirlendi ve değerlendirmeler için nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler içinse gözlem sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Analizlerin tümünde  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

2005-2010 yılları arasında 0-18 yaş arası toplam 3471 hastaya çeşitli nedenlerle laparotomi yapılmıştır. Bu hastaların 3271'i çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca postoperatif takip süresi 5 yıl (2-8 yıl) olarak bulundu (Tablo 1).

Bu hastaların 152 'sinde (%4,6) brid ileus gelişmiştir. Brid ileusların %48'inin postoperatif ilk 1 ayda, %88'inin

postoperatif ilk 6 ay ve %99'unun da postoperatif ilk 3 yıl içinde ortaya çıktığı görüldü. Hastaların ilk operasyon sırasındaki yaş ortancaları brid ileus gelişenlerde 8,2 yaş (3 saat-17 yaş), brid ileus gelişmeyenlerde ise 8,8 yaş (6 saat-18 yaş) olarak bulundu ( $P = 0.444$ ). Brid ileus nedeniyle kaybedilen hasta olmadı.

### Ameliyat Vasfı İle Brid İleus Gelişimi Arasındaki İlişki

Genel brid ileus gelişim oranı %4,6 iken, kirli vasıflı operasyonlarda bu oranın %10,6 olduğu görüldü. (Tablo 1). Ameliyat edilen hastaların toplam 752'si kirli vasıflı ameliyatlardı. Hastalar, kirli vasıflı ameliyatlarda uygulanan batin içi dren yerleştirilmesi uygulamasının brid ileus gelişimi üzerine etkisi açısından değerlendirildi. Kirli vasıflı operasyonların %14'üne ( $n=105$ ) dren konulmuştu. Dren konulanların %10,5'inde ( $n=11$ ), dren konulmayanların ise %10,7'sinde ( $n=69$ ) brid ileus geliştiği görüldü. Tüm kirli vasıflı operasyonlarda dren konulmasının brid ileus gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü ( $P = 1.000$ ). Dren konulmuş kirli vasıflı operasyonlardan sonra brid ileus gelişiminin dren konulmasından ziyade ameliyat vasfından kaynaklandığı görüldü.

### Ameliyat Süresi, Postoperatif Oral Başlama Süresi, Hasta Yaşı ve İnsizyon Yerleşimi İle Brid İleus Gelişimi Arasındaki İlişki

Brid ileus gelişen hastalarda asıl ameliyat süresi, postoperatif ve toplam yatış süreleri ile oral başlama süresi brid ileus gelişmeyen hastalara göre daha uzun bulundu (Tablo 1). Toplam 186 yenidoğana laparotomi yapılmış ve bunlarında %5,4'ünde ( $n = 10$ ) brid ileus gelişmişti. Brid ileus gelişimi 1 ay-1 yaş arasında %3,3 ( $n = 8$ ), 1-6 yaş arasında %5 ( $n = 32$ ) ve 6 yaş üzerindeki hastalarda %4,6 ( $n = 102$ ) olarak bulundu. Brid ileus gelişimi açısından hasta yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P = 0.695$ ).

**Tablo 1.** Brid ileus gelişimi ile ameliyat vasfı, asıl operasyon süresi, preoperatif, postoperatif ve toplam yatış süreleri arasındaki ilişki.

	Brid İleus Gelişenler (n=152)	Brid İleus Gelişmeyenler (n=3119)	P
Ameliyat vasfı			
Temiz	%3,4 (17/507)	%96,6 (490/507)	0.001
Temiz kontamine	%2,3 (33/1415)	%97,7 (1382/1415)	
Kontamine	%3,7 (22/597)	%96,3 (575/597)	
Kirli	%10,6 (80/752)	%89,4 (672/752)	
Asıl ameliyat süresi (dk)	60 (22-335)	60 (10-390)	0.001
Asıl ameliyat preoperatif yatış süresi (gün)	0,8 (0-28)	0,8 (0,03-87)	0.275
Asıl ameliyat postoperatif yatış süresi (gün)	5,7 (0,4-45)	3,4 (0-172)	0.001
Asıl ameliyat toplam yatış süresi (gün)	7 (2-47)	5 (0,3-173)	0.001
Postoperatif oral başlama süresi (gün)	4 (1-22)	2 (1-22)	0.001

### **Apendektomi Yapılan Hastaların Brid İleus Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi**

Apendektomi yapılan hastalar non-komplike apandisit (akut apandisitler, flegmonöz apandisitler ve negatif apendektomiler) ve komplike apandisit (gangrenöz, perfora ve plastrone apandisitler) olarak iki gruba ayrıldı. 5 yıllık süreçte toplam 1262 non-komplike apandisit ve 898 komplike apandisit opere edilmişti. Apendektomi yapılan hastalarda toplam brid ileus gelişme oranı %5 (n = 108) olarak bulundu, bu oran nonkomplike apandisitlerde %2,1 (n = 27) ve komplike apandisitlerde %9 (n = 81) olarak bulundu (P = 0.001). Non-komplike apandisit nedeniyle opere edilen hastalar intestinal manüplasyonda artışa neden olan Meckel divertikülü bakılması açısından değerlendirildi. Non-komplike apandisitlerin %57'sinde (n = 717) operasyon sırasında Meckel divertikülü bakılmıştı. Meckel divertikülü bakılanların %3,1'inde (n = 22), bakılmayanların ise %0,9'unda (n = 5) brid ileus geliştiği görüldü. Nonkomplike apandisitlerde Meckel divertikülü bakılması ile bakılmaması arasında brid ileus gelişimi açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P = 0.01). Apendektomi yapılan hastalar ameliyat vasfı açısından değerlendirildiğinde, temiz kontaminelerin %2,1 (n = 27), kontamine olanların %2,9 (n = 6) ve kirli gruptakilerin %10,9'unda (n = 75) brid ileus gelişimi olduğu görüldü (P = 0.001). Ayrıca komplike apendektomiler brid ileus gelişimi ile dren konulması arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde, dren konulan komplike apendektomilerin %12'sinde (n = 8/65), dren konulmayanların ise %9'unda (n = 73/833) brid ileus geliştiği ve batin içi dren konulmasının komplike apendektomilerde de brid ileus gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü (P = 0.365).

### **Brid İleus Gelişen Hastalarda Tedavi Yaklaşımı**

Brid ileus gelişen 152 hastanın %39'unda (n = 59) operasyon gerekmiş, %61'i (n = 93) ise nonoperatif tedavi ile iyileşmiştir. Operatif veya nonoperatif olarak tedavi edilen hastaların yaş ortalaması benzerdi (P = 0.279). Hastaların %66,4'ü (n = 101) ilk brid ileus atağında nonoperatif olarak tedavi edilmiştir. Bu hastaların %8'i (n = 8) daha sonra gelişen diğer brid ileus ataklarında opere edilmiştir. Brid ileus gelişen 1 yaş altındaki hasta grubunda brid ileus %72 oranında operatif olarak tedavi edilmiştir, bu oran 1 yaş üzerinde %34 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda daha büyük yaş gruplarına göre operatif tedavi ihtiyacının 1 yaş altında daha fazla olduğu bulunmuştur (P = 0.008). Asıl ameliyatın vasfı ile brid ileus operatif tedavisi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ameliyat vasfının temiz ve temiz kontamine olanlarda %15, kontamine olanlarda %22, kirli olanlarda %48 oranında operasyon gerektiği, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (P = 0.056). Brid ileus gelişen 152 hastanın %81'inin (n = 123) 1 defa, %14'ünün (n = 21) 2 defa, %2'sinin (n = 4) 3 defa, %2'sinin (n = 3) 4 defa ve %1'inin (n = 1) de 7 defa brid ileus atağı geçirdiği görüldü. Opere edilen toplam 59 hastanın %88,1'i (n = 52) 1 defa, %8,5'i (n = 5) 2 defa, %3,4'ü (n = 2) 3 defa brid ileus nedeniyle opere edilmişti. Brid ileus atak sayısı 1 olan hastaların %32,5'inin (n = 40/123), 2 ve üzeri atak geçiren hastaların ise %65,5'inin (n = 19/29) opere edildiği ve brid ileus atak sayısının artışıyla operatif tedavi oranının arttığı bulundu (P = 0.001). Brid ileus nedeniyle opere edilen hastalarda asıl operasyon süresinin, ameliyat sonrası oral başlama, postoperatif yatış ve toplam yatış sürelerinin nonoperatif tedavi uygulananlara göre daha uzun olduğu bulundu. Nonoperatif ve operatif tedaviler arasında ameliyattan sonra brid ileus gelişim süreleri açısından anlamlı fark yoktu (P = 0.528) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Postoperatif uzamış ileus, dren konulması, operasyon süresi, preoperatif yatış, postoperatif yatış ve toplam yatış süreleri ile brid gelişen hastalarda operatif ve nonoperatif tedavi arasındaki ilişkisi.

Brid İleus (n=152)	Opere Edilenler (n=59)	Opere Edilmeyenler (n=93)	P
Postoperatif oral başlama Süresi (gün) (median)	4 (1-22)	3 (1-22)	0.004
Dren Konulanlar	%28,6 (n=4)	%71,4 (n=10)	0.568
Konulmayanlar	%39,9 (n=55)	%60,1 (n=83)	
Orijinal operasyon süresi (dk)	75 (30-335)	60 (22-210)	0.001
Preoperatif yatış süresi (gün)	1 (0-29)	1 (0-11)	0.917
Postoperatif yatış süresi (gün)	7 (2-45)	5 (0-42)	0.001
Toplam yatış süresi (gün)	9 (3-47)	7 (2-46)	0.001
Operasyondan sonra brid ileusun ortaya çıkış süresi (gün)	36 (2-974)	34 (2-1435)	0.528

## Tartışma

Geçirilmiş batin ameliyatlarından sonra oluşan yapışıklıklar geçmişte olduğu gibi günümüzde de cerrahi branşlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Morbidite, mortalite ve sağlık giderlerinde brid ileusun meydana getirdiği artış araştırmaların bu konu üzerine yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Ancak gelişen ameliyat teknikleri ve tıbbi teknolojiye rağmen brid ileus oluşumunu engelleyecek etkili bir yöntem halen daha bulunamamıştır.

Postoperatif intraabdominal adezyonlar bir dizi inflamatuvar olayın rol aldığı olaylar zincirinin sonucudur. Peritoneal hasar adezyon oluşumuna yol açan bu zincirin ilk basamağıdır [6]. Enflamasyonun ve adezyonun şiddetini belirleyen en önemli faktör hasarlı dokunun miktarıdır. Bu nedenle abdominal cerrahi sırasında, dokulara en az zararı vermek, iyi hemostaz sağlamak ve termal hasarı önlemek, enfeksiyon ve yabancı cisimlerden abdominal boşluğu korumak postoperatif adezyonu önemli derecede azaltmaktadır [7].

Grant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocukluk yaş grubunda postoperatif intestinal adezyon görülme sıklığı operasyon türüne göre %0,3 - %9,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [5]. Yapılan diğer bazı çalışmalarda da çocuklarda brid ileus görülme oranı %2,2 - %8,3 olarak saptanmıştır [8-12]. Bizim çalışmamızda ise laparotomi yapılan hastalarda tüm operasyonlar için brid ileus gelişme oranı %4,6 olarak literatürle uyumlu bulunmuştur. Brid ileusun erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü bildiren bazı çalışmalar yapılmıştır [13, 14]. Ancak bizim çalışmamızda brid ileus gelişiminde cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Lautz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da hasta yaşının brid ileus gelişimi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür [14].

Laparotomi yapılan hastalarda adezyonlara bağlı gelişen brid ileusun ortaya çıkış süresi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Choudhry ve ark. brid ileusların %74'ünün ilk 6 ayda, %87'sinin ise ilk 1 yıl içinde ortaya çıktığını belirtmişlerdir [12]. Yapılan bir başka çalışmada ise operasyon sonrası brid ileusların %66'sının ilk yıl içinde geliştiği tespit edilmiştir [15]. Young ve ark. ise brid ileusların %75'inden fazlasının 2 yıl içerisinde ortaya çıktığını belirtmişlerdir [10]. Çalışmamızda brid ileus nedeniyle başvuruların %48'inin postoperatif ilk 1 ayda, %88'inin postoperatif ilk 6 ayda ve %99'unun da postoperatif ilk 3 yıl içinde olduğu tespit edilmiştir. Tsao ve ark. yaptıkları çalışmada postoperatif 1. yıldan sonra hiçbir hastalarında brid ileus gelişmediğini belirtmişlerdir [16].

Postoperatifintestinaladezyonlarınkirlivasıflıoperasyonlardan

sonra daha fazla olduğu görülmüştür [10,16]. Çalışmamızda yapılan tüm laparatomilerde toplamda %4,6 olan brid ileus gelişme riskinin kirlı vasıflı operasyonlarda %10,6'lara yükseldiği görülmüştür. Yine aynı şekilde apendektomilerin tümünde %5 olarak bulunan brid ileus gelişme oranı, komplike apandisitlerde %9 olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu iki veri batin içi enflamatuvar proçeslerin brid ileus gelişme riskinde belirgin artışa neden olduğu görüşünü desteklemektedir.

Operasyonlarda kullanılan kompres ve ekartörlerin, ameliyat lambalarının barsak serozasına zarar vererek adezyon oluşumuna katkı sağladığı bildirilmiştir [17,18]. Barsakların bu travmaya maruz kalma süresindeki artış da doğal olarak hasar miktarını ve dolayısıyla da adezyon oluşumunu artıracaktır. Yaptığımız çalışmada bu görüşü destekler nitelikte operasyon süresinin uzun olmasının çocuk yaş grubunda brid ileus gelişme riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Laparotomi yapılan hastalarda postoperatif dönemde değişken bir periyod boyunca uzamış ileus tablosu geliştiği bilinen bir gerçektir. Bu dönem yapılan operasyonun vafına, süresine ve hastalardaki ek hastalıklar, elektrolit bozuklukları gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Oluşan bu ileus tablosu genellikle medikal tedavi ve gözlem ile kısa sürede geriler. Peritoneal kontaminasyon ve enfeksiyon varlığında bu süre uzamaktadır [19]. Postoperatif enteral beslenmeye başlama süresi de doğal olarak uzamaktadır. Çalışmamızda brid ileus gelişen hastalarda postoperatif enteral beslenmeye başlangıç süresinin diğer hastalara göre daha geç olduğu bulunmuştur. Bu verinin postoperatif takipte brid ileus gelişim riski açısından öngörü sağlayabileceği düşünülmektedir.

Batin içi yabancı cisimlerin brid ileus gelişimi için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [7]. Çalışmamızda özellikle kirlı vasıflı operasyonlarda batin içine konulan drenlerin yabancı cisim olarak brid ileus oluşumu üzerine etkisi araştırılmış ve batin içi dren yerleştirilmesinin brid ileus gelişimi üzerine etkisi olmadığı, brid ileus gelişiminin dren konulmasından ziyade ameliyat vafından kaynaklandığı görülmüştür. Çocuk yaş grubunda brid ileus oluşumu ile dren konulması arasındaki ilişki hakkında literatürde yeterli bilgiye rastlanılmamıştır.

Yapılan önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da çocuk yaş grubunda apendektominin en sık yapılan operasyon olduğu görülmüştür [10,13,15,20]. Çeşitli serilerde çocuklarda apendektomi sonrası brid ileus gelişimi %0,7 - %4,5 arasında değişen oranlarda saptanmıştır [8,16,21]. Bizim çalışmamızda ise tüm apendektomilerde brid ileus gelişme oranı %5 olarak saptanmıştır.



Adezyon oluşum mekanizmalarından biri olarak suçlanan intraabdominal enflamatuar mekanizmalar, bizim çalışmamızda da nonkomplike apandisitlerdeki %2,1 olan brid ileus gelişme riskinin komplike apandisitlerde %9'a yükselmesindeki muhtemel faktör olarak değerlendirilmiştir.

Erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda laparotomi esnasında artan intestinal manuplasyonların serozal hasar oluşturarak intestinal adezyon oluşumunu artırdığı gösterilmiştir [22-24]. Bizim çalışmamızda da nonkomplike apandisitlerde Meckel divertikülü gibi ek patoloji varlığının araştırılması için yapılan eksplorasyonların brid ileus gelişme riskini artırdığı saptanmıştır. Bu durum brid ileus gelişiminin engellenebilmesi için diğer faktörlerin yanı sıra intestinal manuplasyon ve travmatik girişimlerin azaltılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Brid ileus nedeniyle başvuran hastaların operatif/nonoperatif tedavi seçimi ve nonoperatif tedavi süresi halen daha yanıt bulamamış sorulardır. Operatif tedavi öncesi uygulanabilecek konservatif tedavi süresi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lautz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, brid ileus nedeniyle yatırılan hastalarda 48 saatlik bir konservatif tedavi süresinin makul bir süre olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada 48 saatten daha fazla süren konservatif tedavilerde komplikasyon oranının arttığı tespit edilmiştir [14]. Yapılan diğer çalışmalarda da konservatif tedavi süresinin 24-72 saatten daha fazla olması durumunda komplikasyon gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir [20,25-27]. Fikir birliği sağlanamayan bu tedavi süreleri göstermektedir ki konservatif tedavinin sonlandırılması ve hastanın operasyona alınma kararının verilmesi için geçen süre hastanın klinik durumuna göre değişmektedir.

Çocuk yaş grubunda brid ileus tedavisinde operatif tedavinin yeri hakkında değişik görüşler mevcuttur. Erişkinlerde konservatif tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilirken [28]; çocuk yaş grubunda brid ileusların tedavisinde büyük oranda operatif tedaviye ihtiyaç duyulduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [13,14,29]. Al-Salem ve ark. yaptığı çalışmada brid ileus gelişen çocukların %91'inin cerrahi girişimle tedavi edildiği bildirilmiştir[15]. Bizim çalışmamızda ise önceki çalışmaların aksine brid ileus nedeniyle yatırılan hastaların %66'sı ortalama 72 saat süren konservatif tedavi yöntemleriyle tedavi edilmiştir. Bu hastalarında sadece %8'i ilerleyen dönemlerde gelişen brid ileus atakları nedeniyle opere edilmişlerdir. Çalışmamızdaki bu sonuç, çocuklarda brid ileusu olan uygun vakalarda konservatif tedavi ile beklenenden daha başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.

Feigin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada brid ileus gelişen hastalarda operatif ve nonoperatif tedavi yöntemleri karşılaştırıldığında 6 yaş altındaki hastalarda daha çok cerrahi tedavi uygulandığı bulunmuş [20]. Bizim çalışmamızda ise 1 yaş altında %72'lere varan oranlarda cerrahi tedavi gerekliliğine karşın, diğer yaş gruplarında konservatif tedavi ile daha fazla oranda başarı sağlandığı görülmüştür.

Çalışmamız çocuk cerrahisi kliniklerinde karşılaşılan geniş bir vaka spektrumunu kapsamı, yaş grubu ve operasyon türüne göre ayırım yapmadan pratikte karşılaşılan problemlerin genel bir değerlendirmesini yapması açısından önemlidir. Çalışmanın retrospektif doğası gereği kendi içerisinde kısıtlılıkları mevcuttur.

Çalışmamızda dokulara travmatik ve gereksiz girişimlerde bulunulmasının, operasyon süresinin uzun olmasının ve intraperitoneal kontaminasyonun brid ileus gelişimini artırdığı gösterilmiştir.

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

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

### **Kaynaklar**

1. Drollette CM, Badawy S. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. J Reprod Med 1992; 37: 107.
2. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. Surg Annu 1992; 24: 27-45.
3. Bonnard A, Kohaut J, Sieurin A, Belarbi N, El Ghoneimi A. Gastrografi for uncomplicated adhesive small bowel obstruction in children. Pediatr Surg Int 2011; 27: 1277-81.
4. Grant HW, Parker MC, Wilson MS, et al. Population-based analysis of the risk of adhesion-related readmissions after abdominal surgery in children. J Pediatr Surg 2006; 41: 1453-56.
5. Grant HW, Parker MC, Wilson MS, et al. Adhesions after abdominal surgery in children. J Pediatr Surg 2008; 43: 152-57.
6. Reijnen M, Bleichrodt R, Van Goor H. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. Brit J Surg 2003; 90: 533-41.
7. Luijendijk R, De Lange D, Wauters C, et al. Foreign material in postoperative adhesions. Ann Surg 1996; 223: 242.
8. Ahlberg G, Bergdahl S, Rutqvist J, Soderquist C, Frenckner B. Mechanical small-bowel obstruction after conventional appendectomy in children. Eur J Pediatr Surg 1997; 7: 13-15.
9. Wilkins BM, Spitz L. Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. Brit J Surg 1986; 73: 762-64.

10. Young JY, Kim DS, Muratore CS, Kurkchubasche AG, Tracy Jr TF, Luks FI. High incidence of postoperative bowel obstruction in newborns and infants. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 962-65.
11. Aguayo P, Ho B, Fraser JD, Gamis A, St Peter SD, Snyder CL. Bowel obstruction after treatment of intra-abdominal tumors. *Eur J Pediatr Surg* 2010; 20: 234-36.
12. Choudhry MS, Grant HW. Small bowel obstruction due to adhesions following neonatal laparotomy. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 729-32.
13. Eeson GA, Wales P, Murphy JJ. Adhesive small bowel obstruction in children: should we still operate? *J Pediatr Surg* 2010; 45: 969-74.
14. Lautz TB, Raval MV, Reynolds M, Barsness KA. Adhesive Small Bowel Obstruction in Children and Adolescents: Operative Utilization and Factors Associated with Bowel Loss. *J Am Coll Surgeons* 2011; 212: 855-61.
15. Al-Salem AH, Oquaish M. Adhesive Intestinal Obstruction in Infants and Children: The Place of Conservative Treatment. *ISRN Surg* 2011.
16. Tsao KJ, St Peter SD, Valusek PA, et al. Adhesive small bowel obstruction after appendectomy in children: comparison between the laparoscopic and open approach. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 939-42.
17. Down R, Whitehead R, Mck Watts J. Why do surgical packs cause peritoneal adhesions? *Aust Nz J Surg* 1980; 50: 83-85.
18. Grahame GR, Torchia MG, Dankewich KA, Ferguson IA. Surface-active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Periton Dialysis Int* 1985; 5: 109-11.
19. Nadrowski L. Paralytic ileus: recent advances in pathophysiology and treatment. *Current Surgery* 1983; 40: 260.
20. Feigin E, Kravarusic D, Goldrat I, et al. The 16 golden hours for conservative treatment in children with postoperative small bowel obstruction. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 966-68.
21. Kaselas C, Molinaro F, Lacreuse I, Becmeur F. Postoperative bowel obstruction after laparoscopic and open appendectomy in children: a 15-year experience. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1581-85.
22. Khairy GA, Afzal MF, Murshid KR, Guraya S, Ghallab A. Post appendectomy small bowel obstruction. *Saudi Med J* 2005; 26: 1058-60.
23. Dijkstra F, Nieuwenhuijzen M, Reijnen M, Van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232: 52-59.
24. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222: 120.
25. Assalia A, Schein M, Kopelman D, Hirshberg A, Hashmonai M. Therapeutic effect of oral Gastrografin in adhesive, partial small-bowel obstruction: a prospective randomized trial. *Surgery* 1994; 115: 433.
26. Bizer L, Liebling R, Delany H, Gliedman M. Small bowel obstruction: the role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. *Surgery* 1981; 89: 407.
27. Brolin RE, Krasna MJ, Mast BA. Use of tubes and radiographs in the management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1987; 206: 126.
28. Seror D, Feigin E, Szold A, et al. How conservatively can postoperative small bowel obstruction be treated? *Am J Surg* 1993; 165: 121-26.
29. Vijay K, Anindya C, Bhanu P, Mohan M, Rao P. Adhesive small bowel obstruction (ASBO) in children-role of conservative management. *Med J Malaysia* 2005; 60: 81.

## ■ Derleme

## Çocuklarda üriner sistem taş hastalıkları

### *Childhood urinary system stone diseases*

Serkan TURSUN<sup>1\*</sup>, Cansu ÇELİK<sup>1</sup>, Banu ÇELİKEL ACAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kırıkkale

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, Kırıkkale, TÜRKİYE

#### ÖZ

Çocuklarda üriner sistem taş hastalıkları son yıllarda çok daha fazla tanı almaya başlamıştır. Erken tanı, ortaya çıkabilecek ciddi morbiditeleri önlemek açısından önem taşır. Çocuklarda taş oluşumu altta yatan anatomik veya metabolik bir bozukluktan kaynaklanabilir. Klinik bulgular, çocuğun yaşı, taşın lokalizasyonu ve büyüklüğü ve altta yatan hastalığa bağlı olarak değişmektedir. Tedavide altta yatan nedenin ortadan kaldırılması önemlidir. Tedavi sonrasında yeni taş oluşumunun önlenmesi için yeterli sıvı alımının sağlanması, diyet ve yaşam tarzının düzenlenmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, üriner sistem, taş

#### ABSTRACT

Currently, the diagnosis of pediatric stone disease are increasing. Early diagnosis is essential to prevent possible serious morbidities. Pediatric stone disease can be related to an underlying anatomical or metabolic disorder. Clinical findings are variable and they differ related to the child's age, localization of stone, size and underlying diseases. It is important to eliminate the underlying reason in the treatment of this condition. The clinician should warn families about inadequate fluid intake, dietary changes and lifestyle changes to prevent new stone formations after the initial treatment,.

**Keywords:** Child, urinary system, stone

Corresponding Author\*: Serkan TURSUN, MD. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenişehir, Yahşihan, 71450, Kırıkkale, TÜRKİYE

e-mail: drtursun@hotmail.com

Doi: 10.18663/tjcl.336095

Received 25.08.2017 accepted 07.11.2017

## Giriş

Çocuklarda son yıllarda tanı olanaklarının artışı ve toplumdaki değişen yaşam tarzı (sedanter yaşam, karbonhidrat ve tuz ağırlıklı beslenme) nedeniyle insidansı artış gösteren üriner sistem taş hastalıklarının (ÜSTH) erken fark edilmesi ve taş hastalığının etiyojisine uygun tanı ve tedavinin uygulanması hastanın yaşam kalitesini düzeltmek ve ileride ortaya çıkabilecek morbiditeleri önlemek açısından kritik önem taşımaktadır. Ülkemizde çocuklardaki böbrek yetmezliği vakalarının %8'inden ÜSTH sorumludur. Bu oran Güneydoğu Anadolu bölgesinde %22'lere ulaşmaktadır [1,2].

Bir taraftan taş oluşumuna zemin hazırlayan anatomik ve metabolik bozukluklara erişkinden daha sık rastlanması, diğer taraftan da özellikle küçük çocuklarda genellikle karın ağrısı gibi özgül olmayan ve üriner sistem enfeksiyonunu taklit eden semptomlarla ortaya çıkabilmesi ve en önemlisi altta yatan sorunun tespit ve tedavisinin uzun dönem morbiditelerin önlenmesinde kilit rolünün olması, çocukluk çağı üriner sistem taş hastalıklarına ayrı bir önem verilmesini gerekli kılmaktadır.

## Epidemiyoloji

Üriner sistem taş hastalığı, daha önceleri özellikle gelişmekte olan ülkelerin bir sağlık sorunu olarak görülmekteyken son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar gelişmiş toplumlarda da insidansının belirgin olarak arttığını göstermektedir [3]. Ülkemizin de içinde bulunduğu, Balkanlar'dan başlayıp Pakistan ve Kuveyt Hindistan'a uzanan coğrafyada böbrek taşları endemik olarak görülürken Afrika kökenlilerde ise nadirdir [4]. Çocuklarda üriner sistem taş hastalıkları erişkinlere kıyasla nadir görülürler, çocuk taş hastaları tüm taş hastalarının %2-3 ünü oluşturmaktadır ve çoğunlukla bu vakalar anatomik veya metabolik bir bozukluğun taşa oluşturduğu yatkınlıkla ilişkilidir. Taşlar 2/3 oranında böbrekte lokalize iken, daha büyük çocuklarda üreter taşları daha sık görülmektedir. Bazı çalışmalar erkek çocuklarda daha sık taş görüldüğünü göstermiş olsa da, genele bakıldığında iki cinsiyet arasında fark gözükmemektedir. Üriner sistem taşları 2 yaşından önce oldukça nadir olmakla birlikte, her yaşta oluşabilmektedir. Ortalama görülme yaşı kızlarda 7, erkeklerde 5 yaş civarındadır [4].

Yaş aralığı arttıkça ÜSTH olanlarda kızların oranı artış göstermektedir. Erkek çocuklar arasında taş oluşumu ile sonuçlanabilecek üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel bozuklukları, kızlara oranla daha sık görülür. Kızların puberteye yaklaşmasıyla idrar yolu enfeksiyonu insidansı artmakta ve bu da yaşlara göre cinsiyetlerdeki sıklığın kızlar yönünde artışını açıklayabilir [5].

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda çocukluk çağı ÜSTH insidansında belirgin bir artış olduğu dikkati çekmektedir [3]. Bununla birlikte pediatrik popülasyondaki üriner sistem taş hastalığı insidansının artışının yetişkin popülasyondaki artış ile uyumlu seyrettiğinin görülmesi, pediatrik üriner sistem taş hastalıkları riskinin yıllar içinde artış göstermesinden çok tanı tekniklerinin gelişmesi nedeniyle tanı koyma oranının arttığını düşündürmektedir. Radyolojik tekniklerde yaşanan gelişmeler önceki yıllarda gözden kaçırabilen asemptomatik olguların ve küçük yaşta çocuklardaki taş vakalarının da tanı alabilmesini sağlamıştır.

## Etiyopatogenez

Üriner sistem taşlarının oluşumunda, kristalize olup böbrek ve üreterlerde birikebilecek tuzların (kalsiyum, oksalat, fosfat, ürik asit) fazla alımı veya atılmalarının azalması veya bu tuzlara bağlanarak organizmadan uzaklaştıran doğal baskılayıcılar diyebileceğimiz ürünlerin (sitrata, magnezyum, fitat ve pirofosfat iyonları) azlığının rol oynadığı düşünülmektedir. Böbreklerde bu maddelerin absorpsiyon ve ekskresyon sürecinde dengesizliğe yol açabilecek konjenital ve yapısal anomaliler, enfeksiyonlar, ilaçlar, metabolik bozukluklar (hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürükozüri, sistinüri vb.) gibi her türlü durum taş oluşumu için bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1). Yapılan araştırmalarda üriner sistem taş hastalığı olan çocukların %75'inde altta yatan bir risk faktörü belirlenmiştir [6]. Kalsiyum oksalat taşları üriner sistem taşlarının içerik olarak dağılımı incelendiğinde en sık karşılaşılan türüdür [7]. Sıkça karşılaşılan diğer taş içerikleri ise kalsiyum fosfat taşları, sitrüt, ürik asit ve sistin taşları olarak sayılabilir.

## Hiperkalsiüri

Metabolik bir bozukluk nedeniyle üriner sistem taşı oluşturan hastalarda en sık tespit edilen problem hiperkalsiüridir. Hiperkalsiüri 2 yaşından büyük bir çocukta günlük kalsiyum atılımının 4 mg/kg'dan fazla olması şeklinde tanımlanır (Tablo 2). Yirmidört saatlik idrar toplamak çocuk hastada bazen zor olabileceği için hiperkalsiüri tespitinde idrar kalsiyum/kreatinin oranının 0,21 den fazla olması da spesifik olmasa da sensitif bir belirteç olarak kullanılabilir [8]. Barsaklardan emilim, böbrek tübüllerinden atılım ve kemik rezorpsiyonunun miktarı idrarla atılan kalsiyum miktarını etkiler. Pek çok genetik ve çevresel faktörün hiperkalsürinin oluşmasında etkisi vardır. Örneğin dehidratasyon, idrar miktarının, atılan kalsiyumun çözünebileceği miktarın altına düşmesine böylece kalsiyumun presipite olmasına sebep olur. Immobilizasyon gibi kemik yıkımını artıran durumlar kana karışan kalsiyum miktarını arttıracaktır. Loop diüretikler, glukokortikoidler gibi ilaçların

kullanımı, D vitamini fazlalığı gibi faktörler de idrarla kalsiyum atılımını etkiler.

### **Hiperoksalüri**

Hiperoksalüri sık görülen metabolik bozukluklardandır. Çoğunlukla oksalat, atılımı artan kalsiyum ile birlikte çöktüğü için taş hastalıklarında idrarda fazladır. Ancak idiyopatik primer hiperoksalüri gibi nadir hastalıklarda, yağ malabsorbsyonu olan çocuklarda vücutta artan yağın kalsiyumu bağlamasıyla, oksalatın fazlası kalsiyuma bağlanıp atılamaz. Bu gibi durumlarda da oksalat taşları görülebilir. Ayrıca metanol ve etilen glikol de vücutta oksalata metabolize olurlar, bu maddelerin fazla alımı da oksalat taşlarının oluşumu ile sonuçlanabilir.

### **Hiperürükozüri**

Ürik asit taşları taş hastalığı olan çocukların %2-8'ini oluşturur. Yaşa göre normal atılım miktarı değişkenlik göstermektedir. Devamlı asidik idrar atılımı, ürik asit taşlarının oluşumuna zemin hazırlar. Ürik asit genelde diğer kristal tipleriyle birlikte çöker. Tek başına taş oluşturması pediatrik vakalarda nadirdir. Bu vakalar da ürik asit oluşumunun arttığı; tümör lizis sendromu, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklar,

nadiren de Lesch-Nyhan hastalığı, glikojen depo hastalıkları gibi hastalıklarla ilişkili olurlar [9].

### **Sistinüri**

Sistin taşları renal tübüllerden dibazik aminoasitler sistin, lizin, arjinin, ornitinin geri emilememesi ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olan sistinüriden kaynaklanır. Tekrarlayan üriner sistem taşları ve ailede taş hastalığı olan hastalarda mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulması ve araştırılması gerekmektedir.

### **Hipositratüri**

Sitrat kalsiyumu bağlayarak suda çözünebilir bir forma dönüştürür. Böylece kalsiyumun taş oluşumuna neden olabilecek diğer iyonlarla bağlanmasını engeller ve tübüllerde birikimini önler.

### **Diğer Metabolik Sebepler**

Hayvansal protein ağırlıklı beslenme, ketojenik diyet, kistik fibrozis, furosemid, asetozalamid, allopurinol gibi üriner ekskresyonu arttıran ilaçlar, bazı pürin ve pirimidin metabolizma bozuklukları üriner sistem taş oluşumuna yatkınlık yaratabilen diğer diğer metabolik nedenler olarak sıralanabilir. Anamnezde mutlaka sorgulanmalıdır.

**Tablo 1.** Üriner sistem taş hastalığının sık karşılaşılan metabolik nedenleri

Hiperkalsüri Nedenleri		Hiperokzalüri Nedenleri	
Normokalsemik	Hiperkalsemik	Primer Hiperokzalüri	Sekonder Hiperokzalüri
<ul style="list-style-type: none"><li>•İdiyopatik hiperkalsiüri</li><li>•Distal renal tübüler asidoz tip 1</li><li>•Diüretik ve steroid kullanımı</li><li>•Monogenik bozukluklar</li><li>•Medüller sünger böbrek</li><li>•Cushing Sendromu</li><li>•İmmobilizasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Primer hiperparatiroidizm</li><li>•Hipo/Hipertiroidizm</li><li>•Metastatik kemik hastalığı</li><li>•Hipervitamin D veya A</li><li>•Adrenal yetmezlik ve steroid fazlalığı</li><li>•Çocukluk çağıının idiyopatik hiperkalsemisi</li><li>•Cushing sendromu</li><li>•İmmobilizasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Tip I primer hiperokzalüri</li><li>•Tip II primer hiperokzalüri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Diyetle oksalatın aşırı alınması</li><li>•İnflamatuvar bağırsak hastalığı</li><li>•Kistik fibrozis</li><li>•Pridoksin eksikliği</li><li>•Yüksek doz vitamin C</li><li>•Parantral beslenme</li><li>•Barsakta oksalat yıkıcı bakterilerin (Oxalobacter formigenes) yokluğu</li></ul>
Hiperürükozüri Nedenleri		Hipositratüri Nedenleri	
<ul style="list-style-type: none"><li>•Diyetle fazla miktarda pürin alımı-Yüksek protein içerikli diyet</li><li>•Aşırı pürin üretilmesi ile ilgili bozukluklar</li><li>•HPRT1 eksikliği (Lesch-Nyhan sendromu )</li><li>•Fosforibozil pirofosfat aktivitesinde artış ( Gut )</li><li>•Glikojen depo hastalığı tip 1</li><li>•Myeloproliferatif - lenfoproliferatif bozukluklar</li><li>•Tümör lizis sendromu</li><li>•Renal tübüler bozukluklar</li><li>•Hereditör renal hiperürisemi</li><li>•Hiperürükozürik ilaçlar</li><li>•Diyabet</li><li>•İdiyopatik</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>•Hiperkloremik metabolik asidoz</li><li>•Kronik ishal</li><li>•Kistik fibrozis</li><li>•Renal tübüler asidozlar</li><li>•Karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımı</li><li>•K+ eksikliği</li><li>•Enfeksiyon</li></ul>	

**Tablo 2.** Yaşa göre idrar solüt miktarlarının normal değerleri

Metabolit	Yaş	Solüt (mg)/ kreatinin(mg) oranı	24 saatlik değer
Kalsiyum	<12 ay	<0,81	<4 mg/kg
	1-3 yaş	<0,53	
	3-5 yaş	<0,40	
	5-7 yaş	<0,30	
	≥7 yaş	<0,21	
	0-6 ay	<0,26-0,28	
	7-24 ay	<0,11-0,14	
Okzalit	2-5 yaş	<0,08	
	5-14 yaş	<0,06-0,065	
	≥14 yaş	<0,032	
Sitrat	Erkek	>0,42 >0,25	>365 mg/1,73m2/gün >310 mg/1,73m2/gün
	Kız		
	0-5 yaş >5 yaş		
Ürik asit	≥2 yaş	<0,56mg/dl/GFR	<815mg
Magnezyum	>2 yaş	>0,13	>0,8mg/kg

### Enfeksiyonlar

Proteus, klebsiella, pseudomonas ve enterokoklar gibi üreaz üreten mikroorganizmalarla idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geliştiğinde, taş oluşumuna yatkınlık oluşabilir. Bu enfeksiyonlarda ortaya çıkan taşlar ürenin üreaz tarafından parçalanmasıyla oluşan sitrütünden meydana gelirler. Birikmeye, uzamaya ve renal kaliksleri doldurmaya meyillidirler. "Geyik boynuzu görüntüsü" denen görünümü oluşturabilirler. Ancak İYE görülen ve taş saptanan çocukların %75'inden fazlasında taş bileşiminin kalsiyum fosfat ya da kalsiyum oksalat olduğu belirlenmiştir [10].

### Konjenital ve Yapısal Anomaliler

Yapılan araştırmalar üriner sistem taş hastalığı tespit edilen hastaların %10-25'inde konjenital veya yapısal bir üriner sistem anomalisi olduğunu ortaya koymuştur. Bu anomaliler üriner sistemde darlığa yol açarak, idrar akışını yavaşlatır veya engeller ve çeşitli kristallerin birikip taş oluşturabilmesine uygun bir ortam oluştururlar [11].

### Tanı

Çocuklarda üriner sistem taşlarına bağlı olarak görülen obstrüksiyon, tekrarlayan İYE ve uygulanmak zorunda kalınan cerrahi işlemler nedeni ile böbrek hasarı geliştirebileceği için erken tanı morbiditenin azaltılmasında son derece önemlidir.

### Öykü

Üriner sistem taş hastalıklarının kliniği çocukların yaş grubuna göre değişkenlik gösterir. Daha küçük yaşta çocuklar, nonspesifik karın ağrısı ve kusma, ateş gibi idrar yolu enfeksiyonu semptomlarıyla karşımıza gelebilirken,

daha büyük çocuklar ve adolesanlarda kostovertebral açılı hassasiyeti, mikroskopik veya makroskopik hematüri gibi daha yol gösterici semptomlarla karşımıza gelebilir. Tıkaçıcı taşlar renal kolik tablosuyla, ureter alt ucuna yerleşen taşlar dizüri, ani sıkışma, mesane boynuna veya uretraya yerleşen taşlar damla damla işeme veya işeyememe tablosuyla karşımıza gelebilir. Asemptomatik taşlar da tesadüfen yapılan incelemelerde tanı alabilir [12].

İdrar yolu enfeksiyonu semptomlarıyla, nonspesifik karın ağrısıyla gelen çocuklarda ayrıntılı bir anamnez almak tanıda en büyük yol gösterici olacaktır. Aile öyküsü vakaların yaklaşık yarısında pozitif olduğu için, özellikle metabolik risk faktörleri olan çocuklarda belirleyicidir ve dikkatli incelenmelidir.

### İdrar İncelemesi

Tanıya götürecek tetkiklerde ilk basamak tam idrar incelemesidir. Mikroskopik incelemede kristaller, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri görülebilir. İdrar incelemesinde mikroskopik hematüri görülen ani başlayan böğür ağrısı şikayeti olan hastada mutlaka taş akılda tutulmalıdır. Asidik idrarda ürik asit ve sistin taşlarının, bazik idrarda kalsiyum fosfatın daha kolay çöktüğü bilinmektedir, idrar analizi bu açıdan da yol gösterici olacaktır. İYE yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceğinden ötürü ayırt edilmelidir. Üriner sistemde presipite olan kristaller idrar akım hızını azaltarak idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayabildikleri gibi, İYE de taş oluşumunun nedeni olabilir. Bu iki durum birbirinden klinik bulgular ve öykünün dikkatli incelemesiyle ayırt edilmelidir. Taş içeriğine ve sebebine göre uygulanan tedavi farklılık gösterecektir.

### **Metabolik İnceleme**

Avrupa Pediatrik Üroloji Topluluğu tarafından taş analizi, 24 saatlik idrar tetkikleri, serum elektrolit, kan üre azotu, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin ve parathormon ölçümleri taş saptanan bütün çocuklara yapılması önerilmektedir. Özellikle küçük çocuklarda taş hastalıklarında altta yatan metabolik bir neden ortaya çıkma ihtimali çok daha fazladır ve altta yatan metabolik nedenlere bağlı olan taşlarda tekrarlama oranı 5 kat daha fazladır, bu sebeple altta yatan nedene yönelik tedavinin yapılması ek morbiditeleri önlemek ve hayat kalitesini arttırmak açısından oldukça önemlidir. İdrarla atılan solütlerin ideal değerlerinin yaşa göre uygun sınırlarda değerlendirilmesinin yapılmasını ihmal etmemek gerekmektedir [13].

### **Radyolojik Değerlendirme**

Taş şüphesinden sonra ilk tercih görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi (US) 5 mm'den büyük taşlarda oldukça güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Taşın lokalizasyonuna, taş oluşumuna zemin hazırlayabilecek anatomik bozuklukları veya taş kaynaklı meydana gelebilen hidronefroz gibi komplikasyonları gösterme açısından yararlı bir yöntemdir. Ayrıca radyasyon maruziyeti olmaması ve uygulama kolaylığı da ultrasonografiyi tercih edilir bir görüntüleme yöntemi kılar.

En sık görülen taş çeşitleri kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları kalsiyum içeriği nedeniyle radyopak özellikte oldukları için direkt radyografik incelemede de üriner sistem taşlarının %75'i görülebilir [14]. Ürik asit, amonyum urat, ksantin taşları ise direkt grafide görülmez ve gözden kaçırılabilir. Direkt grafi ilk tercih görüntüleme yöntemi olmamakla beraber, asemptomatik hastalarda yapılan tesadüfi incelemelerde taşların bulunması açısından yararlı bir görüntülenme yöntemi olabilir.

### **İntravenöz Pyelografi (İVP)**

İntravenöz Pyelografi toplayıcı sistemin anatomik anormalliklerini, obstrüksiyonun derecesini, taşın yerleşimini belirlemek için kullanılabilir. Ancak kontrast madde kullanımına bağlı reaksiyonlar ve nefrotoksisite gelişme riski olduğundan kullanımı sınırlıdır [14].

### **Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi**

Küçük taşlar ve üreter taşlarını görüntülemeye kontrastsız bilgisayarlı tomografi US'den daha duyarlı ve spesifik olmakla beraber önemli derecede radyasyon maruziyeti nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Düşük dozlu tomografik inceleme (30 mAs) vücut kitle indeksi <30 olan hastalarda >3 mm olan üreter taşlarını standart bilgisayarlı tomografi (180 mAs) ile aynı derecede gösterebilmektedir [15].

### **Tedavi ve İzlem**

Üriner sistem taşlarının tedavisindeki temel hedefler taşın ve taşa bağlı gelişen enfeksiyon ve obstrüksiyon gibi komplikasyonların ortadan kaldırılması, tekrar taş oluşumunun önlenmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması, enfeksiyonların önlenmesi ve en önemli özellikle çocukluk çağıında altta yatan anatomik ve metabolik problemlerinin düzeltilmesi olmalıdır (Tablo 3) [16].

Üriner sistem taşı olan çocukların yaklaşık %50'si renal kolikle hastaneye başvururlar. İlk aşama ağrının giderilmesi, varsa tıkanıklık gibi acil durumların değerlendirilmesi olmalıdır. Gerekirse acil müdahalenin yapılmasının ardından tedavinin ilk basamağını taş çeşidinden bağımsız olarak, sıvı alımı oluşturur. Bol sıvı alımı taş oluşumuna zemin hazırlayan kristallerin çözülmelerini ve atılmalarını kolaylaştırır. Asemptomatik, milimetrik taşlarda tedavi gerekmez. US ile takibi yeterlidir. Üriner sistem taş hastalığı olan bir çocuğun konservatif olarak izlenebilmesi için ağrısı, altta yatan bir metabolik bozukluğu, taş oluşumuna zemin hazırlayacak bir anatomik bozukluğu, obstrüksiyon veya enfeksiyonun olmaması gerekir. Tedavi gerektiren çocuklarda ise önemli olan altta yatan nedene yönelik tedaviyi sağlamak, tekrarların olmasını önlemek ve böbrek fonksiyonlarının korunmasını sağlamaktır. Taş çeşidinin ne olduğu bulduktan sonra beslenmenin de buna göre düzenlenmesi gerekir. Tuz ve hayvansal proteinlerin aşırı tüketimi ise taş çeşidinden bağımsız olarak kısıtlanmalıdır. Hiperkalsüride potasyumdan zengin, düşük sodyum içeren ve yaşa uygun protein diyeti önerilir. Hiperoksalüri varsa okzalat ve hiperürükozüride pürin içeriği düşük gıdalar alınmalıdır. Limon ve portakal suyundan hipositatüride yarar görülebilir. Çocuk hastalarda büyüme gelişme süreci devam etmekte olduğundan diyet uygulanması oldukça hassas bir konu olup dikkatli davranılmalıdır. Düşük proteinli diyetlerin erişkinlerde taş oluşma riskini azalttığı gösterilmiş olsa da çocuklara uyarlanması hiçbir şekilde önerilmemelidir [17].

Taş oluşumunu arttırdığı bilinen besinlerin kontrollü tüketilmesi gerekmektedir. Bu özellikteki başlıca besinler, aşırı hayvansal protein tüketimi (>1,0 g/kg/gün kırmızı et, süt ve süt ürünleri), tuz, ıspanak, karbonhidrat (sukroz ve fruktoz, şekerli ve unlu mamuller), sakatat ürünleri ve çikolatadır. Kalsiyum, sodyum (>1.5 gr/gün tuz), okzalat, C-vit ve D-vit alımı taş oluşumu için ciddi risk faktörleridir. Aşırı hayvansal protein alımı hiperkalsüri ve hipositatüriye neden olarak taş oluşumuna predispozisyon oluşturur. Ancak çoğu zaman hiperkalsürinin diyetle bir ilişkisi yoktur. Bu yüzden çocuklarda kalsiyum tüketiminin kısıtlanması kesinlikle önerilmemektedir.

Bu konuda toplumda yaygın ve yanlış olarak aksi bir kanı mevcut olduğundan aileler özellikle bilgilendirilerek uyarılmalıdır. Tuz ve karbonhidrat alımı kısıtlanmalıdır. Sebze ve meyve ağırlıklı liften zengin beslenme önerilmektedir [17].

Altta yatan enfeksiyon veya taş sebebiyle ortaya çıkan enfeksiyon varsa araştırılmalı ve mutlaka öncelikli olarak tedavi edilmelidir. Üriner sistemde enfeksiyonun devamlı olarak kalması, taş oluşumu açısından elverişli bir ortam yaratacak ve

tedaviye rağmen bir kısır döngü oluşturacaktır.

Taş gelişimine zemin hazırlayan anatomik bozukluklar varsa mutlaka cerrahi olarak düzeltilmelidir.

Medikal tedavinin başarı sağlayamadığı durumlarda ise üriner sistem taş hastalığı taşın cinsi ve büyüklüğüne göre seçilen extracorporeal shockwave lithotripsy (taş kırma), endoürolojik işlemler, açık cerrahi ve lapa-rooskopik yöntemler gibi cerrahi yöntemle tedavi edilir [18].

**Tablo 3.** Çocuklarda üriner sistem taş hastalığına yönelik genel-medikal tedavi önerileri

Taş Tipi	Öneriler	İlaçlar
Tüm taş tipleri	Sıvı alımının arttırılması İnfant: 750 ml/gün <5yaş: 1000 ml/gün 5-10 yaş: 1500 ml/gün >10 yaş: 2000 ml/gün	
Sitrüvit taşı	İnfekte taşın çıkarılması	
Sistinüri	Gece-gündüz devamlı yüksek sıvı tüketimi	-Potasyum sitrat -Kaptopril -Tiopronin (infantlarda kullanılmaz) -D-penisillamin (infantlarda kullanılmaz)
Hipositratüri	Limon ve portakal suyu	-Potasyum sitrat
Hiperürikozüri	Pürinden kısıtlı diyet	-Potasyum sitrat -Allopurinol
Hiperokzaluri	-Sekonderhiperokzaluri için okzalattan fakir diyet Okzalattan zengin gıdalar: pancar, kereviz, pırasa, bamya, kabak, taze fasulye, biber, çay, yulaf, kızılıcak, kakao, çikolata -Yüksek doz C vitamini tüketiminden kaçınılmalı	-Klorotiazid -Potasyum sitrat -Piridoksin (Vit B6) -Modüretik (HCTZ+amilorid)
Hiperkalsiüri	Yüksek potasyum, düşük sodyum ve yeterli miktarda protein, kalsiyum ve okzalat alımı (aşırı tüketimden kaçınılmalı)	-Klorotiazid -Potasyum sitrat -Modüretik

## Sonuç

Üriner sistem taş hastalıklarının insidansı yıllar geçtikçe artış göstermektedir ve ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Bu hastalıklar, asemptomatik bir şekilde takip edilebileceği gibi böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilecek kadar ağır kliniklerle de karşımıza gelebilmektedir. Bu kadar geniş bir klinik spektrumda karşımıza gelebilecek bu hastalıkların mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekmektedir. Aile öyküsü ve altta yatan metabolik ve anatomik durumların taşa yarattığı yatkınlık daima göz önünde bulundurulmalı ve her biri araştırıldıktan sonra altta yatan nedene göre tedavi düzenlenmelidir.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

## Kaynaklar

1. Ece A, Özdemir E, Gürkan F, et al. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol* 2000; 7: 330-4.
2. Sirin A, Emre S, Alpay H, et al. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-52.
3. Önen A. Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığı, *Çocuk Cerrahisi Derg* 2013; 27: 8-32.
4. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR. Sex prevalence of pediatric kidney Stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology* 2009; 74: 104.
5. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. *J Urol* 2012; 188: 247.
6. Elmacı AM, Ece A, Akın F. Pediatric urolithiasis: metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic stone disease. *Urolithiasis* 2014; 42: 421-6.



7. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of pediatric renal stone disease in the UK. Arch Dis Child 2003; 88: 962.
8. Yılmaz A, Yürük Yıldırım Z. Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığına Yaklaşım. Çocuk Derg 2013; 13: 154-9.
9. Baştuğ F. İnfantlarda Üriner Sistem Taş Hastalığı: Etiyoloji ve Tedavi, Endoürol Bül 2013; 6: 143-51.
10. Gleeson MJ, Griffith DP. Struvite calculi. BJU 1993; 71: 503-11.
11. Sternberg K, Greenfield SP, Williot P, Wan J SO. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome, J Urol 2005; 174: 1711.
12. McKay CP. Renal Stone disease. Pediatr Rev 2010; 31: 179-88.
13. Pietrow, PK, Pope JC, Adams MC, Shyr Y, Brock JW. Clinical outcome of pediatric stone disease. J Urol 2002; 167: 670-3.
14. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol 2010; 25: 403-13.
15. Nicoletta JA, Lande MB. Medical evaluation and treatment of urolithiasis. Pediatr Clin N Am 2006; 53: 479-91.
16. Akın Y, Uçar M, Yücel S. Current medical treatment in pediatric urolithiasis. Turk J Urol 2013; 39: 253-63.
17. Agarwal MM, Singh SK, Mavuduru R, Mandal AK. Preventive fluid and dietary therapy for urolithiasis: An appraisal of strength, controversies and lacunae of current literature , Indian J Urol 2011; 27: 310-9.
18. Ataç F, Bostancı Y, Germiyanoğlu RC. Pediatrik endoskopik üroloji'de son durum. Endoürol Bül 2014; 7: 57-61.

## ■ Olgu Sunumu

**Eklem içi hiyaluronik asit uygulamasından sonra akut aseptik artrit***Acute aseptic arthritis after intraarticular hyaluronic acid*Birgül KAÇMAZ<sup>1\*</sup>, Birhan OKTAŞ<sup>2</sup>, Uğur TİFTİKÇİ<sup>2</sup>, Mahi BALCI<sup>3</sup>, Serdar GÜL<sup>1</sup>, Ayşegül ASLAN<sup>1</sup><sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Yahşihan, Kırıkkale,<sup>2</sup> Kırıkkale Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Yahşihan, Kırıkkale,<sup>3</sup> Kırıkkale Üniversitesi, Patoloji AD, Yahşihan, Kırıkkale, TÜRKİYE**ÖZ**

Diz eklemine gelişen osteoartrit tedavisinde eklem içi hiyaluronik asit (HA) uygulanabilmektedir. Yan etki genellikle görülmemekle birlikte tekrarlayan uygulamalar sonrasında 24-48. saatte nadiren aseptik artrit gelişebilmektedir. Bu raporda ilk kez diz eklemine HA uygulanan bir hastada, 3-4 saatte gelişen, sepsis taklit eden akut aseptik artrit olgusu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Aseptik artrit, hiyaluronik asit, osteoartrit**ABSTRACT**

Hyaluronic acid injections in the joint can be used to treat osteoarthritis of the knee. While side effects are rare, for repeated injections, aseptic arthritis can develop 24-48 hours after the injections. In this report, a case of acute aseptic arthritis mimicking septic arthritis, developing in 3-4 hours, is presented for a patient undergoing HA treatment for the first time.

**Key words:** Aseptic arthritis, hyaluronic acid, osteoarthritis**Giriş**

Hiyaluronik asit (HA), eklemi çevreleyen sinoviyal sıvı içine salgılanan yüksek molekül ağırlıklı glikozaminoglikandır [1]. Osteoartrit hastalarında sinoviyal sıvının visko elastik özelliğinde düşme ve HA konsantrasyonlarında azalma görülmektedir [2]. HA eklem içi enjeksiyonu 1997 yılından beri diz eklemine gelişen osteoartrit tedavisinde kullanılmaktadır [3]. Yan etkisi azdır, nadiren uygulamadan sonra enflamatuar reaksiyon ve enjeksiyon yerinde ağrı-şişlik görülebilir [4].

Bu raporda diz eklemine HA uygulanan hastada sepsis taklit eden akut aseptik artrit olgusu sunulmuştur.

**Olgu Sunumu**

Otuz üç yaşında bayan hasta sağ diz eklemine ağrı ile Ortopedi polikliniğine başvurmuştur. Hastaya 2 yıl önce sağ patella lateral çıkığından dolayı redüksiyon uygulanmış, konservatif tedavi ile takip edilmiştir. Son 5 ayda artan krepitasyon, ağrı, çömelme ve merdiven inip çıkamama şikâyetleriyle tekrar başvurmuştur. Fizik muayenede patellar grinding ve medial fasette palpasyonla hassasiyeti olan hastaya patellofemoral artrit tanısıyla manyetik rezonans görüntüleme tetkiki yapılmış, patellar eklem kırırdağında mediyal faset düzeyinde grade 4 kondromalazi, femur distal uçta mediyal kondilin patellar

Corresponding Author\*: Birgül KAÇMAZ, MD. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Yenişehir, Yahşihan, Kırıkkale, TÜRKİYE

e-mail: kacmazbirgul@mynet.com

Doi. 10.18663/tjcl.297638

Received 13.03.2017 accepted 24.04.2017

Bu olgu 6. Türkiye EKMUD Kongresinde 11-15 Mayıs 2016 Kaya Kongre Merkezi Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

yüzeyinde kırıkta defekt saptanmıştır. Artroskopik cerrahi kabul etmeyen hastaya fizik tedavi, kinezyo bantlama ve eklem içi HA uygulamasına karar verilmiştir. Aseptik koşullar altında 2 cc sodyum hyaluronat (Variovisc, Nova Medical, Germany) sağ diz eklemine uygulanmıştır. Hasta enjeksiyondan üç saat sonra sağ dizinde hafif şişlik ve kızarıklık fark etmiştir. Ağrı yakınması da bulunan hasta dizine buz uygulaması yapmış ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmıştır. Enjeksiyon uygulamasının 48. saatinde yakınmalarının artması üzerine doktora başvurmuş olan hastanın yapılan fizik muayenesinde sağ dizinde efüzyon (+++), hafif kızarıklık ve hareket kısıtlılığı (ekstansiyon: 15, fleksiyon: 100 derece) saptanmıştır. Yüksek ateş şikayeti bulunmayan hastanın hemogram, C reaktif protein (CRP), sedimantasyon tahlilleri istenmiş, eklem aspirasyonu uygulanmıştır. Sinovial sıvının incelenmesinde sıvının pürülan karakterde 48000 lökosit/mm<sup>3</sup> (%90 nötrofil, %10 lenfosit) içerdiği saptanmış, aerob ve anaerob ekimleri ve gram boyama preparatı yapılmıştır. Hastaya artroskopi ile yıkama ve drenaj yapılarak sinoviyal dokudan patoloji için örnek alınmıştır. Tam kan sayımında beyaz küresi 13690x10<sup>3</sup>/µL (4400-11300x10<sup>3</sup>/µL), CRP:7 mg/L (0.15-5 mg/L) ve sedimantasyon hızı 22 mm/saat bulunmuş, Gram boyanmış preparatında bakteri görülmemiştir. Akut septik artrit düşünülen hastaya ampirik meropenem ve teikoplanin başlanmıştır. Tedavisinin yedinci gününde patoloji raporu eklem içi HA enjeksiyonuna sekonder gelişen yabancı cisim tipi enflamasyon olarak değerlendirilmiştir. Kültürlerinde üreme saptanmayan hastanın antibiyotik tedavisi durdurulmuştur.

## Tartışma

Aseptik artrit tanısı anamnez, klinik bulgular ve serum laboratuvar değerleri ile konamadığı için sıklıkla septik artrit ile karışabilir [5]. Artritlerin çoğu tipinde klinik benzerdir. Hastalar genellikle akut ağrılı, şiş ve kızarıklık şikayetleri ile doktora başvururlar. Ateş olabilir. Kesin tanı sinoviyal sıvının laboratuvar incelemeleri ile konulabilir. Aseptik artritte sinoviyal sıvı pürülan görülebilir ama sterildir, gram boyamada mikroorganizma görülmez ve kültür sonucunda da bakteri üremesi saptanmaz [6]. Genellikle kişide altta yatan hastalıklara (örn. Behçet hastalığı, romatoid artrit, gut, pseudogut, reaktif artrit, sistemik lupus eritamatoziste gözlenen lipoartrozis gibi) ikincil olarak aseptik artrit geliştiği bilinmektedir [7].

Literatürde HA uygulamasından sonra aseptik artrit gelişen birkaç olgu raporu bulunmaktadır [8-10]. Idrissi ve ark. [8] ve Ross ve ark. [9] raporladıkları olgularda tekrarlayan intraartiküler HA uygulamasından sonra aseptik artrit

geliştiğini, bunda HA'e karşı bireyde gelişen sensitizasyonun, HA yıkım ürünleriyle tetiklenen proenflamatuvar sitokinlerin ve HA'in CD44 reseptörleri ile etkileşimi sonucu lökosit göçüne sebep olmasının rolü olabileceğini belirtmişlerdir. Bu olgu raporlarında genellikle birden fazla yapılan HA uygulama sonrasında 24-72 saat içinde aseptik artrit gelişebileceği vurgulanmıştır [8-10].

Tahiri ve ark. [11] ise tip 2 diyabeti ve diz eklemde osteoartriti olan hastada ilk HA enjeksiyonundan sonra aseptik artrit gelişen bir olgu raporlamışlardır. Hasta enjeksiyonun 48. saatinde eklemde şişlik ve ağrı ile hastaneye başvurmuştur. Bizim olgumuzda da ilk HA uygulamasından sonra aseptik artrit gelişmiştir. Hastamızda eşlik eden sistemik bir hastalık bulunmamaktadır. Enjeksiyondan kısa bir süre sonra (yaklaşık üç saat) hastamızın eklemde şişlik ve kızarıklık başlamış, 48. saatte şikayetlerinin giderek artması üzerine hastaneye başvurmuştur.

HA enjeksiyonundan sonra gelişen aseptik artrit patojenik mekanizması tam olarak açıklanamamakta, Tip 4 hücre aracılıklı immunolojik olayların bu reaksiyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Klinik araştırmalar sonucu eklemde hiyalan antikorların üretimi ve immün hücrelerin alanda birikimi gösterilmiştir. Uygunsuz yapılan enjeksiyon (iğnenin eklem içine yerleştirilememesi gibi) ve HA'in viskösitesinden dolayı sinoviyal sıvı akışının bloke edilmesi de bu durumu açıklayıcı sebepler arasında sayılabilir [12].

Sonuç olarak, eklem içine HA uygulamasının yan etkileri oldukça azdır. Tekrarlayan uygulamalarında nadiren de olsa 24-48. saatte aseptik artrit gelişebileceği gözlenmiştir. Bununla beraber ilk HA uygulamasından üç-dört saat sonrasında da aseptik artrit gelişebileceği bilinmeli, hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve takip edilmelidir.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

## Kaynaklar

1. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state of-the-art review. *Rheumatology* 1993; 39: 10-5.
2. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 39: 3-9.
3. Chen AL, Desai P, Adler EM, Di Cesare PE. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. *J Bone Jt Surg Am* 2002; 84-A(7): 1142-7.

4. Michou L, Job-Deslandre C, de Pinieux G, Kahan A. Granulomatous synovitis after intraarticular Hylan GF-20. A report of two cases. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 438-40.
5. McColgan BP, Borschke FA. "Pseudoseptic arthritis after accidental intra-articular deposition of the pneumococcal polyvalent vaccine: a case report," *Am J Emerg Med* 2007; 25: 864e1-864.e3.
6. Call RS, Ward JR, Samuelson CO. Pseudoseptic' arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *West J Med* 1985; 143: 471-3.
7. Oppermann BP, Cote JK, Morris SJ, Harrington T. Pseudoseptic Arthritis: A Case Series and Review of the Literature. *Hindawi Publis Corporation Case Reports in Infect Dis* 2011: Article ID 942023; 4 pages.
8. Idrissi Z, Benbouazza K, Fourtassi M, et al. Acute pseudo-septic arthritis following viscosupplementation of the knee. *P Afr Med J* 2012; 12: 44-7.
9. Roos J, Epaulard O, Juvin R, Chen C, Pavese P, Brion JP. Acute pseudoseptic arthritis after intraarticular sodium hyaluronan. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 352-4.
10. Leopold SS, Winston J, Warne LC, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20 (Synvisc) in patients more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg* 2002; 84: 1619-23.
11. Tahiri L, Benbouazza K, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Acute pseudoseptic arthritis after viscosupplementation of the knee: a case report *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1977-9.
12. Michou L, Job-Deslandre C, Pinieux G, Kahan A. Granulomatous synovitis after intraarticular Hylan GF-20. A report of two cases. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 438-40.

## ■ Olgu Sunumu

# Gecikmiş tanı nedeniyle puerperiumda apandisit: olgu sunumu

## *Delayed diagnosis of appendicitis in puerperium: case report*

Nevin SAĞSÖZ<sup>1\*</sup>, Ceyhan TAŞDELEN<sup>1</sup>, Murat BULANIK<sup>2</sup>, Gökhan KARACA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

<sup>2</sup>Zonguldak Devrek Devlet Hastanesi, Zonguldak

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

### ÖZ

Lohusalık döneminde ortaya çıkan enfeksiyon ve ağrı gibi nedenlerin sıklıkla gebelik ve doğuma bağlı olduğu kabul edilir. Ancak, diğer önemli nedenlerde akılda tutulmalıdır. Akut apandisit gebelikte obstetrik nedenler dışında, en sık karşılaşılan akut cerrahi gerektiren durumdur. Bu yazıda; puerperal dönemde karın ağrısı, yüksek vücut ısısı ve yüksek C-reaktif protein ile kliniğimize başvuran akut apandisit tanısı alan bir hasta sunuldu ve konu literatür bilgisi eşliğinde tartışıldı.

**Anahtar kelimeler:** Puerperium, apandisit, postpartum dönem

### ABSTRACT

Problems such as infection and pain that occur in the puerperium are frequently assumed to be related to pregnancy or delivery. Nevertheless, other important causes should also be kept in mind. Acute appendicitis is the most common non-obstetrics an acute surgical condition in pregnancy. In current report, a patient who had applied to our clinic with abdominal pain, high body temperature and high C-reactive protein in puerperium and diagnosed as acute appendicitis and later performed appendectomy was presented and the topic was discussed along with the literature review.

**Key words:** Puerperium, appendicitis, postpartum period

Corresponding Author<sup>a</sup>: Nevin SAĞSÖZ, MD. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Yenışehir, Yahşihan, Kırıkkale, TURKEY

e-mail: nevinsagsoz@yahoo.com

Tel: 0505 577 86 38

Doi. 10.18663/tjcl.296076

Received 03.03.2017 accepted 15.03.2017

## Giriş

Akut apandisit, gebelikte en sık non-obsterik akut karın nedenidir [1]. Erken tanı ve tedavi akut apandisit yönetiminde belirleyicidir. Apandisit tanısı, klinik bulguların laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi ile konulur [2]. Gebelikte akut apandisit görülme insidansı % 0,1-0,2'dir ve non obstetrik cerrahi girişimlerin %25'ini apendektomi oluşturmaktadır [3]. Gebelik sürecinde apandiksin yer değiştirmesi, ultrasonografinin tanısal değerinin azalması ve fizyolojik lökositoz tanı koymayı güçleştirmektedir. Özellikle ilerleyen gebelik haftalarında, ağrıya tetiklenen uterin kontraksiyonlar doğum eylemi ile karışabilmektedir. Tanı ve tedavinin gecikmesi apandisit komplikasyonlarının gebelikte daha sık görülmesine neden olur. Perfore apandisitlerin üçüncü trimesterde daha sık olması bunun göstergesidir [4-5].

Bu yazıda, sezaryen operasyonu sonrası postpartum dönemde geç dönemde perfore apandisit tanısı konulan ve tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

30 yaşında, G1 P0, makat-baş gelişli ikiz gebelik + preterm eylem tanısıyla sezaryen operasyonu yapılan hasta, taburculuğundan 1 ay sonra, 2 gündür olan karın-kasık ağrısı, bulantı ve kusma şikayeti ile acil servise başvurmuş. Acil serviste yapılan değerlendirme sonucu hastaya miyalji tanısıyla non steroid antiinflamatuvar tedavisi verilmiş. Şikayetleri devam eden hastanın tekrar acil servise başvurması üzerine acil tıp bölümüne post-partum enfeksiyon, sezaryen sonrası yabancı cisim ön tanıları ile tarafımıza konsülte edilmiş. Hastanın yapılan muayenesinde; batında defans, hassasiyet ve rebound olması nedeniyle hasta hospitalize edildi. Gaz ve gaita çıkımı mevcuttu. Kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 90/dk, ateşi 38,5°C idi. Laboratuvar bulgularından Hemogloblin: 12,7g/dL, Beyaz Küre (WBC): 10 600/µL, C-reaktif protein (CRP): 223 mg/L olup diğer biyokimya değerleri normal sınırlarda idi. Transvajinal ultrasonda uterus 8,2x7,5x5,2 cm boyutlarında, endometrium kalınlığı 6 mm, her iki over normal görünümde olup douglasta mayi artışı izlendi. Abdomen ultrasonunda apandiks vizualize edilemeyen, batında mai izlenmeyen hastadan Genel Cerrahi Bölümünden konsültasyon istendi. Ayrıca, olası enfeksiyon için enfeksiyon hastalıkları önerisiyle alınan kan, idrar ve vajen kültürü sonrası siprofloksasin (2x400 mg/200 cc/gün) ve metronidazol (4x%0,5 IV perfüzyon solüsyonu-100 ml-500 mg/gün) tedavisi başlandı. Bu dönemde CRP değerinin hızla yükseldiği ve 446 mg/L olduğu gözlemlendi. Hastaya alt abdomen Bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. BT'de apandiksin sınırları seçilememekle birlikte çapının 15mm ölçülmesi; perisplenik alanda, sağ alt kadranda ve pelviste mayi izlenmesi üzerine

akut apandisit ön tanısıyla operasyon kararı alındı (Resim 1). Operasyonda perfore apandisit ve yaklaşık 400 cc pürulan mai izlendi; apendektomi ve aspirasyon yapıldı (Resim 2). Hastanın postoperatif 1. gününde laboratuvar değerleri Hemogloblin: 10,5 g/dL, Beyaz Küre (WBC): 6.150 /µL, CRP: 267 mg/L idi. Batın içi mai kültüründe E. coli ürediği rapor edildi. Post operatif hastaya meropenem 3x1 gr IV olarak antibiyotik verildi. Hastanın patolojik inceleme sonucu akut flegmanöz apandisit olarak raporlandı. Hasta postoperatif 5. gününde şifa ile taburcu edildi.



Resim 1. BT'de hastanın apandisit ile uyumlu görüntüsü



Resim 2. Apendektomi piyesi

## Tartışma

Akut apandisit tanısı temel olarak anamnez, fizik muayene ve klinik değerlendirme ile konulur [1]. İştahsızlık ilk görülen semptomdur. Bunu, göbük çevresinde başlayıp sağ alt kadrana yayılan karın ağrısı takip eder. Bulantı ve kusma klinik tabloya eşlik edebilir. Akut apandisitli hastaların yaklaşık %80'inde lökositoz görülür [1]. Görüntüleme yöntemlerinden ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans apandiks çapının artması ve duvarının kalınlaşması, peri-apendiküler sıvının görülmesi anlamlıdır [6]. Bizim olgumuzda peri apendiküler sıvı mevcut olup apandiks çapının 15 mm ölçülmüş olması tanının konulmasında önemli olmuştur.

Dünya genelinde gebelerin yaklaşık %2'sine obstetrik olmayan nedenlerle cerrahi girişim yapılmaktadır. Akut apandisit, gebelikte en sık non-obstetrik cerrahi operasyon nedenidir [1]. Gebelikte akut apandisit insidansı artmamakla birlikte apandiksin rüptüre olma olasılığı gecikmiş tanı nedeniyle, 2-3 kat artar [7]. Literatürde gebelikte apandisit ile ilgili bir çok olgu bulunmakla birlikte, postpartum dönemde apandisit ile ilgili olgu sayısı sınırlıdır [8-10]. Postpartum dönemde apandisit eşlik eden tipik abdominal ağrılar ve taşikardi sıklıkla yoktur [9]. Puerperiumda abdominal kasların gevşek olması nedeniyle abdominal rijidite ve akut abdomen bulguları olmayabilir. Beyaz küre sayımı ve eritrosit sedimantasyonu normal olarak yüksek olabilir. Bu durum da tanıyı zorlaştırır [8,9]. Bizim olgumuzda da acil servise ilk başvurusunda hastada miyalji düşünülmüş ve hastanın kan lökosit sayımı normal olarak gözlenmiştir.

Postpartum dönemde enfeksiyonun kaynağının genellikle doğum ve ürolojik nedenlere bağlı olduğu düşünülür [10]. Bizim olgumuzda da hastanın ağrılarının devam etmesi üzerine hastada sezaryen komplikasyonu ve puerperiumla ilgili sorun düşünülerek hasta tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastanın yapılan jinekolojik muayenesinin ve transvajinal ultrasonografik bulgularının normal olması üzerine hasta genel cerrahi konsültasyonu istenmiş ve nedeni bilinmeyen enfeksiyon için antibiyotik verilmiştir ve tomografi sonucu ile hastada akut apandisit düşünülerek hasta opere edilmiştir. Benzer şekilde, literatürde Wadhawan ve ark. puerperal sepsis ve enterik ateş düşünülerek tedavi edilen 2 postpartum apandisit olgusu sunmuşlar ve bilinmeyen sepsis odağı varlığında akut apandisit aklı gelmesi gerektiğini vurgulamışlardır [10]. Bizim olgumuzda yine laboratuvar değerleri incelendiğinde özellikle C-Reaktif proteinin yüksek olduğu ve antibiyotik tedavisine rağmen hızla yükseldiği gözlenmektedir. Kathmandu ve ark. CRP'nin akut apandisit için diagnostik bir marker olduğunu vurgulamışlardır [11].

Perfore apandisitlerin gelişiminde tanıdaki gecikmenin sorunlu olduğu kabul edilmektedir. Vakaların büyük çoğunluğunda perforasyon lokal olarak sınırlanır ve hastada lokalize rebound görülür. Rüptürün etrafını sınırlama işlemi başarısız olursa peritonit tablosu oluşur. Vakaların %2-5'inde ise inflamasyonlu apandikse bitişik barsak anlarından oluşan flegmonöz apandisit ve peri-apendiküler apse görülür. Bu şekilde

bir kitle saptanan hastanın kliniği 5-7 günlük bir süreci kapsar [12]. Bizim vakamızda da hastanın semptomları en az 4-5 gündür var olup, fizik muayenesi ve preoperatif görüntülemesi flegmonöz apandisit ile uyumluydu.

Sonuç olarak, akut apandisit erken tanı ve tedavi edilmediği takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır. Bizim olgumuzda; postpartum dönem karın hassasiyetin myalji olarak değerlendirmesi, hastanın yakın zamanda sezaryen operasyonu olması yüzünden mevcut kliniğinin obstetrik bir komplikasyonla ilişkilendirilmesi tanı koyarken karşılaşılan güçlüklerdir. Akut batın ile başvuran her hastadan detaylı anamnez alınmalı, fizik muayenesi ve tanı araçları dikkatle incelenmelidir. En sık akut karın nedenlerinden olan apandisit akılda tutulmalıdır.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

## Kaynaklar

1. Parangi S, Levine D, Henry A, Isakovich N, Pories S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007; 19: 223-32.
2. Buckius MT, McGrath B, Monk J, Grim R, Bell T, Ahuja V. Changing epidemiology of acute appendicitis in the United States: study period 1993–2008. *J Surg Res* 2012; 175: 185-90.
3. Long SS, Long C, Lai H, Macura KJ. Imaging strategies for right lower quadrant pain in pregnancy. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 4-12.
4. Guttman R, Goldman RD, Koren G. Appendicitis during pregnancy. *Can Fam Phys Medecin de Famille Canadien* 2004; 50: 355-7.
5. Woodfield CA, Lazarus E, Chen KC, Mayo-Smith WW. Abdominal pain in pregnancy: diagnoses and imaging unique to pregnancy—review. *Am J Roentgenol* 2010; 194: Ws14-Ws30.
6. Old J, Dusing R, Yap W, Dirks J. Imaging for Suspected Appendicitis. *Am Fam Phys* 2005; 71: 71-8.
7. Zingone F, Sultan AA, Humes DJ, West J. Risk of acute appendicitis in and around pregnancy: a population-based cohort study from England. *Ann Surg* 2015; 26: 332-7.
8. Milica B, Biljan KK, Tosić V, et al. Appendicitis in puerperium—case report. *Acta Chir Iugosl* 2011; 58: 111-2.
9. Gerstle RK. Postpartum appendicitis presenting as RUQ pain. *Am Fam Physician* 2008; 77: 282-3.
10. Wadhawan D, Singhal S, Sarda N, Arora R. Appendicitis in Postpartum Period: A Diagnostic Challenge. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: QD10-1.
11. Ghimire R, Sharma A, Bohara S. Role of C-reactive Protein in Acute Appendicitis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2016; 54: 130-3.
12. Sleem R, Fisher S, Gestring M, et al. Perforated appendicitis: is early laparoscopic appendectomy appropriate? *Surgery* 2009; 146: 731-7 Discussion 737-8.

## ■ Olgu Sunumu

## Fiber ile güçlendirilmiş adeziv köprüler: üç olgu sunumu

### *Fiber reinforced adhesive bridges: report of three cases*

Hamiyet GÜNGÖR<sup>1\*</sup>, İlgi TOSUN BARAN<sup>1</sup>, H. Gencay KEÇELİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Kırıkkale

<sup>2</sup>Periodontoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

#### ÖZ

Günümüzde eksik dişlerin rehabilitasyonu sabit veya hareketli protez, dental implant veya adeziv köprülerle yapılabilmektedir. Adeziv teknikler hem hekim hem de hasta açısından ekonomik ve estetik avantajlara sahiptir. Ayrıca fiber destekli adeziv köprülerin kolay uygulama ve laboratuvar işlemleri, kolay tamir edilme, diş yapısını koruma gibi başka avantajları da mevcuttur.

Bu olgu sunumunda 3 vakanın fiber ile güçlendirilmiş adeziv köprü ile restorasyonu yapılmıştır. Vakaların iki tanesinde anterior tek diş eksikliği, bir tanesinde ise posterior tek diş eksikliği mevcuttur. İlk iki vakada restorasyonlar yapılırken doğal dişlerde herhangi bir preparasyon yapılmamış fakat üçüncü vakada ise derin olmayan inley kaviteler açılmıştır. Anterior bölgede uygulanan fiberle güçlendirilmiş adeziv köprülerde daha iyi estetik sağlamak amacı ile gingivektomi işlemleri yapılmıştır. Restorasyonların bitirilmesinin ardından hastalara oral hijyen eğitimi verilmiş ve hastalar bir yıl sonra kontrole çağırılmışlardır. Klinik takip sonucu restorasyonlarda herhangi bir başarısızlık veya komplikasyon görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Adeziv köprüler, rezin bağlı restorasyonlar, estetik

#### ABSTRACT

Missing teeth can be rehabilitated with fixed or removable prosthesis, oral implant or adhesive bridges. Adhesive techniques have aesthetic and economic advantages for both clinicians and patients. In addition, fiber reinforced adhesive bridges have also some more advantages (easy chairside and laboratory procedures, easy of repair, protection of tooth structure).

This case report describes fiber reinforced adhesive bridges restoration of three cases. Two of them have maxillary anterior missing teeth and one of them have maxillary posterior missing tooth. We applied direct composite crown for missing anterior teeth and acrylic tooth for missing posterior tooth. Oral hygiene education was given to the patients after finishing restorations. Patients were called for clinical follow up after one year. No complications or failure were seen after follow up.

**Keywords:** Adhesive bridges, resin-bonded restorations, esthetic

Corresponding Author\*: Hamiyet GÜNGÖR, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Yenışehir, Yahşihan, 71450, Kırıkkale, TÜRKİYE

e-mail: hgakca@gmail.com

Doi. 10.18663/tjcl.288659

Received 29.01.2017 accepted 13.03.2017



## Giriş

Günümüzde tek diş eksikliklerinde metal destekli veya metal desteksiz sabit protezler, hareketli protezler, implant destekli protezlerin yanı sıra adeziv köprü restorasyonları da tedavi seçenekleri arasındadır [1,2]. Bu tedavi seçenekleri arasında metal destekli sistemlerde; metal alt yapının ışığı geçirmemesi sonucu estetik olmayan görüntü veya bazı alerjik reaksiyonların gelişmesi gibi dezavantajlar söz konusu olur [3]. Uygulanacak teknik ve materyal seçiminde mevcut dişlerin büyüklüğü, pozisyonu, periodontal dokuların sağlığı, destek dişler arası mesafe, okluzyon gibi birçok faktörün yanı sıra hastanın beklentisi ve ekonomik durumu da oldukça önemlidir [4]. Eksik olan dişin fonksiyonunu geri iade ederken dişin yapısal bütünlüğünün korunması ve çevre dokuların zarar görmemesi oldukça önemlidir. Kron ve köprü restorasyonlarında ise eksik dişlerin estetik ve fonksiyonlarını geri iade etmek için komşu dişlerin mine ve dentin dokuları madde kaybına uğrarlar [5]. Kompozit materyallerin ve fiberlerin son yıllarda gelişmesi sayesinde koruyucu ve estetik uygulamalar yapılabilmektedir [6]. Kompozitleri güçlendirmek için kullanılan fiber sistemler doyurulmuş ve doyurulmamış fiberler olarak ikiye ayrılırlar [7]. Fiberle güçlendirilmiş kompozitlerde fiber yapı olarak karbon-grafit fiberler, aramid fiberler, polietilen fiberler ve cam fiberler olmak üzere 4 çeşit fiber kullanılır. Adeziv köprülerin yapımında polietilen ve cam fiberlerle güçlendirilmiş kompozitlerin tercih edilmesinin en önemli nedeni karbon-grafit ve aramid fiberlerin estetik özelliklerinin iyi olmamasıdır [8]. Fiber ile güçlendirilmiş kompozit rezin köprüler; endodontik tedavi görmüş hasarlı dişlerin kaybedilmesi durumunda, kayıp dişin yanında yer alan komşu dişlerde periodontal problem varlığında, sağlık problemleri nedeni ile diş prepsasyonu yapılamayan hastalarda, sabit yer tutucu yapılması gerektiğinde ve implant uygulamasından sonraki dönemde geçici restorasyon amacıyla uygulanabilirler. Diğer taraftan uzun dişsiz boşluklar, derin kapanış ve uygun olmayan alışkanlıklar (bruksizm gibi) bu tür restorasyonların yapılmasının uygun olmadığı durumlardır [9]. Fiber ile güçlendirilmiş kompozit rezin köprüler hem ön, hem de arka bölgedeki diş eksikliklerinde uygulanabilmektedirler [10]. Günümüzde fiber ile güçlendirilmiş kompozit köprü uygulamalarında, adeziv sistemlerdeki gelişmeler sayesinde dişlerdeki preparasyon miktarı ya minimaldir ya da hiç preparasyon yapılmaz. Geniş pulpa odasına sahip genç bireylerde preparasyonsuz restorasyon uygulanabilmesi ve tek seansta tedavinin bitmesi oldukça önemli bir avantajdır [10-

12]. Fiberle güçlendirilmiş kompozit köprülerde gövdenin hazırlanması direkt ve indirekt yöntemle olabilir. Hastanın kaybetmiş olduğu doğal diş, akrilik veya porselen diş gövdenin hazırlanmasında kullanılabileceği gibi kompozit rezinle de şekillendirilip hazırlanabilir [1,10,13]. Direkt yöntem; daha hızlı ve estetik sonuç verir. Hem ön bölgede hem de arka bölgede uygulanabilir. Uygulamaya başlamadan önce ön bölgedeki dişlerin palatinal yüzeylerinde, arka dişlerin ise okluzal yüzeylerinde kavite açmak gerekebilir [10,13]. İndirekt yöntemde ise fiberle güçlendirilmiş adeziv köprüler laboratuvarlarda hazırlanmaktadır. Alt yapı materyali olarak ön doyurulması yapılmış fiberler kullanılır. Seramikle güçlendirilmiş kompozitler ise üst yapı materyali olarak kullanılmaktadır [9,14]. Bu olgu sunumunda direkt yöntem uygulanmıştır.

## 1. Olgu Sunumu

Kliniğimize maksiller anterior bölgede estetik şikayet ile başvuran 18 yaşındaki bayan hastanın klinik ve radyografik muayenesi yapılmıştır (Resim 1a). Mevcut tedavi seçenekleri hasta ile konuşulup, ortodontik tedavi ile ilgili bilgi verilmiş fakat hasta bu tedaviyi kabul etmemiştir. Tedavi planlaması için gerekli olan teşhis modelini elde etmek için hastadan ölçü alınmış ve model üzerinde hastaya rezin bağlı sabit protez yapımı hakkında bilgi verilip, dişeti seviyeleri belirlenmiştir. Hastanın onayı ile sol maksiller lateral dişinin çekimi yapılmıştır (Resim 1b). Çekimi yapılan sol maksiller lateral bölgedeki simetriyi sağlamak amacı ile sağ maksiller lateral diş bölgesinde dişeti seviyelerinin uyumu için gingivektomi işlemi yapılmıştır. İyileşme süreci tamamlandıktan sonra fiber destekli kompozit rezin köprü için destek dişlerde herhangi bir preparasyon yapılmamıştır. Dişlerin palatinal yüzeyleri %37 lik fosforik asit (Minitip Etching Gel, 3M Espe, ABD) ile pürüzlendirilmiştir. Komşu dişler arasındaki mesafe ölçülüp, bonding rezinde bekletilmiş polietilen fiber bantlar (Ribbond, Seattle, WA, USA) uygun uzunlukta kesilmiştir. İnce bir tabaka akıcı kompozit rezin (Eco-Flow, Ivoclar Vivadent, İsviçre) dişlerin palatinal yüzeylerine uygulanmış, daha sonra polietilen fiber bantlar labiale pozisyonlandırılmış şekilde, akıcı kompozitin üzerine yerleştirildikten sonra 20 saniye boyunca LED ışık cihazı ile (Hilux Led-max 550, Benlioğlu Dental, Ankara, Türkiye) polimerize edilmiştir. Kompozit rezin restoratif materyali ile (Z250, 3M ESPE, St Paul, MN, USA) tabakalama tekniği kullanılarak kron restorasyonu tamamlanmış ve okluzal temaslar kontrol edilmiştir. Kompozit bitirme frezleri ve kompozit cilalama diskleri ile polisaj işlemi yapılmıştır (Resim 1c).



**Resim 1a.** Sol maksiller lateral dişin görünümü



**Resim 1b.** Sol maksiller lateral dişin çekimi sonrası görünümü



**Resim 1c.** Kompozit bitirme frezleri ve kompozit cilalama diskleri ile polisaj sonrası görünüm

## 2. Olgu Sunumu

Altmış iki yaşında erkek hasta sol maksiller lateral eksikliğini gidermek amacı ile kliniğimize başvurmuştur (Resim 2a). Hastanın ağız içi muayenesinden sonra tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilmiştir. Sabit parsiyel protez yapımı söz konusu olduğunda dişlerde preparasyon yapma gerekliliği olduğu hastaya anlatılmıştır. Ayrıca hastanın mevcut periodontal durumu göz önüne alındığında mevcut doğal dişlerin klinik kron boylarının uzadığı, bu nedenle de yapılacak restorasyonun doğal bir görüntüden uzak olacağı hastaya anlatılmıştır. İmplant seçeneği maliyetinden dolayı ertelenmiş, hastanın implant tedavisine kadar geçecek süre boyunca estetik ve fonksiyonunu geçici süre için tedavi edecek olan rezin bağlı sabit protez yapımı tavsiye edilmiş ve uygulanmıştır. Bu vakada farklı olarak sol maksiller kanin dişi; dişeti çekilmesi sonucu ortaya çıkan sementi örtmek ve o bölgedeki andırkattan faydalanmak amacıyla, tamamen fiberle çevrelenmiştir. Diğer tedavi basamakları vaka 1'deki gibi devam etmiştir (Resim 2b, 2c).



**Resim 2a.** Sol maksiller lateral diş eksikliği görünümü



**Resim 2b.** Fiberle çevrelenmiş görünüm



**Resim 2c.** Tedavi sonrası görünüm

### 3. Olgu Sunumu

On beş yaşındaki çocuk hasta kliniğimize daimi sağ maksiller ikinci küçük azı eksikliği ile başvurmuştur (Resim 3a). Hastanın dental hikayesinde daha önce yer tutucu tedavisi denendiği fakat yer tutucunun birkaç kez desimante olduğu öğrenilmiştir. Ayrıca hasta estetik açıdan daha iyi sonuç alabileceği bir tedavi seçeneğini talep etmiştir. Hastanın büyüme ve gelişimi tamamlanıp implant tedavisi uygulanıncaya kadar estetik ve fonksiyon açısından uygun olduğu düşünülen rezin bağlı sabit protez yapımı uygun bulunmuştur. Hastanın ve hasta velisinin de onayı alındıktan sonra; hastanın alt ve üst çenesinden alınan ölçülerden elde edilen teşhis modelleri üzerinde dişsiz boşluk için akrilik bir diş seçilmiştir (Resim 3b). Akrilik dişin kret tepesine gelen bölgesi işaretlenmiş ve fiberin genişliği kadar (2 mm.) bir yuva açılmıştır. Daha sonra hasta ağızında sağ maksiller 1. molar ve 1. premolar dişlerin okluzal kontakları kontrol edilmiş ve okluzal yüzeylere çok derin olmayan inley kaviteler açılmıştır. Polietilen fiber bant (Ribbond, Seattle, WA, USA) materyali uygun uzunlukta özel makası ile kesilmiştir. Komşu dişlerin okluzal yüzeylerinin 1/3 orta bölümlerindeki inley kaviteler 30 sn. %37 lik fosforik asit ile pürüzlendirilmiş, daha sonra adeziv rezin uygulanmış ve 10 sn. ışık ile polimerize edilmiştir. Adeziv uygulanan yüzeylere ince bir tabaka akışkan kompozit uygulanmış polimerize edilmeden bekletilmiştir. Polietilen fiber bant bonding rezinde bekletildikten sonra akışkan kompozit üzerine yerleştirilmiştir. Tam olarak adapte edilmesinin ardından 20 sn. ışık uygulanarak polimerize edilmiştir. Hazırlanan akrilik dişin polietilen fiber bant üzerine adaptasyonu kontrol edildikten sonra, akrilik diş ile polietilen fiber bant arasına da akıcı kompozit uygulanıp, polimerize edilmiştir. Bu işlemler esnasında gövde altına taşan kompozitlerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırmak ve dişeti ile uyumlu bir form elde etmek üzere şeffaf bantlar kullanılmıştır (Resim 3c).

Her 3 hastaya oral hijyen eğitimi verildikten sonra özellikle restorasyonun uygulandığı bölgelerde çiğneme yapılırken sert besinler tüketmemeleri konusunda hastalar uyarılmıştır.



**Resim 3a.** Sağ maksiller ikinci küçük azı eksikliği



**Resim 3b.** Model üzerinde dişsiz boşluk için seçilen akrilik diş



**Resim 3c.** Tedavi sonrası görünüm

## Tartışma

Fiberle güçlendirilmiş kompozit köprü uygulamalarının yapım aşamaları kolay ve noninvaziv özelliğe sahip oldukları için; doğru seçilen vakalarda daimi restorasyon olarak da kullanılabilirler [15,16]. Özellikle geniş pulpa odalarına sahip genç bireyler, dişlerde minimal preparasyon yapıldığı ya da hiç preparasyon yapılmadığı için bu uygulamaların yapılabileceği en uygun vakalardır [8]. Bu vaka raporunun amacı fiberle güçlendirilmiş kompozit köprü ile tedavi edilmiş olan üç olguyu sunmaktır. Yapılan tedaviler sonucunda üst anterior bölgedeki estetik ve fonksiyon iadesi kısa sürede, az bir maliyetle ve doğal diş yapıları korunarak sağlanmıştır. Ayrıca olgulardan birinde posterior bölgedeki diş eksikliği implant tedavisi için büyüme gelişim süreci tamamlanincaya kadar uygulanmıştır. Bu olguların bir yıllık takibi sonucunda restorasyonlarda kırılma, kopma veya desimantasyon görülmezken destek dişlerde çürük veya hassasiyet de oluşmamıştır.

Fiberle güçlendirilmiş kompozit köprülerin avantajları arasında yarı geçirgen özellikte alt yapıya sahip olmaları nedeni ile son derece doğal ve estetik görünmeleri yer alır. Bu yöntem benzer ve noninvaziv olan Maryland uygulamalarında ise metalin yansıması ve gri renk oluşturması fiberle güçlendirilmiş kompozit köprüler ile kıyaslandığında önemli bir dezavantajdır. Olgularda metal destekli adeziv köprüler yerine fiberle güçlendirilmiş kompozit köprü kullanılması hastaları estetik olarak memnun etmiştir. Aynı zamanda porselen veneer kronlarla karşılaştırıldıklarında karşıt dişte aşınmaya sebep olmazlar [17,18]. Fiberle güçlendirilmiş kompozit köprülerin diğer avantajları ise; destek dişlere zararlı yük iletimlerinin olmaması, tek seansta tamamlanmaları, ekonomik olmaları, tamir edilebilmeleri olarak sıralanabilir [15]. Tek diş eksikliklerinde implant uygulamaları bir diğer konservatif tedavi seçeneğidir ancak yüksek maliyet, cerrahi işlemler ve doğru endikasyonun gerekliliği nedeniyle bu tedavi seçeneği her vaka için uygun olmayabilir [19]. Özellikle büyüme ve gelişimin devam ettiği, ergenlik dönemindeki bireylerde implant tedavisinin bir süre ertelenmesi gerekebilir. Bu kriterler göz önüne alındığında olgu 2'de maddi olanakları yeterli olmayan hasta ile olgu 3'te büyüme ve gelişimini tamamlamamış hastalar fiberle güçlendirilmiş kompozit köprü ile tedavi edilmiş ve tatmin edici klinik başarı sağlanmıştır.

Uygulamalarda en çok dikkat edilmesi gereken konulardan biri kapanışta okluzal temaslara bağlı olarak oluk açılıp açılmaması gerektiğidir. Özellikle anterior dişler arasında yeterli overjet olan hastalarda oluk açılmasına gerek yoktur [16]. Vakalarda derin kapanışın ve brüksizmin olmaması ve dişsiz boşlukların çok uzun olmaması başarı için gerekli diğer kriterler arasındadır [20]. Olguların hepsi brüksizm açısından değerlendirilmiş ve risk taşımadıkları belirlenmiştir. Ayrıca ol-

gularda dişsiz boşluklar uzun değildir ve derin örtülü kapanış bulunmamaktadır.

Fiberle güçlendirilmiş kompozit köprü restorasyonlarının tasarımında, gövdeyi şekillendirirken gövdenin olduğu kısma vertikal bir fiber bantın uygulanması ve buna dik olacak şekilde diğer fiberlerin yerleştirilmesi esastır [21]. Laboratuvar çalışmalarına göre; fiberlerin yerleşimi alt yapının gerilim alanlarında uygulanan yüke dik olacak şekilde olmalıdır [22]. Olguların restorasyonlarında kompozit gövdelerin yapımı sırasında vertikal bir fiber uygulamasının, gövdeyi şekillendirirken uygulama kolaylığı da sağladığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak bu olgu sunumunda yapılan adeziv köprülerde gövde yerine olguların iki tanesinde kompozit, bir tanesinde ise akrilik diş kullanılmıştır. Olgu 2'de hastanın doğal dişinin kullanılması halinde daha estetik bir sonuç ile karşılaşmak mümkündür ancak hasta kliniğimize diş çekiminin ardından geldiğinden bu seçenek mümkün olmamıştır. Çalışmamızda hastaların 1 yıllık klinik takibi sonucunda fiberle güçlendirilmiş kompozit köprülerde kırılma, kopma ve renklenme belirtisi gözlenmemiştir.

Klinik ve laboratuvar uygulamalarının doğru yapıldığı fiberle güçlendirilmiş adeziv restorasyon uygulamaları ile başarılı sonuçlar elde edilebilir. Uygun hasta seçimi ve adeziv sistemlerdeki gelişmeler geçici bir dental uygulama olan fiber ile desteklenmiş adeziv köprülerin daimi restorasyon olarak da kullanılmasına olanak sağlar ancak mevcut daimi restorasyonlara üstün gelebilmesi için daha uzun dönem takip çalışmaları gerekmektedir.

## Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

## Kaynaklar

1. Güner ÇA, Karacaer Ö. Polietilen fiber destekli anterior köprü (vaka raporu). GÜ Diş Hek Fak Derg 2007; 24: 173-7.
2. Shah RA, Mitra DK, Rodrigues SV, Pathare PN, Podar RS, Vijayakar HN. Implants in adolescents: a literature review and case reports. J Indian Soc Periodontol 2013; 17: 546-8.
3. Bhargava S, Namdev R, Dutta S, Tiwari Rajkumar. Immediate fixed temporization with a natural tooth crown pontic following failure of replantation. Contemp Clin Dent 2011 ;2: 226-9.
4. Kumbuloğlu O, Özdemir N, Aksoy G. A different pontic design for fiber-reinforced composite bridgeworks: a clinical report. Eur J Dent 2007; 1: 50-3.
5. Eskimez Ş. İzgi AD. Adesiv köprüler ve klinik uygulamaları. 1. baskı. Quintessence Yayıncılık, İstanbul:p: 9-10; 2008.
6. Dyer SR, Lassila LV, Jokinen M, Vallittu PK. Effect of cross-sectional design on the modulus of elasticity and toughness of fiber-reinforced composite materials. J Prosthet Dent 2005; 94:2 19-26.

7. Kurt EÇ, Özdoğan MS. Seromerler ve fiberle güçlendirilmiş kompozitler. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2006; 16: 52-60.
8. Karaalioğlu O, Yeşil Duymuş Z. Fiberle güçlendirilmiş kompozitlerin sabit bölümlü protez yapımında kullanımları. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2008; 18: 70-7.
9. Güner ÇA, Karacaer Ö. Polietilen fiber ile güçlendirilmiş rezin tutuculu köprü restorasyonu (olgu sunumları). *CÜ Diş Hek Fak Derg* 2007; 10: 26-30.
10. van Heumen CC, Tanner J, van Dijken JW, et. al. Five-year survival of 3-unit fiber-reinforced composite fixed partial dentures in the posterior area. *Dent Mater* 2010; 2610: 954-60.
11. Garoushi S, Vallittu PK. Chairside fabricated fiber-reinforced composite fixed partial denture. *Libyan J Med* 2007; 2: 40-2.
12. Izgi AD, Eskimez S, Kale E, Değer Y. Directly fabricated inlay-retained glass- and polyethylene fiber-reinforced composite fixed dental prostheses in posterior single missing teeth: a short-term clinical observation. *J Adhes Dent* 2011; 13: 383-91.
13. Raj R, Mehrotra K, Narayan I, Gowda TM, Mehta DS. Natural tooth pontic: an instant esthetic option for periodontally compromised teeth-a case series. *Case Rep Dent* 2016; 2016: 8502927.
14. Li J, Jiang T, Lv P, Fang X, Xiao Z, Jia L. Four-Year Clinical Evaluation of GFRC-RBFPDs as periodontal splints to replace lost anterior teeth. *Int J Prosthodont* 2016 ;29: 522-7.
15. van Heumen CC, van Dijken JW, Tanner J, et al. Five-year survival of 3-unit fiber-reinforced composite fixed partial dentures in the anterior area. *Dent Mater* 2009; 25: 820-7.
16. Gönülol N, Kalyoncuoğlu E, Bulucu B. Fiberle güçlendirilmiş kompozit ile adesiv köprü uygulamaları (üç olgu sunumu). *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg* 2010; 20: 43-8.
17. Freilich MA, Meiers JC, Duncan JP, Goldberg AJ. Fiber-reinforced composites in clinical dentistry. First Edition, Quintessence Publishing Co Inc, Hong Kong 2000; 1-7.
18. Freilich MA, Karmaker AC, Burstone CJ, Goldberg AJ. Development and clinical applications of a light polymerized fiber-reinforced composite. *J Prosthet Dent* 1998; 80: 311-8.
19. Akgürbüz A, Öncel Torun Z, Toksoy Topçu F. Anterior tek diş eksikliklerinin fiberle güçlendirilmiş kompozit kullanılarak restorasyonu: iki olgu sunumu. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2013; 2: 128-32.
20. Gül P, İlday N, Akgül N. Fiber reinforced composite fixed partial dentures applications in missing single tooth: case report. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2010; 16: 286-96.
21. Todorović A, Popović D, Djordjević I, Lazić V. Fiber reinforced composite bridge as a replacement for missing upper permanent lateral incisor: a case report. *Serbian Dent J* 2016; 63: 133-8.
22. van Heumen CC, Kreulen CM, Bronkhorst EM, Lesaffre E, Creugers NH. Fiber-reinforced dental composites in beam testing. *Dent Mater* 2008; 24: 1435-43.

## ■ Olgu Sunumu

# Kafa kaidesi kırığına bağlı pnömokok menenjitisi sekeli olarak gelişen serebral enfarktüs olgusu

## *Cerebral infarctus developed as a sequelae of Pneumococcal meningitis in an operated case with skull base fracture*

Tuba İLGAR, Özlem ÖZEL, Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU, Salih CESUR\*, Esra KAYA KILIÇ, Sami KINIKLI, Ali Pekcan DEMİRÖZ

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

### ÖZ

Kafa travmaları ve kafa kemiği kırıklarından sonra rinore ve otore görülebilir. Kafa kaidesi kırıklarından sonra hastalarda rekürren menenjitlere en sık neden olan etken Streptococcus pneumoniae'dır. Bu yazıda kafa kaidesi kırığı nedeniyle opere edilen ve pnömokok aşısı uygulanmayan ve rekürren pnömokok menenjitisi gelişen 65 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur. Olguda pnömokok menenjit sonrasında sekeli olarak akut/subakut serebral enfarktüs gelişmiştir. Kafa kaidesi kırığı, rinore ve otore olan hastalarda pnömokokal menenjit gelişiminin önlenmesi için hastalara mutlaka pnömokok aşısının uygulanması uygun yaklaşımdır.

**Anahtar kelimeler:** Menenjit, Streptococcus pneumoniae, komplikasyon, serebral enfarkt

### ABSTRACT

After head trauma and fractures, rhinorrhea and otorrhea can be occurred. Streptococcus pneumoniae is the most frequent cause of recurrent meningitis in patients with skull base fractures. In this article, a 65-year-old male who was operated for skull base fracture and was not vaccinated for pneumococcus and was diagnosed as a recurrent pneumococcal meningitis was reported. In the case, acute/subacute cerebral infarctus developed as a sequelae after pneumococcal meningitis. In order to prevent the development of pneumococcal meningitis in patients with skull base fracture, rhinorrhea and otorrhea; the administration of pneumococcal vaccination are suitable approaches.

**Keywords:** Meningitis, Streptococcus pneumoniae, complication, cerebral infarction

Corresponding Author\*: Salih CESUR, MD. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad, Altındağ, Ankara, TÜRKİYE

e-mail: scesur89@yahoo.com

Doi. 10.18663/tjcl.285152

Received 10.01.2017 accepted 10.03.2017

## Giriş

Akut bakteriyel menenjit olgularının %80-85 kadarından *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* sorumludur, ancak belirli yaş gruplarında ve bazı predispozan durumlarda etkenlerin görülme sıklığı değişiklik gösterir. Elli yaş üzeri hastalarda bu etkenlere ek olarak *Listeria monocytogenes* ve Gram negatif basiller de görülmektedir [1].

Pnömonok menenjitlerinde mortalite oranı diğer bakteriyel menenjitlere göre daha yüksektir. Pnömonok menenjitine bağlı olarak ölümler 60 yaş altında sık görülürken, nörolojik komplikasyonlar 60 yaşından büyük hastalarda daha sık görülür. Kafa kaidesi kırığı ve bunun sonucunda gelişen BOS sızıntısı tekrarlayan pnömonok menenjitleri için en önemli predispozan faktördür [2]. Bu yazıda kafa kaidesi kırığı ameliyatı olmuş, daha önce pnömonok aşısı olmamış 65 yaşında bir erkek hastada pnömonok menenjit tedavisi sonrasında sekel olarak serebral enfarktüs gelişimi bildirilmiştir.

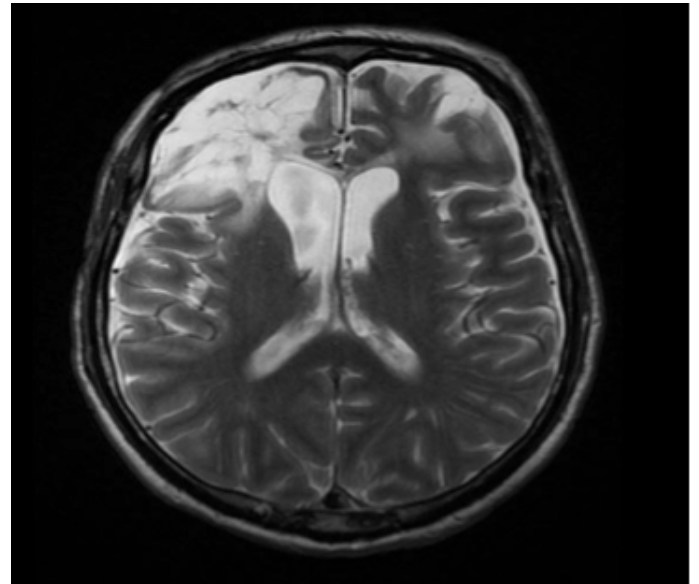
## Olgu

Altmış beş yaşında erkek hasta; karın ağrısı, bulantı-kusma şikayetleri ile acil servise getirilmişti. Hastanın anamnezinden 8 yıl önce kafa kaidesi kırığı nedeniyle opere edildiği, arada anlamsız konuşmaları ve burun akıntısının olduğu, pnömonok aşısının yapılmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ısısı 39,5 °C ve bilinci kapalı idi. Ense sertliği ve Brudzinski pozitif idi. Laboratuvar bulguları olarak Lökosit sayısı 18,3x10<sup>9</sup>/µL, C-reaktif protein (CRP) 3,98 mg/dL (N:0-0,8), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 16 mm/s (N:0-15) saptandı. Hasta acilde iki kez jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Bilgisayarlı beyin tomografisinde sağ frontotemporalde ensefalomalazik doku alanları görüldü, kanama-kitle görülmedi. Göz dibi muayenesinde papil ödem saptanmadı, lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopisinde 280 lökosit (%100 PMNL) görüldü. Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. BOS biyokimyasında protein 5016 mg/L (N:150-450), glukoz <10 mg/dL saptandı. Bakteriyel menenjit ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Seftriakson 2x2 g (IV), deksametazon 4x10 mg (IV), levetirasetam 2x500 mg (IV) tedavileri başlandı. Yatışının 2. gününde solunum sıkıntısı oldu, entübe edildi ve yoğun bakım ünitesine devredildi. Lökosit sayısı 23,4x10<sup>9</sup>/µL, CRP 31,6 mg/dL, ESH 16 mm/s olarak belirlendi. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon görülmesi, genel durumunun kötüleşmesi, septik durum (SIRS kriterlerinin saptanması üzerine) gelişmesi üzerine, seftriakson kesilip meropenem 3x2 g (IV) tedavisi başlandı.

BOS kültüründe *Streptococcus pneumoniae* üredi. Penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 0,047 mg/L saptandı. Hastanın genel durumunun aniden kötüleşmesi ve solunum sıkıntısı başlaması nedeniyle nozokomiyal pnömoni düşünülmemesine rağmen meropenem tedavisine devam edildi. Toplum kaynaklı pnömoni olmadığı nasıl anlaşıldı. Yatışının

ertesini günü solunum sıkıntısı başlamış. Hastane kaynaklı pnömoni olmayabilir mi düşüncesiyle meropenem tedavisine devam edildi. Yatışının 10. gününde kontrastlı kraniyal MR görüntülemesinde sağ frontopariyotemporalde kortikal-subkortikal alanları etkileyen kistik ensefalomalazik doku alanı; bilateral serebral hemisferlerde yaygın olarak izlenen kontrast tutulumu görüldü, menenjitte uyumlu olabileceği düşünüldü. Ensefalomalazik doku alanı çevresinde difüzyon kısıtlaması gösteren fokal doku alanları görüldü, akut-subakut enfarktla uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 1).

Tedavinin 6. gününde solunum sıkıntısı geriledi, bilinci açıldı ve ekstübe edildi. Meropenem tedavisinin 14. gününde akciğerde infiltrasyonda azalma olduğu görüldü (Resim 2, 3). Lökosit sayısı: 14,1x10<sup>9</sup>/µL, CRP 7,4 mg/dL değerlerine geriledi. Hastaya konjuge pnömonok aşısı yapıldı. Yatışı süresince ateşi olmayan, bilinci açılan hastanın antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlandı, kontrole gelmek üzere taburcu edildi.



Resim 1. Hastada beyin MR'da akut-subakut enfarktla uyumlu alanlar



Resim 2. Hastanın yatışının 2. günü çekilen PA akciğer grafisi



**Resim 3.** Hastanın tedavi sonrası PA akciğer grafisi

## Tartışma

Pnömonokokal menenjitler otit, sinüzit veya mastoidit gibi infeksiyon odaklarından komşuluk yoluyla veya etken bakterinin hematogen yolla santral sinir sistemine ulaşması sonucu gelişebilir [2,4]. Penisiline dirençli pnömokok suşlarının tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilir. Pnömonokoklardaki penisilin direnci Klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü (CLSI) tarafından menenjit izolatları için  $MİK \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$  olanlar duyarlı,  $MİK \geq 0,12 \mu\text{g/ml}$  olanlar dirençli olarak belirlenmiştir [5]. Penisiline dirençli pnömokok suşları varsa ( $MİK$  değeri  $MİK \geq 0,12$ ) bu durumda tedaviye vankomisin eklenmesi önerilir [2,5].

Sunduğumuz olguda penisilin  $MİK$  değeri  $0,047 \text{ mg/L}$  idi. Duyarlı bir suş olmasına rağmen hastanın genel durumunun aniden bozulması, hastada septik bir tablo gelişmesi üzerine mevcut meropenem tedavisine devam edildi. Hastada tedavi sonrası komplikasyon olarak serebral enfarktüs geliştiği saptandı.

Pnömonokok menenjitiyle ilişkili olarak intrakraniyal ve sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Pnömonokok menenjitiyle ilişkili başlıca intrakraniyal komplikasyonlar; difüz beyin ödemi, hidrocefali, arteriyel ve venöz serebrovasküler komplikasyonlar, spontan intrakraniyal hemorajiler (vasküitle ilişkili olup subaraknoid veya intrakraniyal kanama şeklinde olabilir), myelite bağlı akut spinal kord disfonksiyonu, işitme kaybı, piyojenik ventriküldür. Başlangıçta altta yatan kronik debilitte hastalığı olanlar, düşük Glaskow koma skoru olanlar, başvuru esnasında fokal nörolojik defisiti olanlar, BOS'da lökosit sayısı düşük olanlarda menenjitte ilişkili intrakraniyal komplikasyon gelişme riski daha fazladır [4].

Sunduğumuz olguda BOS'da lökosit sayısı bakteriyel menenjitlerin aksine düşüktü, hastada daha önceden kafa kaidesi kırığı ameliyatı olma ve menenjit geçirme öyküsü vardı. BOS'da protein oranı yüksek ve ESH yüksekti, bu nedenlerle hastamızda komplikasyon olarak akut/subakut enfarktüs gelişmiş olabilir. Sato ve ark. [6] altı yaşındaki pnömokok menenjiti olan bir erkek hastada BOS'da iki hücre olduğunu bildirmişlerdir. Olguda BOS ve kan kültüründen pnömokok izole edilmiştir. Bizim olgumuzda da BOS'da az sayıda lökosit görülmesine rağmen, kültürde pnömokok üremiştir.

Kastenbauer ve ark. [4]'nın pnömokok menenjitli 87 erişkin hastada yaptıkları çalışmada menenjitte ilişkili intrakraniyal komplikasyonların hastaların %75'sinde, sistemik komplikasyonların ise %38'inde geliştiği bildirilmiştir. Difüz beyin ödemi %29 olguda, hidrocefali %16 olguda, arteriyel serebrovasküler komplikasyonlar %22 olguda, venöz serebrovasküler komplikasyonlar %9 olguda, spontan intrakraniyal kanamalar %9 olguda, işitme kaybı yaşayan hastaların %25'inde rapor edilmiştir. Bizim olgumuzda da komplikasyon olarak serebral enfarktüs gelişti.

Schut ve ark. [7] yaptıkları gözlemsel kesitsel çalışmada 696 menenjit hastasının 174'ünde serebral infarktüs geliştiğini bildirmişlerdir. Serebral enfarktüs pnömokok menenjiti gelişen 352 hastanın 128'inde (%36), meningokok menenjiti olan 257 hastanın ise 22'sinde (%9) serebral enfarktüs geliştiğini bildirmişlerdir. Serebral enfarktüs gelişen hastalarda risk faktörlerinin ileri yaş, altta yatan otit ve/veya sinüzit gibi predispozan durumlar ve immünesupresif durum olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, ayrıca Glaskow koma skorunun düşük olması, BOS'da lökosit sayısının düşük olması, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olmasının da serebral enfarktüsle istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Sunduğumuz olgumuzda da başlangıç Glaskow koma skoru, BOS hücre sayısı düşüktü, ancak eritrosit sedimentasyon hızı normal sınırlarda idi

Bodilsen ve ark. [8] Danimarka'da 152 toplum kaynaklı pnömöni epizodunda 22 (%14) inme epizodu (15'i iskemik, 3'ü hemorajik, 4'ü kombine) tanımlamıştır. Shultz ve ark. (6) çalışmalarının aksine bu çalışmada inme gelişimi ile yaş ve ateroskleroz arasında ilişki olmadığı, ancak inme gelişiminin yüksek hastane mortalitesi, istenmeyen sonuçlar ve hayatta kalanlarda uzun süreli sekellerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Kafa kaidesi kırığı olan hastalarda pnömokok aşısı uygulanmasının pnömokok menenjiti görülme sıklığını anlamlı oranda azalttığı bildirilmiştir [3,9].



Sonuç olarak; sunduğumuz olguda olduğu gibi kafa kaidesi kırığı ameliyatı olan ve bakteriyel menenjit saptanan hastalarda mevcut olan bilinç değişikliklerinin eş zamanlı serebral enfarkta da bağlı olabileceği akla gelmeli ve uygun görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda rekürren menenjit gelişimini önlemek için pnömokok aşısının uygulanması da uygun bir yaklaşımdır.

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

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

### **Kaynaklar**

1. Parlak M. Akut bakteriyel menenjitler. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar sempozyum dizisi kitabı 2008; s.151-64.
2. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, and Raphael Dolin. Acute meningitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh Edition 2010; 1189-229.
3. Cohen-Inbar O, Kachel A, Levi L, Zaaroor M. Vaccination as primary prevention? The effect of anti-pneumococcal vaccination on the outcome of patients suffering traumatic skull base fractures. J Neurosurg Sci 2015; PMID:26082383.
4. Kastenbauer S, Pfister HW, Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain 2003; 126: 1015-25.
5. Gözel Mg, Elaldı N, Engin A, Bakır M. Toplum kökenli menenjit gelişen hastalarda beyin omirilik sıvısından izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığının ve ampirik antibiyotik seçiminin değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2011; 25: 263-6.
6. Sato R, Nasu M, Yagi R, Kitahara, Y. Streptococcus pneumoniae meningitis without pleocytosis of the cerebrospinal fluid. Am J Emerg Med 2016; 34: 941.e1-941.
7. Schut ES, Lucas MJ, Brouwer MC, Vergouwen MD, van der Ende A, van de Beek D. Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis. Neurocrit Care 2012; 16: 421-7.
8. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Carl Schönheyder H, Nielsen H. Stroke in community-acquired bacterial meningitis: a Danish population-based study. Int J Infect Dis 2014; 20: 18-22.
9. Alari A, Chaussade H, Domenech De DM, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis case in France between 2001 and 2014: a time series analysis. BMC Med 2016; 14: 211.



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri [www.icmje.org](http://www.icmje.org) internet adresinde bulabilirsiniz

**Amaç ve kapsam:** "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi ([www.icmje.org](http://www.icmje.org) adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://dergipark.gov.tr/tjcl> linkinden ulaşılabilir.

**Açık erişim politikası:** Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

**Yazarlara Bilgi:** Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

**Dergi adının kısaltması:** Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

**Makale dili:** Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

**Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi:** Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

**Değerlendirme:** Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

**Basıma kabul edilmesi:** Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

**Yayın hakları devri:** <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

**Makale genel yazım kuralları:** Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

### Yazının bölümleri

**1. Sunum sayfası:** Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

**2. Başlık sayfası:** Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmelidir (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

**Başlık:** Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

### 3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

**Başlık:** Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

**Özet:** Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

**Metin bölümleri:** Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. 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. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.



**Etik kurallar:** Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

**Teşekkür yazısı:** Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

**Kaynaklar:** Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunularında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

**4. Şekiller:** Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

#### Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

a. Deneyle ilgili konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

#### Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası ( Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.

Özel  
Ortaođu Hastanesi



*Sevgiyle, Bilgiyle, Güvenle...*