

YIL/YEAR

2019

CİLT/VOLUME

21

SAYI/ISSUE

1

p-ISSN 1302 - 3314  
e-ISSN 2148 - 9645

# KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

The Journal of Kırıkkale University, Faculty of Medicine



**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır**  
*Official Publication of Kırıkkale University, Faculty of Medicine*

## İÇİNDEKİLER

**KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR**

- Emine EMEKTAR, Seda DAĞAR Şeref Kerem ÇORBACIOĞLU, Meral TANDOĞAN, Yavuz KATIRCI, Yunsur ÇEVİK* 01-08  
EVALUATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY PARAMETERS IN CARBON MONOXIDE POISONING  
*Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Sistemik İnflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi*
- Mirace Yasemin KARADENİZ BİLGİLİ* 09-13  
BÖBREK ÜSTÜ BEZLERİNİN DİFÜZYON AĞIRLIKLILIK GÖRÜNTÜLEME İLE NORMAL ADC DEĞER ARALIKLARININ SAPTANMASI  
*Assesment of Normative ADC Values of Surrenal Glands in Healthy Subjects*
- Ümran MUSLU* 14-21  
ÇORUM İLİNDE DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİNDE PLASTİK CERRAHİ KLİNİĞİNE KONSÜLTE EDİLEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: İKİ YILLIK RETROSPEKTİF BİR ARAŞTIRMA  
*Evaluation of the Patients Referred to Plastic Surgery Clinic from Dermatology Clinic in Çorum Province: A Two-Year Retrospective Research*
- Adil DOĞAN, Veysel BURULDAY, Murat ALPUA* 22-27  
İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA OLFAKTÖR BULBUS VOLÜM VE OLFAKTÖR SULKUS DERİNLİĞİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ  
*Evaluation of Olfactor Bulbus Volume and Olfactor Sulcus Depth MRG in Idiopathic Parkinson Disease*
- Samed RAHATLI, Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Selim YALÇIN, Merih TEPEOĞLU, Dalokay KILIÇ,* 28-36  
*Özden ALTUNDAĞ*  
CORRELATION OF HISTOPATHOLOGIC RESPONSE AND PROGNOSTIC MARKERS WITH THE SURVIVAL IN LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY  
*Neoadjuvan Kemoterapi ile Tedavi Edilen Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Sağkalımında Histopatolojik Yanıt ve Prognostik Belirteçlerin Korelasyonu*
- Eylem KARATAY, Kebire KARAKUŞ, Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ, Rahime ÖZGÜR* 37-43  
OTOİMMÜN HEPATİT TANILI HASTALARDA SERUM E VİTAMİNİ SEVİYELERİ HİSTOLOJİK AKTİVİTE ŞİDDETİ İLİŞKİLİ MİDİR?  
*Are Serum Vitamin E Levels Associated with Severe Histological Features in Patients with Autoimmune Hepatitis?*
- Hasanali DURMAZ* 44-51  
İLİYAK ARTER TOTAL OKLÜZYONLARINDA ENDOVASKÜLER TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ  
*Endovascular Treatment of Iliac Artery Total Occlusions: A Single Center Experience*
- Bahar SAY, Ufuk ERGÜN, İlknur YARDIMCI, Murat ALPUA* 52-57  
BİR ORTA ANADOLU ÖRNEĞİ OLARAK KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ KLİNİK VERİLERİ  
*The Data of Neurology Clinic, Kırıkkale University Faculty of Medicine as a Central Anatolian Sample*
- Mehmet CANTÜRK* 58-64  
ANALYSIS OF TRAFFIC ACCIDENT VICTIMS ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT IN THE PROVINCE OF KIRSEHIR FROM MAY, 01, 2016 TO MAY, 01, 2018: A RETROSPECTIVE STUDY  
*Kırşehir İlinde Trafik Kazası Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Mayıs 2016 - 1 Mayıs 2018 Tarihleri Arasında Yatan Hastaların Analizi: Retrospektif Çalışma*
- Faruk PEHLİVANLI, Gökhan KARACA, Oktay AYDIN, Canan ALTUNKAYA, İbrahim Tayfun ŞAHİNER, Hüseyin ÖZDEN, Hafize UZUN, Mevlüt Recep PEKİCİ* 65-72  
EFFECTS OF THYMOQUINONE, ZEOLITE AND PLATELET RICH PLASMA ON THE HEALING OF ISCHEMIC COLONIC ANASTOMOSIS  
*İskemik Kolon Anastomoz İyileşmesinde Timokinon, Zeolit ve Plateletten Zengin Plazmanın Etkinliği*
- Oktay AYDIN, Faruk PEHLİVANLI* 73-79  
PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICTIVE BIOMARKER FOR PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF PARATHYROID ADENOMA  
*Paratiroid Adenomunun Ameliyat Öncesi Tanısında Öngörücü Bir Biyobelirteç Olarak Trombosit/Lenfosit Oranı*
- Cem Yalın KILINC* 80-84  
POSTERİOR PELVİK HALKA YARALANMALARINDA HANGİ TEKNİK SEÇİLMELİDİR: PERKÜTAN SAKROİLİAK VİDA FİKSASYONU YA DA POSTERİOR PERKUTAN TRANSİLİAK PLAK FİKSASYONU?  
*Which Technique Should Be Choosed in Posterior Pelvic Ring Injuries: Percutaneous Sacroiliac Screw Fixation Technique or Posterior Percutaneous Transiliac Plating Technique?*
- Mahmut İlkin YERAL, Buğra COŞKUN, Bora COŞKUN, Fatih KARSLI, Coşkun CİMŞİR* 85-89  
TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN ÖNEMİ  
*The Importance of Hematological Parameters in Recurrent Pregnancy Loss*

<i>Doğan Barış ÖZTÜRK, Birgöl KAÇMAZ, Çiğdem Torun EDİS, Özlem EROL, Okan ÇALIŞKAN, Kenan ECEMİŞ, Serdar GÜL, Sedat KAYGUSUZ</i>	90-94
<b>KIRIKKALE İLİNDEKİ İKİ HASTANEDE YATAN HASTALARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI: BİR GÜNLÜK NOKTA PREVALANS ÇALIŞMASI</b> <i>Antibiotic Usage of Hospitalised Patients in Two Hospitals in Kırıkkale: A One Day Point Prevalence Study</i>	
Oktay AYDIN <sup>1</sup> , Faruk PEHLİVANLI <sup>2</sup> , Gökhan KARACA <sup>3</sup> , Çağatay Erden DAPHAN <sup>4</sup> , Kuzey AYDINURAZ <sup>5</sup> , Hakan BOYUNAĞA <sup>6</sup> , Salim NEŞELİOĞLU <sup>7</sup> , Özcan EREL <sup>8</sup>	95-101
<b>KOLESİSTEKTOMİ PLANLANAN HASTALARDA KOLELİTİYAZİSİN VE KOLESİSTEKTOMİNİN TIYOL/DİSÜLFİD DENGESİNE ETKİSİ</b> <i>The Effect of Cholelithiasis and Cholecystectomy on Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients Undergoing Cholecystectomy</i>	
<b>DERLEME</b> <i>Sevilay VURAL, Figen COŞKUN</i>	102-108
<b>THE INFLAMMATION OF EPIPLOIC APPENDIX: PRIMARY EPIPLOIC APPENDAGITIS</b> <i>Epiplöik Apandiks Enflamasyonu: Primer Epiplöik Apandajit</i>	
<b>OLGU SUNUMLARI</b> <i>Özlem KORKMAZ, Samim ÖZEN, Damla GÖKŞEN, Şükran DARCAN</i>	109-114
<b>HİPOKALSEMİ İLE BAŞVURAN BİR OTOİMMUN POLİGLANDÜLER SENDROM TİP 1 OLGUSU</b> <i>A Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 Presenting with Hypocalcemia</i>	
<i>Adem YOKUŞ, Sercan ÖZKAÇMAZ</i>	115-119
<b>HİPOFİZ SAPI KESİLME SENDROMU MR GÖRÜNTÜLEME BULGULARI: ÜÇ OLGU SUNUMU</b> <i>MR Imaging Findings of Pituitary Stalk Interruption Syndrome: Report of Three Cases</i>	
<i>Ceyda TANOĞLU, Ruhsen ÖCAL, Münire KILINÇ TOPRAK</i>	120-125
<b>UZUN SPİNAL KORD LEZYONU OLAN HASTADA BİYOPSİ İLE NÖROMİYELITİS OPTİKA TANISI: OLGU SUNUMU</b> <i>The Diagnosis of Neuromyelitis Optica by Biopsy in a Patient with Long Spinal Cord Lesion: A Case Report</i>	
<i>Mustafa ÖĐDEN, Süleyman AKKAYA, Alemiddin ÖZDEMİR, Mehmet Faik ÖZVEREN</i>	126-129
<b>SERVİKAL LAMİNEKTOMİ SONRASI EPİDURAL HEMATOM VE LHERMİTTE BULGUSU: OLGU SUNUMU</b> <i>Lhermitte's Sign Due to Epidural Hematoma after Cervical Laminectomy: A Case Report</i>	

## EVALUATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY PARAMETERS IN CARBON MONOXIDE POISONING

### *Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Sistemik İnflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi*

Emine EMEKTAR<sup>1</sup>, Seda DAĞAR<sup>2</sup>, Şeref Kerem ÇORBACIOĞLU<sup>3</sup>, Meral TANDOĞAN<sup>4</sup>,  
Yavuz KATIRCI<sup>5</sup>, Yunsur ÇEVİK<sup>6</sup>

<sup>1,2,3,5,6</sup> Keçiören Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, ANKARA, TÜRKİYE  
<sup>4</sup> Keçiören Training and Research Hospital, Department of Radiology, ANKARA, TÜRKİYE

#### ABSTRACT

#### ÖZ

**Objective:** The objective of this study is to examine systemic inflammatory blood parameters measured in complete blood count of patients with carbon monoxide (CO) poisoning and to evaluate the relation between the parameters and the severity of poisoning.

**Material and Methods:** Our study is a retrospective case control study. Data was obtained through hospital automation system. Patients who were detected to have 10% and above carboxyhemoglobin levels were included in the study. Patients' complete blood count parameters, red cell distribution width (RDW), neutrophil/lymphocyte ratios (NLR), platelet/lymphocyte ratios (PLR) and treatments were recorded.

**Results:** When the control group was compared to patient group, WBC, leukocyte, neutrophil, platelet, NLR and PLR values were higher in the patient group and these differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ). Patients were split into two groups in accordance with the severity of their poisoning. No significant differences were observed in terms of laboratory results ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In patients with CO poisoning, values of NLO, PLO and RDW indicate inflammation. We consider that these values do not assume a role in determination of poisoning severity and in shaping of the treatment to be administered.

**Amaç:** Bu çalışmada karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi olan hastalarda tam kan sayımında bakılan sistemik inflamatuvar kan parametrelerinin irdelenmesi ve bu parametreler ile zehirlenme ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız retrospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Veriler hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Karboksihemoglobin düzeyi %10 ve üzerinde saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tam kan sayımı parametreleri, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve tedavileri kaydedildi.

**Bulgular:** Hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında WBC, lökosit, nötrofil, trombosit, NLO ve PLO değerleri daha yüksekti ve bu farklar, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Hastalar zehirlenme ciddiyetlerine göre iki gruba ayrıldı, gruplar arasında laboratuvar sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** NLO, PLO, RDW; CO zehirlenmesi olan hastalarda, inflamasyonu göstermekte olup, zehirlenme ciddiyetini belirlemede ve tedaviyi şekillendirme de rolü olmadığını düşünmekteyiz.

**Keywords:** Carbon monoxide, poisoning, inflammation, emergency service

**Anahtar Kelimeler:** Karbonmonoksit, zehirlenme, inflamasyon, acil servis



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Keçiören Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, ANKARA, TÜRKİYE

**Phone / Tel:** +905055562675

**Received / Geliş Tarihi:** 01.06.2018

**ORCID NO:**

<sup>1</sup>0000-0002-6056-4401, <sup>2</sup>0000-0002-7874-382X  
<sup>5</sup>0000-0002-8193-9540, <sup>6</sup>0000-0003-1325-0909

**Dr. Emine EMEKTAR**

Keçiören Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, ANKARA, TÜRKİYE

**E-mail / E-posta:** emineakinci@yahoo.com

**Accepted / Kabul Tarihi:** 15.11.2018

<sup>3</sup>0000-0001-7802-8087, <sup>4</sup>0000-0002-5407-7092

## INTRODUCTION

Carbon monoxide (CO) poisoning is a critical medical emergency that comprises a significant part of all intoxication cases both in our country and in the world (1). Although carboxyhemoglobin (COHb) which occurs as a result of the direct bonding of CO molecule to hemoglobin and the tissue hypoxia it induces are suggested to be the foremost mechanisms of CO poisoning, its pathophysiology has not been entirely unraveled. Recently, increase of oxidative stress and inflammatory biochemical cascades that comprise the formation of endogenous free oxygen radicals and the existence of conversely formed antioxidant and anti-inflammatory processes have been reported in the literature (2-4). White blood cell count (WBC) is referred as a well-defined inflammatory marker and/or a stress marker. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), on the other hand, is suggested as a new marker of the inflammatory response (5). A strong association between NLR and acute coronary syndrome, non-ST myocardial infarction, ischemic and hemorrhagic strokes, pulmonary embolism and several types of cancer was detected in terms of mortality (5-8). It was suggested that the ratio of platelet/lymphocyte (PLR) may be utilized as a potential marker for diagnosing thrombotic activity and inflammation in various oncological and cardiac diseases (8-11). Red cell distribution width (RDW) is a measurement of heterogeneities of circulating erythrocytes. High RDW is usually outcome of increased erythrocyte degradation, nutritional deficiency (iron, vitamin B12 and folic acid deficiency), blood transfusion, chronic inflammation and ineffective erythropoiesis contingent upon neurohumoral activation (12-14). Inflammation and oxidative stress alter erythrocyte homeostasis which results in high RDW. Recently, studies concerning the association of RDW with many other diseases such as coronary artery diseases, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), malignancies, epistaxis and sepsis have been

carried out. These studies reported that RDW is a marker of mortality and high RDW indicates a poor prognosis (12-14).

Diagnosis of CO poisoning is established through the measuring of COHb level in serum. However, since the measurement of COHb level is an insufficient predictor in terms of envisioning of parameters such as hospitalization and patient outcome, carrying out studies involving different biomarkers and blood parameters that can indicate the severity of CO exposure became mandatory. There are articles in the literature pertaining to predictive values of parameters such as troponin, lactate and copeptin in CO poisoning (15-17).

Our aim in this study is to examine systemic inflammatory blood parameters measured in complete blood count of patients with carbon monoxide (CO) poisoning and to evaluate the relation between the parameters and severity of poisoning.

## MATERIALS AND METHODS

### *Study Population*

Our study is retrospective case control study for which we have received the approval of local ethics committee (Date: 23/05/2018, number: 2012-KAEK-15/1675) prior to commencing. All patients above 18 years of age who applied to the Emergency Medical Clinic of Training and Research Hospital between the dates of September 01–January 31 2018 and diagnosed with CO poisoning were included in the study. Study group was constituted by means of retrospective scanning of hospital automation system (Akgün Health Information System®) and out of patients whose venous blood gas samples showed 10% and above COHb levels and whose ICD diagnosis was established as carbon monoxide poisoning. Demographical data, patients' complaints, systemic and neurological examination findings, complete blood count parameters (Hemoglobin, neutrophil, lymphocyte, platelet, red cell

distribution width (RDW), NLR, PLR, administered treatment type [depending on requirements normobaric (NBOT) or hyperbaric oxygen therapy (HBOT)] belonging to patients were acquired through hospital automation system and patient files. Acquired data was recorded in the study form.

Patients were split into 2 groups according to the severity of poisoning;

a) Mild Poisoning: Patients with symptoms that last 4-6 hours and can heal spontaneously (Headache, nausea, vomiting, fatigue, lack of concentration, visual impairment), patients treated only with NBOT,

b) Moderate-Severe Poisoning: Patients with prolonged symptoms (Chest pain, shortness of breath, confusion, syncope, prostration, tachycardia, tachypnea), patients with life-threatening symptoms (Hypotension, dysrhythmia, myocardial ischemia, non-cardiogenic pulmonary edema, seizures, coma, cardiac arrest, respiratory arrest) and patients who require HBOT and/or treated with HBOT were accepted as moderate-severe poisoning.

#### *Study Exclusion Criteria:*

Patients with incomplete data

Patients with oncologic or hematologic disease

Patients with chronic inflammatory diseases (Rheumatoid arthritis, vasculitis, etc.)

Pregnant patients

Patients with recent myocardial infarction (<30 days),

Patients with severe renal disease (GFR <30), severe liver disease

Immunosuppressed patients,

Patients with history of malignancy

The control group consisted of persons who admitted to our emergency department during the same period with a COHb level of less than 5% and who had no disease.

#### *Laboratory Parameters*

Our emergency services utilize heparin containing injectors in drawing venous blood gas from patients with the suspicion of carbon monoxide poisoning and samples are processed by using Gestat 1825 (Japan) device, while complete blood count is carried out with Abbott CellDyn 3700 (USA) device. RDW was analyzed using an automated blood cell counter. The NLR was calculated as the ratio of neutrophil count to lymphocyte count, whereas, the PLR was calculated as the ratio of platelet count to lymphocyte count.

#### *Statistical Analysis*

Throughout the study analysis of all gathered data was conducted using IBM SPSS16.0 (Chicago, IL, USA) statistics software. Conformance examination of discrete and continuous variable distribution to normal distribution was carried out by means of Kolmogorov Smirnov Test. Since the data did not show conformance to normal distribution, median values and interquartile range were shown as (IQR, 25%-75), whereas, categorical variables were shown as case count and as (%). Categorical variables were subjected to evaluation through Chi-Square Test, whereas, continuous variables were assessed by means of Mann Whitney U Test.

For  $p < 0.05$  results were considered statistically significant.

## **RESULTS**

Three hundred and eighteen patients admitted during the period of study. One hundred and six patients with incomplete data were excluded from the study. In total, 212 patients and 145 healthy voluntary subjects were included in the study. Male gender constituted 35.4% of the patient group and 37.2% of the control group. Patient and control groups were similar in terms of age and gender. The most common complaint was headache. Demographical data and results of patient and control groups are given in Table 1.

When WBC, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet, NLR and PLR values of both patient and control groups were compared, all values in the patient group were higher and these differences, apart from lymphocyte values, were statistically significant (Table 2).

Patients were split into two groups in accordance with the severity of their poisoning. No significant differences were observed in terms of laboratory results ( $p > 0.05$ ) (Table 3).

**Table 1:** The demographic characteristics of the groups

Age, Median	(IQR 25-75)
Patient (n=212)	40 (30-50)
Control (n=145)	37 (30-48.5)
Gender (male), n (%)	
Patient (n=212)	75 (%35.4)
Control (n=145)	54 (%37.2)
COHb level (%), Median (IQR 25-75)	21.05 (15-28.8)
Common presentation symptoms, [n (%)]	
Headache	171 (80.6%)
Nausea/vomiting	139 (65.5%)
Dizziness	81 (38%)
Syncope	27 (12.3%)
GCS score, Median (IQR 25-75)	14.67 (14-15)
Hyperbaric oxygen therapy, [n (%)]	53 (25%)
Troponin, Median (IQR 25-75)	1.8 (0.4-4.1)

COHb: Carboxyhemoglobin GCS: Glasgow coma score

**Table 2:** Laboratory findings of the patients and control subjects

	Patient	Control	p value
	Median (IQR 25-75)	Median (IQR 25-75)	
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	9.3 (7.70- 11.8)	7.8 (6.4-9.6)	<0.01
Neutrophyl ( $10^3/\mu\text{L}$ )	5.9 (4.4-8)	4.6 (3.6-6)	<0.01
Lymphocyte ( $10^3/\mu\text{L}$ )	2.4(1.7-3)	2.1 (1.8-2.7)	0.12
RDW (%)	15.5 (14.8-16.1)	14.4 (13.4-15.4)	<0.01
Platelet ( $10^3/\mu\text{L}$ )	246.5 (214.2-294.7)	233 (198.5-279.5)	<0.05
NLR	2.39 (1.62-3.91)	2 (1.5-2.9)	<0.01
PLR	108.5 (77.1-141.5)	105.2 (83.5-136.6)	0.03

WBC: White blood cell RDW: Red blood cell distribution NLR: Neutrophile lymphocyte ratio, PLR: Platelet lymphocyte ratio

**Table 3:** Laboratory findings according to severity of toxicity

	Moderate-severe toxicity (n= 53)	Mild toxicity (n=159)	p value
	Median (IQR 25-75)	Median (IQR 25-75)	
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	8.9 (7.7- 12.1)	9.3 (7.7-11.8)	0.68
Neutrophile ( $10^3/\mu\text{L}$ )	5.530 (4.2-7.4)	6090 (4.6-8)	0.26
lymphocyte ( $10^3/\mu\text{L}$ )	2.460 (1.8-3.4)	2350 (1.7-3.02)	0.35
RDW (%)	15.4 (14.5-16.1)	15.6 (14.9-16.2)	0.18
Platelet ( $10^3/\mu\text{L}$ )	247 (210.528.2)	246 (214-295)	0.66
NLR	2.10 (1.53-3.39)	2.41 (1.63-3.95)	0.23
PLR	96.5 (71.9-136.4)	108.4 (81.1-142.4)	0.34

WBC: White blood cell RDW: Red blood cell distribution NLR: Neutrophile lymphocyte ratio, PLR: Platelet lymphocyte ratio

## DISCUSSION

In this study in which we evaluated systemic inflammatory parameters measured in complete blood count of patients with carbon monoxide poisoning and the relation between these parameters and poisoning severity we consider that we have obtained 2 essential outcomes. Initially, we determined that out of both groups we created (Patient group and control group) NLR, PLR, RDW values in the poisoning group were

statistically significantly higher. This particular result we obtained substantiates the very existence of oxidative stress increase and inflammatory condition comprising endogenous free oxygen radicals, antioxidant and anti-inflammatory processes in CO poisoning cases. Secondly, we did not encounter any significant differences in terms of these parameters in HBOT administered moderate/severe poisonings compared to mild CO poisoning. Although the values



of NLR, PLR and RDW show an increment in patients with CO poisoning, we think that these parameters do not assume an essential role in determination of poisoning severity and in shaping of the HBOT.

In carbon monoxide poisonings, hypoxic mechanisms histopathologically become a part of the activity and composed metabolic products allow the development of clinical findings and enable physicians to determine the severity of poisoning (3). However, markers haven't reached the sufficient level for the exact determination of exposure severity. Therefore, new markers that are set into motion for the further investigation of inflammation severity are subjected to research. Particularly, measuring of free radicals resultant of tissue hypoxia, ischemia and/or mediators which are released in case of perfusion recently became an intriguing subject; these are considered to assume an assistive role in determination of poisoning level (18). Lately, levels of PLR, NLR and RDW which became crucial markers of inflammation have been examined in a variety of diseases (6,9,13). Recently, NLR has been reported to be in association with physiological stress in the literature. It was suggested that NLR may be utilized as a marker in diagnosis and establishing a prognosis for cases involving infectious tables such as sepsis, pancreatitis, Behcet's disease, atrial fibrillation and cerebrovascular diseases (6-8). PLR which is a marker that demonstrates chronic inflammation was associated with major adverse cardiovascular outcomes and it was further suggested that it may be an independent marker of mortality in some oncologic diseases (9,19). In our study, we detected a significant increase in NLR and PLR values of patients with CO poisoning. We consider that this increment substantiates the existence of physiological stress in CO poisoning. However, we did not observe a relation between these parameters and the severity of poisoning. Depending on the structural complexity of the inflammatory process, not redounding of systemic affection on blood parameters during the acute period

may be one of the many possible reasons of this outcome. Resembling to our findings, in a study carried out by Günaydın et al. regarding the CO poisonings, it was reported that no association between severity of poisoning and prognosis was present (20).

PLR and NLR values showed a similar increment and RDW was determined to be associated with inflammatory processes. It was further suggested that increased RDW may be associated with inflammatory markers such as interleukin-6 and tumor necrosis factor (TNF) and these proinflammatory cytokines may suppress the growth of erythrocytes and can shorten half-lives of neutrophils and lymphocytes (21). In the study of Turkdoğan et al. it was reported that CO exposure could constitute a significant increment on RDW levels (22). In our study we detected a significant increase in RDW levels upon CO exposure in a similar way. Based on this result we think that as in other inflammatory parameters, increased RDW represents increased oxidative stress as it is suggested in CO poisoning cases. In Turkdoğan's study, it was suggested that in non-anemic patients, increased RDW may be a predictor in demonstrating poisoning complications, however, no analysis or data was provided regarding this subject (22). In our study credibility of this prognosis was also investigated, however, it was determined that there was no association between increased RDW and the severity of poisoning and complications either.

In our study, we demonstrated the fact that there is a statistically significant difference between these two groups in terms of these parameters, we think that this difference is not clinically significant, only that this elevation reflects the inflammatory process of carbon monoxide poisoning. We also did not detect a relationship between these parameters and severity of poisoning. We think that NLR, PLR and RDW indicate inflammation in patients with CO poisoning and further consider that this assumes no role in determination of poisoning severity and in shaping of the treatment.

### Limitations

Our study is single center retrospective study in which the data was obtained through patient files. Our study population was not that large. We could not determine the cigarette smoking status of the patients. We analysed the patients with CO poisoning, carboxyhemoglobin levels above 10% as CO poisoning. Inflammatory process involves a certain complexity and other inflammatory parameters were not subjected to evaluation.

## REFERENCES

1. Akca H, Tuygun N, Polat E, Karacan CD. Acute carbon monoxide poisoning: Experience of eight years. *Eurasian J Emerg Med.* 2015;14:189-91.
2. Emektar E, Ramadan H, Yuzbasioglu Y, Vural S, Coskun F. Use of lactate clearance in determining serum lactate levels and effectiveness of treatment in carbon monoxide poisonings Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;19(2):60-5.
3. Mannaioni PF, Vannacci A, Masini E. Carbonmonoxide: the bad and the good side of the coin, from neuronal death to anti-inflammatory activity. *Inflamm Res.* 2006;55(7):261-73.
4. Corbacioglu SK. New potential-treatment options in brain injury due to acute carbon monoxide poisoning in future. *J Neurolog Sci.* 2016;369:292-3.
5. Soylu K, Gedikli O, Ekşi A, Avcioglu Y, Soylu A, Yüksel S et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2016;1;12(1):95-100.
6. Lok U, Gulacti U. The predictive effect of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr) on the mortality of acute ischemic stroke and its subtypes: a retrospective cross-sectional study. *Eurasian J Emerg Med.* 2016;15:69-72.
7. Wasilewski J, Pyka L, Hawranek M, Osadnik T, Kurek A, Skrzypek M et al. Prognostic value of neutrophil- to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(3):166-73
8. Emektar E, Corbacioglu SK, Dagar S, Uzunozmanoglu H, Safak T, Cevik Y. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in predicting one-year mortality in patients with hip fractures and aged over 60 years. *Eurasian J Emerg Med.* 2017;16:165-70.
9. Toprak C, Tabakci MM, Simsek Z, Arslantas U, Durmus HI, Ocal L et al. Platelet/lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and both in-hospital and long-term adverse outcome in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2015;11(4):288-97.
10. Dogan NO, Akinci E, Gumus H, Akilli NB, Aksel G. Predictors of in hospital mortality in geriatric patients presenting to the emergency department with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):280-4.
11. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer.* 2015;113(1):150-8.
12. Karabulut AE, Cevik Y, Emektar E, Corbacioglu SK, Dagar S, Yardim O. Analysis of mean platelet volume and red blood cell distribution width in recurrent epistaxis, *Turk J Emerg Med.* 2018;18:67-70.
13. Avci E, Kiris T, Demirtas AO, Kadi H. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and the red cell distribution width in

- patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):53.
14. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care.* 2013;17(6):R282.
15. Das M, Cevik Y, Erel O, Corbacioglu SK. Ischemia-modified albumin levels in the prediction of acute critical neurological findings in carbon monoxide poisoning. *The Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(4):201-6.
16. Irem G, Cevik Y, Keskin AT, Emektar E, Demirci OL, Şafak T et al. Copeptin levels in carbon monoxide poisoning. *Turk J Med Sci.* 2017;47(2):653-7.
17. Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, Acemoglu H, Akoz A, Turkyilmaz S et al. S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. *Am J Emerg Med.* 2010;28(1):61-7.
18. Akyol S, Gulec MA, Erdemli HK, Akyol O. A new therapeutic approach for carbon monoxide poisoning: Antioxidants. *Toxicology.* 2015;336:34-5.
19. Zhang Y, Lu JJ, Du YP, Feng CX, Wang LQ, Chen MB. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(12):e0144.
20. Günaydın YK, Vural K, MA Ok, Katırcı Y, Kocaşaban DÜ, Yiğit Y et al. Comparison of carbon monoxide poisonings originated from coal stove and natural gas and the evaluation of Neutrophil/Lymphocyte ratio. *Dicle Med J.* 2015;42(3):299-304.
21. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(4):628-32.
22. Turkdogan KA, Eren SH, Sogut O, Karabacak M, Yigit M, Gülen B et al. Red cell distribution width in carbon monoxide poisoning: Relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation. *Acta Medica Mediterranea.* 2014;30(5):1075-9.

# BÖBREK ÜSTÜ BEZLERİNİN DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME İLE NORMAL ADC DEĞER ARALIKLARININ SAPTANMASI

*Assesment of Normative ADC Values of Surrenal Glands in Healthy Subjects*

Mirace Yasemin KARADENİZ BİLGİLİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Sağlıklı bireylerde böbrek üstü bezine ait görünen difüzyon katsayısı değerler aralıklarının saptanması.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda, böbrek üstü patolojisi veya endokrin patoloji tanımlamayan 25 sağlıklı erişkin olgu dahil edildi. 1.5 Tesla MRG cihaz ile b 0 ve 800 s/ mm<sup>2</sup> değerleri kullanılarak her iki böbrek üstü bezinde ikişer kere ölçüm yapıldı. Elde edilen görünen difüzyon katsayısı değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı ve ortalaması elde olundu.

**Bulgular:** Ortalama 21.4 mm<sup>2</sup> ROI ile sağ böbrek üstü bezine ait ile elde olunan görünen difüzyon katsayısı ölçüm değerleri sırasıyla 1.33±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ve 1.29±0.3x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (ortalama 1.31±0.25x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) olarak saptandı. Sol böbreğe ait görünen difüzyon katsayısı ölçümleri ise sırasıyla 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> ve 1.30±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (ortalama 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) olarak saptandı. Her iki adrenal için ortalama değer 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak bulundu. Elde olunan her dört ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Sağlıklı bireylerde mevcut MRG cihazı ve protokollerimizle elde olunan ortalama görünen difüzyon katsayısı değerleri, belirgin yer kaplayıcı lezyon göstermeyen diffüz böbrek üstü bezi patolojilerinin değerlendirilmesine ışık tutacağı inancındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek üstü bezi, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC

**Objective:** We aimed to establish the normative apparent diffusion coefficient (ADC) values of adrenal glands in healthy subjects.

**Material and Methods:** 25 healthy subjects without any endocrine and adrenal disorders were involved in this retrospective study. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) sequences were acquired at a 1.5 T scanner using b values of 0.800 s/ mm<sup>2</sup>. ADC values were measured pixel-by-pixel on DW-MRI scans, and automatic co-registration with the ADC map was obtained. ADC values were measured for each adrenal gland twice with an avarege ROI of 21.4 mm<sup>2</sup>.

**Results:** Mean ADC values for the right adrenal glands were 1.33±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s and 1.29±0.3x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (mean 1.31±0.25x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) respectively. Whereas, for the left adrenal gland 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/and 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (mean 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) was found respectively. The mean ADC values were statistically documented.

**Conclusion:** Our results establish the normative data for the adrenal glands using DWI. This data may be additive for the diagnosis of indeterminate cases such as mild hyperplasia or other diffuse diseases of the adrenal gland.

**Keywords:** Adrenal glands, diffusion weighted imaging, ADC

\* Bu çalışma 10-12 Eylül 2015 tarihinde Erzurum'da yapılan 15. Ulusal Hemşirelik Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon / Phone: 05332468414

Geliş Tarihi / Received: 04.09.2018

ORCID NO: <sup>1</sup>0000-0002-2368-5239

Dr. Mirace Yasemin KARADENİZ BİLGİLİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: mykaradeniz@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 30.12.2018

## GİRİŞ

Difüzyon, doku selülritesini ve sağlam hücrel membran varlığını yansıtmakta olup, temel olarak hücrel düzeyde kalitatif olduğu kadar kantitatif bilgi de sağlamaktadır (1,2). Kantitatif bilgi veren görünen difüzyon katsayısı (ADC) değerleri bir biomarker olarak tanımlanmakta ve hücrel selülerite, ekstraselüler alan tortiyozitesi ve hücrel membranlarla belirgin bir korelasyon göstermektedir (2-5). Pek çok abdominal organın fokal ve diffüz tutulumları difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile incelenmiştir (6-8). Böbrek üstü patolojilerinde ise ADC değerleri ağırlıklı olarak malign ve benign lezyonların ayırıcı tanısında kullanılmıştır. Literatürde böbrek üstü bezinin sağlıklı bireylerde ölçülen ADC değer aralıklarını belirten tek bir çalışma mevcut olup, çalışmamızda mevcut cihazımızda kullandığımız protokoller ve ölçüm tekniğimizle böbrek üstü bezlerine ait normal ADC değer aralığının saptanması hedeflenmiştir (9).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, hastahanemize, endokrin polikliniğine başvuru yapmamış, endokrin organ dışı sebeplerle MRG çekilmiş ve mevcut hormon profilinde patoloji saptanmayan endokrin ve böbrek üstü bezine ait bir patolojisi olmayan 25 sağlıklı bireyin DAG görüntüleri retrospektif olarak çalışmaya dahil edilen çalışmamıza etik kurul onamı alınmıştır. Mevcut çalışmada 1.5 T (Achieva; Philips, Cleveland, USA) MRG cihazında 16 dizilimli SENSE Torso sarmalı kullanılarak aksiyel

planda, single-shot eko-planar sekansa, her 3 yönde (x, y ve z), 2 farklı b değerinde (b=0 ve b=800 mm<sup>2</sup>/s) difüzyon duyarlı gradyentler uygulanarak DAG seriler elde edildi. DAG serilerde, repetition time/echo time TR/TE=2335/66 ms, SPIR yağ baskılama, matriks=128x128, field of view=380 cm, number of excitations=2, slice kesit kalınlığı /gap=mm/1.2mm, 15 axial slices, b değeri=0 ve 800 s/mm parameterleri kullanılarak elde edildi. İzotropik görüntülere ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu ve ADC değerleri, ortalama 21.4 mm<sup>2</sup> ROI ile her iki böbrek üstü bezinde ikişer ölçüm yapılarak elde edildi (Resim 1). Her bir olguda elde edilen dört ölçüm t testi kullanılarak kıyaslandı ve ortalama ADC değerleri elde edildi.

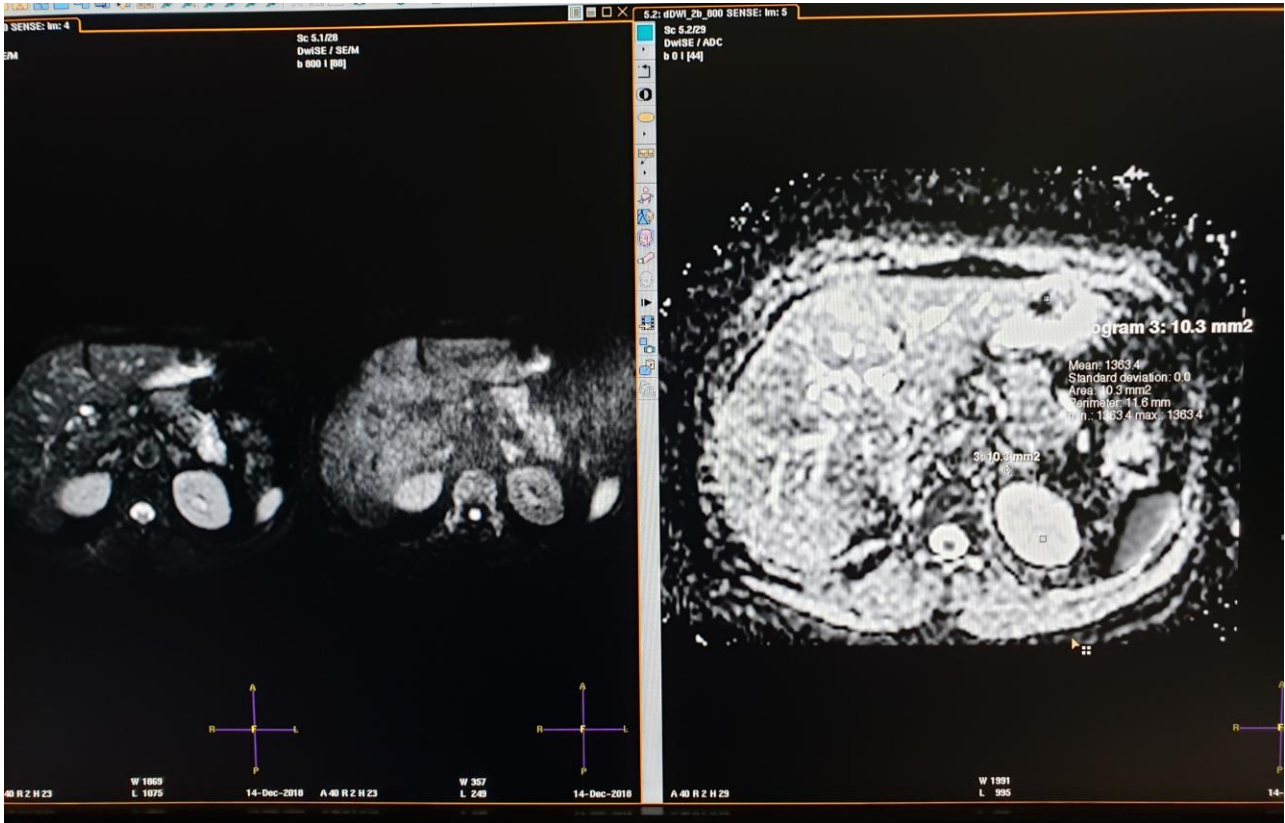
## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun 12'sinin kadın, 13'ünün erkek olduğu tespit edildi. Olguların yaş aralığı 18-77 yıl olup ortalama yaş 49 yıl olarak hesaplandı. Ortalama 21.4 mm<sup>2</sup> ROI ile sağ böbrek üstü bezine ait elde olunan görünen difüzyon katsayısı ölçüm değerleri sırasıyla 1.33±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ve 1.29±0.3x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (Ortalama 1.31±0.25x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) olarak saptandı. Sol böbreğe ait görünen difüzyon katsayısı ölçümleri ise sırasıyla 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> ve 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (Ortalama 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) olarak saptandı (Tablo1). Her iki adrenal için ortalama değer 1.3±0.2x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak bulundu. Elde olunan her dört ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 1:** Her iki böbreğe ait ortalama ADC değerleri

	1. ölçüm ADC*	2. ölçüm ADC*	Ortalama ADC*
Sağ böbrek	1.33±0.2	1.29±0.3	1.31±0.25
Sol böbrek	1.3±0.2	1.30±0.2	1.3±0.2
Her iki böbrek			1.3±0.2

\*x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s



Resim 1: 35 yaşındaki sağlıklı bireyde sol adrenalenden yapılan ADC ölçümü:  $1.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

## TARTIŞMA

Difüzyon hareketi, su moleküllerine ait rastgele mikroskopik hareketlere verilen isimdir. Hüresel düzeyde doku karakterizasyonunda difüzyon duyarlı bir parametre olarak kabul edilmektedir. Difüzyonun in vivo olarak sayısal olarak ölçülmesi günümüzde DAG ve ADC değerleri ile mümkündür (10). DAG günlük MRG uygulamalarında akut serebral iskemi tanısının altın standart tetkiki olup abdominal organlarda kullanımı ise ancak teknolojik gelişmelerin artışı (Paralel görüntüleme, ekoplanar görüntüleme [EPI] gibi hızlı sekanslar) sonrasında gerçekleşmiştir. Bugün DAG, pek çok abdominal organ patolojisinin değerlendirilmesinde rutin protokollerin değişmez bir parçası haline gelmiştir. Oldukça kısa sürelerde; hastanın nefes tutma süresi zarfında hızlı görüntü alınabilmesi ve kalitatif bilginin yanısıra sayısal veri sağlaması tekniğin avantajlarındandır. Sayısal

değerlendirme, ADC, görünür difüzyon katsayısı haritası adı da verilen ve su moleküllerinin hüresel düzeyde difüzyon miktarını gösteren haritalar üzerinden yapılır. ADC, ekstrasellüler ve ekstrasellüler mesafede kapiller perfüzyon ve su difüzyonunun etkilerinin bir bileşiminden oluşmaktadır (11). Solid lezyonlar ve apse gibi yoğun içerik nedeniyle hücre yoğunluğu artınca difüzyon kısıtlanır; b değeri (MR gradient gücü ve süresini gösteren bir faktör) yüksek olan DAG'lerde ( $b=400-1000 \text{ s/mm}^2$ ) selüler lezyonlar parlak yani hiperintens sinyal olarak izlenirler. DAG dokulardaki su moleküllerinin hareketini temel olarak değerlendirir, sayısallaştırır ve böylece görüntüdeki hareket farklılıklarına dayanarak görüntü kontrastı elde eder. Tümör dokusu gibi yoğunluğu yüksek dokularda hücre membranları su protonlarının difüzyonunu kısıtlar. Bununla birlikte, kistik veya nekroz alanı içeren dokularda su molekülleri daha rahat hareket eder ve su protonlarının

difüzyonu kolaylaştırır. Bu sayede, DAG doku selülaritesi ve selüler membranların bütünlüğü hakkında mikropapiller perfüzyon kadar bilgi sağlayabilir. Su difüzyonunun varlığı DAG'de sinyal kaybı ve karşılığı olan ADC'de yüksek değer gözlenir. Bunun aksine yoğun içerikli lezyonlarda kısıtlanmış difüzyon, DAG'da yüksek sinyal intensitesi ve karşılığı olarak da ADC değerlerinde azalma olarak karşımıza çıkar (12).

DAG'ın bir diğer önemli kullanım üstünlüğü de tetkik esnasında kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması ve birçok fokal lezyonda “benign-malign” ayırımına ışık tutmasıdır. Bu avantaj, özellikle böbrek yetmezliği olgularında “nefrojenik sistemik skleroz” riski nedeniyle kullanılmaktan uzak durduğumuz IV gadolinium şelat bileşiklerine olan gereksinimi azalttığı için önemlidir. Ancak, DAG tekniğinin tanınal kalitesi, kalp ve solunum hareketleri gibi fizyolojik hareketlerden, bağırsak gaz içeriğinden, b değeri tercihinden, sistemin manyetik alan gücünden fazlasıyla etkilenir ve gerek yanlış pozitif gerekse yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle, günümüzde DAG'nin, kontrastlı MR görüntülemeye olan ihtiyacı giderip gidermeyeceği tartışmalıdır. Sonuç olarak DAG, abdomende rutin MR görün tüleme protokollerini tamamlayan önemli bir sekanstır.

Retrospektif olarak tasarlanması ve böbrek üstü bezine ait yakınmaları olmayan hastalar seçilmiş olmakla birlikte, tüm endokrin organlara yönelik hormonal değerleriyle desteklenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Literatürde böbrek üstü bezi ADC değerlerini ilgilendiren tek çalışma mevcut olup, bu çalışmada Teixeira ve ark. erişkin sağlıklı olgularda ortalama ADC değerini b değerini 500 s/mm<sup>2</sup> değeri kullanılarak sağ ve sol böbrek üstü bezi için sırasıyla 1.23x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ve 1.32x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak saptamışlardır (9). El-Kalioubie ve arkadaşları ise adrenal glandın benign ve malign patolojilerinin ayırımında DAG'nin kullanılabilirliğini araştırmış olup, benign lezyonların

ADC değerlerinin malign lezyonlara oranla daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini saptamışlardır. Lezyon boyutunun ve faz dışı serilerde sinyal kaybının benign-malign lezyon ayırımında daha sağlıklı öngöründe bulunduğunu da ayrıca belirtmişlerdir (13). Ancak DAG'nin kimyasal şift görüntüleme karar verilemeyen olguların benign malign ayırımında kullanılabilirliğini belirten farklı araştırmalar da literatürde mevcuttur (14). Çalışmamızda elde olunan ADC ortalama değerleri Sandrasegaran ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki benign lezyon ADC aralığı ile uyumlu bulunmuş olup, ilgili makalede ara sinyal intensiteki lezyonlarda ADC değerlerini kullanarak benign-malign ayırımı yapılabildiği 1.5x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s üstü değerlerin benign lezyonlarda, 1.0x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s'nin altı değerlerin ise malign lezyonlarda saptandığı belirtilmiştir (14). Çalışmamızdaki ADC değerleri Teixeira ve arkadaşları ile de uyumlu olup, farklı cihaz ve popülasyonda birbirine yakın değerlerin saptanmış olması ADC değerlerinin daha geniş serilerde referans değerler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir, ancak çalışmamızda 15-77 yaş aralığı gibi geniş bir yaş aralığı çalışılmış olması nedeniyle, dekadlara göre ADC değerlerinin elde edilmesi daha sağlıklı bir referans aralığı oluşturacaktır (9).

Sonuç olarak, çalışmamız, sağlıklı bireylerde adrenal gland ADC değerlerinin adrenal gland patolojilerinin değerlendirilmesinde destekleyici bulgu olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın verilerinin daha geniş serilerle desteklenmesi daha rasyonel bir kıyaslamaya olanak sağlayacaktır.

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çalışmamıza herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497-505.
2. Pagani E, Bizzi A, Di Salle F, De Stefano N, Flippi M. Basic concepts of advanced MRI techniques. *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 3):290-5.
3. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Tahara T et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102-25.
4. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI-a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(4):220-33.
5. Neil JJ. Measurement of water motion (apparent diffusion) in biological systems. *Concepts in Magnetic Resonance*. 1997;9(6):385-401.
6. Thomas S, Kayhan A, Lakadamyali H, Oto A. Diffusion MRI of acute pancreatitis and comparison with normal individuals using ADC values. *Emerg Radiol*. 2012;19(1):5-9.
7. Papanikolaou N, Gourtsoyianni S, Yarmenitis S, Gourtsoyiannis N. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen. *Eur J Radiol*. 2010;73(2):305-9.
8. Macarini L, Stoppino LP, Milillo P, Ciyffereda P, Fortunato F, Vinci R. Diffusion-weighted MRI with parallel imaging technique: apparent diffusion coefficient determination in normal kidneys and in nonmalignant renal diseases. *Clin Imaging*. 2010;34(6):432-40.
9. Teixeira SR, Elias PCL, Leite AFM, Oliveria TMG, Muglia VF, Junior JE. Apparent diffusion coefficient of normal adrenal glands. *Radiol Bras*. 2016;49(6):363-8.
10. Aybar MD, Karagöz Y, Turna Ö, Tuzcu G, Bükler A. Karaciğer kitlelerinde malign-benign ayırımında difüzyon ağırlıklı MRG (DAG) ve ADC'nin tanı değeri. *İstanbul Med J*. 2013;14:16-9.
11. Koike N, Cho A, Nasu K, Seto K, Nagaya S, Oshima Y et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal hepatic lesions. *World J Gastroenterol*. 2009;15(46):5805-12.
12. Er HÇ, Erden A. Karaciğerin Fokal Kitlelerinde Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013;17(1):65-74.
13. El-Kalioubie M, Emad-Eldin S, Abdelaziz O. Diffusion-weighted MRI in adrenal lesions: A warranted adjunct? *EGYJNM*. 2016;47(2):599-606.
14. Sandrasegaran K, Patel AA, Ramaswamy R, Samuel VP, Northcutt BG, Frank MS et al. Characterization of adrenal masses with diffusion-weighted imaging. *AJR*. 2011;197(1):132-8.



# ÇORUM İLİNDE DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİNDEN PLASTİK CERRAHİ KLİNİĞİNE KONSÜLTE EDİLEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: İKİ YILLIK RETROSPEKTİF BİR ARAŞTIRMA

*Evaluation of the Patients Referred to Plastic Surgery Clinic from Dermatology Clinic in Çorum  
Province: A Two-Year Retrospective Research*

Ümran MUSLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, ÇORUM, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmada dermatoloji kliniğine başvurup plastik cerrahi kliniğine konsülte edilen hastaların tanıları, lezyon lokalizasyonları ve bazı demografik özelliklere göre dağılımları incelendi ve bu özellikler arasındaki ilişkiler araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2015 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine başvuran ve Plastik Cerrahi Kliniği'ne konsülte edilen 2746 hastanın demografik özellikleri, lezyon lokalizasyonları ve tanılarına ait dermatoloji, plastik cerrahi ve patoloji kayıtları istatistiksel olarak geriye dönük analiz edildi.

**Bulgular:** En sık görülen ilk üç lezyon sırasıyla melanositik nevüs (%29.5), kist (%9) ve tırnak batması (%7.6) idi. Erkeklerde en sık görülen ilk üç lezyon sırasıyla melanositik nevüs (%17.2), kist (%12.5) ve tırnak batması (%9.5) olarak kaydedildi. Tam çeşitleri ve lokalizasyon ile cinsiyet arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki vardı (sırasıyla  $p<0.001$ ;  $<0.001$ ). Göz kapağı bölgesi en yüksek yaş ortalamasına ( $49.34\pm17.96$ ), kol bölgesi ( $33.70\pm17.30$ ) ise en düşük yaş ortalamasına sahipti.

**Sonuç:** Sağlık kurumlarımızın hastalık açısından toplumsal değişime uyumlu olarak etkinliğinin artırılması ve gerekli düzenlemeler ile koşullarının iyileştirilmesi sağlık problemlerinin dağılımını, görülme sıklıklarını ve nedenlerini araştıran yeni epidemiyolojik araştırmalar ile gerçekleşecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi konsültasyon, dermatoloji, histopatoloji, plastik cerrahi

**Objective:** In this study, the distributions of the patients who admitted to dermatology department and were referred to plastic surgery department according to the diagnosis, lesion localization and some demographic characteristics were investigated and the relations between these properties were assessed.

**Material and Method:** The demographic characteristics, lesion localization and diagnosis of 2746 patients who admitted to Hitit University Faculty of Medicine, Dermatology Department and consulted to Plastic Surgery Department between January 2015 and January 2017 were retrospectively reviewed and their dermatology, surgery and pathology records were statistically analyzed.

**Results:** The most common lesions were melanocytic nevi (29.5%), cyst (9%) and ingrown nail (7.6%). In males, melanocytic nevi (17.2%), cyst (12.5%) and ingrown nail (9.5%) were most common diagnoses. There was a statistically significant relationship between diagnosis types, localization and gender ( $p<0.001$ ;  $<0.001$ , respectively). The eyelid region had the highest mean age ( $49.34\pm17.96$ ) and the arm region ( $33.70\pm17.30$ ) had the lowest mean age.

**Conclusion:** Increasing the effectiveness of our healthcare institutions in terms of societal change and developing the necessary regulations and conditions will be achieved through new epidemiological studies investigating the distribution, frequency and causes of health problems.

**Keywords:** Surgical consultation, dermatology, histopathology, plastic surgery



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, ÇORUM, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** 05052239698

**Geliş Tarihi / Received:** 19.05.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-0403-7217

**Dr. Ümran MUSLU**

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, ÇORUM, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** umrandr@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.02.2019

## GİRİŞ

Epidemiyolojik araştırmaların temel amacı, hastalıkların ortaya çıkışı, seyri, prevalansı ve hastalıklar ile ilişkili risk faktörlerini belirlemektir (1-3). Hastalıkların bir ilde veya bulunduğu bölgedeki prevalansının ve demografik özellikler açısından dağılımının belirlenmesi o il veya bölgedeki tedavi edici ve koruyucu sağlık hizmetlerinin planlanması ve iyileştirilmesinde önemli bilgiler sağlayarak yol gösterici olmaktadır (4). Sağlık kurumlarımızın hastalık açısından toplumsal değişime uyumlu olarak etkinliğinin artırılması ve gerekli düzenlemeler ile koşullarının iyileştirilmesi ancak sağlık problemlerinin dağılımını, görülme sıklıklarını ve nedenlerini araştıran yeni epidemiyolojik araştırmalar ile gerçekleşecektir. Bu çalışmada Çorum ilinde dermatoloji kliniğinden plastik cerrahi kliniğine danışılan hastaların tanı prevalansı, lezyon lokalizasyonları ve bazı demografik özelliklere göre dağılımları araştırılmıştır. Ayrıca prevalans, lokalizasyonlar ve bazı demografik özellikler arasındaki istatistiksel ilişkiler araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2015 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Plastik Cerrahi Kliniği'ne yönlendirilen, çoğunluğundan deri biyopsisi alınan ve histopatolojik tanısı mevcut bulunan 2746 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Lezyon lokalizasyonları ve tipleri, hastaların demografik özellikleri dermatoloji, plastik cerrahi ve patoloji kayıtlarından istatistiksel olarak

analiz edilmek amacıyla alındı. Konulan tanılarının doğrulanması amacıyla patoloji preparatları geriye dönük olarak tekrar incelendi.

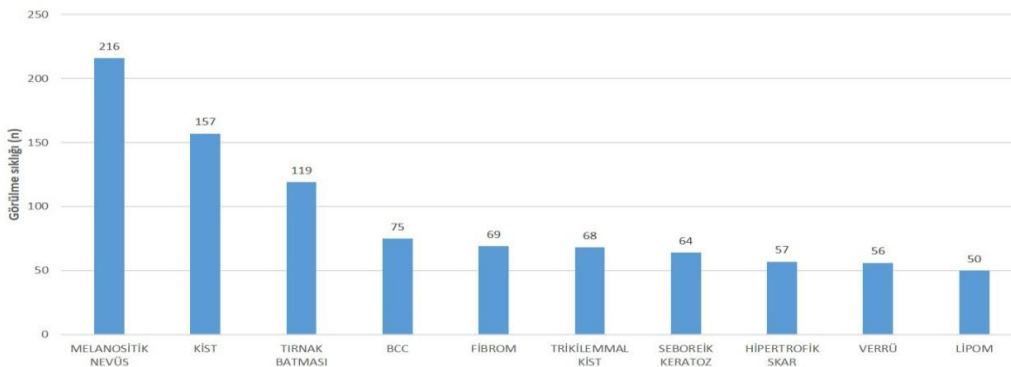
### İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS (Versiyon 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA; lisans: Hitit Üniversitesi) paket programı kullanıldı. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi ile sınıandı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler veri dağılımına göre ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (en küçük-en büyük) olarak sunuldu. Kategorik verilerin frekans analizleri ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Tümör tipine göre yaş ortalamaları Varyans Analizi (ANOVA) testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile araştırıldı. İstatistikî anlamlılık değeri için  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 28.06.2018, karar no:2018-132) araştırma izni alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmada 0 ile 91 yaşları arasında, yaş ortalaması  $41.68 \pm 19.35$  olan toplam 2746 hasta incelendi. Hastaların 1493 tanesi kadın 1253 tanesi erkek idi. Kadınların yaş ortalaması  $40.49 \pm 18.60$  ve erkeklerin yaş ortalaması  $43.12 \pm 20.12$  olarak kaydedildi. Tanılar 81 temel başlığa ayrılarak (Tablo 1), lokalizasyonlar ise 27 bölgeye ayrılarak değerlendirildi (Tablo 2).

En sık görülen ilk üç lezyon sırasıyla melanositik nevüs (%29.5), kist (%9) ve tırnak batması (%7.6) idi. Erkeklerde en sık görülen ilk üç lezyon sırasıyla melanositik nevüs (%17.2), kist (%12.5) ve tırnak batması (%9.5) olarak saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Erkeklerde en sık görülen ilk 10 lezyon

**Tablo 1.** Tanıların vaka sayısı ve tanımlayıcı istatistikleri

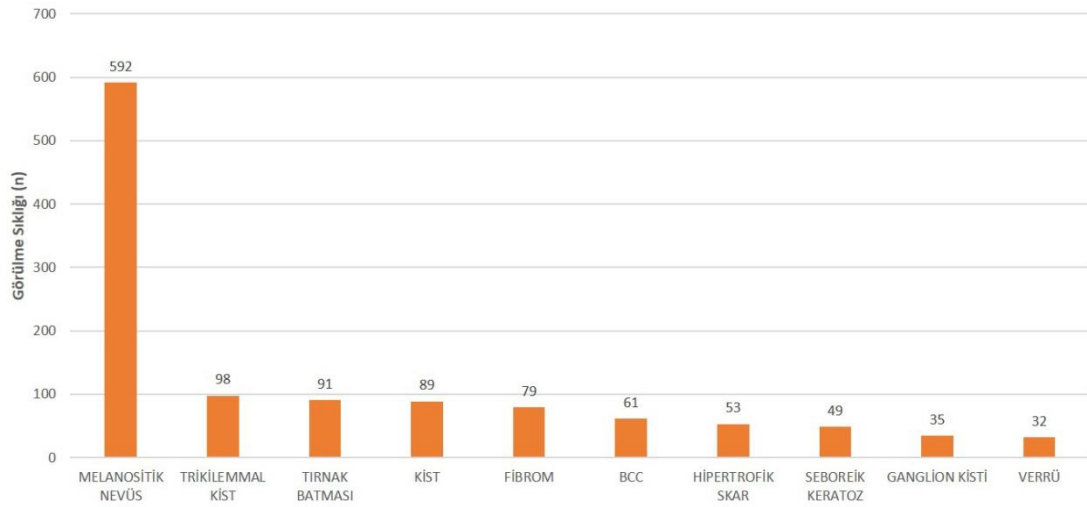
Tanı	Hasta sayısı <i>n</i>	Yüzde %	Yaş			
			Ortalama	St. sapma	Min.	Maks.
Melanositik nevüs	809	29,5	33,24	13,75	4	87
Kist (sınıflandırılmamış)	246	9,0	42,07	17,73	9	90
Tırnak batması	210	7,6	32,34	20,65	6	90
Trikilemmal kist	166	6,0	46,31	12,54	16	77
Fibrom	148	5,4	47,95	16,21	12	87
BCC	136	5,0	65,73	13,67	21	99
Seboreik keratoz	113	4,1	54,35	15,89	17	86
Hipertrofik skar	110	4,0	27,06	11,92	8	68
Verrü	88	3,2	41,17	20,22	5	80
Lipom	80	2,9	46,38	14,41	18	81
Ganglion kisti	74	2,7	35,05	16,55	14	74
SCC	68	2,5	74,04	13,29	32	93
Piyojenik granülom	65	2,4	39,40	19,64	7	74
Hemanjiom	56	2,0	38,63	18,14	5	75
Dermatofibrom	35	1,3	39,09	15,18	6	73
Aktinik keratoz	31	1,1	69,13	13,02	42	89
Kallus	27	1,0	48,78	16,99	18	82
Dermatit	21	0,8	38,00	22,87	2	79
Fibrolipom	21	0,8	48,33	14,46	14	73
Vasküler lezyon	21	0,8	47,19	18,09	11	72
Keratoakantom	17	0,6	61,59	15,05	37	89
Ksantelezma	17	0,6	43,94	7,85	27	54
Folikülit	15	0,5	47,80	16,70	21	75
Blue nevus	12	0,4	38,17	16,30	21	75
Mukosel	10	0,4	25,60	18,21	4	56
Tendon kılıf dev hc tm	10	0,4	42,40	18,45	14	78
Molloskum kontaginozum	9	0,3	22,89	18,46	0	66
Nörofibrom	9	0,3	48,78	18,14	16	69
Pilomatricoma	9	0,3	24,11	22,60	4	73
Fibromatozis	8	0,3	54,13	7,77	45	70
Schwannoma	6	0,2	49,33	14,53	38	69
Trikifoliküloma	6	0,2	46,50	20,35	25	80
Kondro dermatitis nodüllaris heliks	5	0,2	51,40	15,60	42	79
Kutanöz horn	5	0,2	72,20	11,99	53	85
Nevüs sebaceus	5	0,2	41,20	21,92	12	68
Kaposi sarkomu	4	0,1	62,00	14,24	50	78
Keloid	4	0,1	30,50	13,38	17	48
Kondroid siringoma	4	0,1	56,75	12,74	38	66
Lentigo simpleks	4	0,1	36,50	4,04	33	40
Sebacea hiperplazi	4	0,1	64,75	16,58	49	81
Solar elastoz	3	0,1	74,00	7,81	69	83
Fibröz histiyositom	2	0,1	39,00	7,07	34	44
Hamartom	2	0,1	42,50	23,33	26	59

(Tablo devamı)

Tanı	Hasta sayısı	Yüzde	Yaş			
Hidradenitis supürativa	2	0,1	37,50	16,26	26	49
Hidrokişstoma	2	0,1	64,00	18,38	51	77
Kalsinozis kutis	2	0,1	51,50	51,62	15	88
Lenfanjiom	2	0,1	34,00	2,83	32	36
Liken planus	2	0,1	55,50	9,19	49	62
Linear epidermal nevüs	2	0,1	54,00	5,66	50	58
Lupus vulgaris	2	0,1	69,00	0,00	69	69
Melanoma	2	0,1	71,00	14,14	61	81
Nöroma	2	0,1	56,50	20,51	42	71
Osteoma kutis	2	0,1	63,00	14,14	53	73
Pigmente spindle hc nevüs	2	0,1	22,50	4,95	19	26
Pleomorfik adenom	2	0,1	41,50	14,85	31	52
Spitz nevüs	2	0,1	14,50	6,36	10	19
Trikiepitelyoma	2	0,1	57,50	27,58	38	77
Aksesuar tragus	1	0,0	19,00	-	19	19
B hücreli lenfoma	1	0,0	75,00	-	75	75
Demodikoz	1	0,0	66,00	-	66	66
Dermatofibrosarkoma protuberans	1	0,0	22,00	-	22	22
Ektrin poroma	1	0,0	65,00	-	65	65
Endometriozis	1	0,0	35,00	-	35	35
Fibroksantom	1	0,0	97,00	-	97	97
Glomüs tümörü	1	0,0	35,00	-	35	35
Gut tofüsü	1	0,0	51,00	-	51	51
Hidradenoma	1	0,0	72,00	-	72	72
Kist hidatik	1	0,0	29,00	-	29	29
Kondrom	1	0,0	52,00	-	52	52
Kutanöz lenfoid hiperplazi	1	0,0	60,00	-	60	60
Kutanöz t hücreli lenfoma	1	0,0	59,00	-	59	59
Leiomyoma	1	0,0	47,00	-	47	47
Metastaz	1	0,0	77,00	-	77	77
Milia	1	0,0	35,00	-	35	35
Osteokondrom	1	0,0	14,00	-	14	14
Psödoepitelyamatöz hiperplazi	1	0,0	32,00	-	32	32
Puririgo nodüllaris	1	0,0	19,00	-	19	19
Solar lentigo	1	0,0	90,00	-	90	90
Spiroadenoma	1	0,0	74,00	-	74	74
Sringokistadenoma papilliferum	1	0,0	19,00	-	19	19
Steatokistoma	1	0,0	37,00	-	37	37
Toplam	2747	100,0	41,68	19,35	0	99

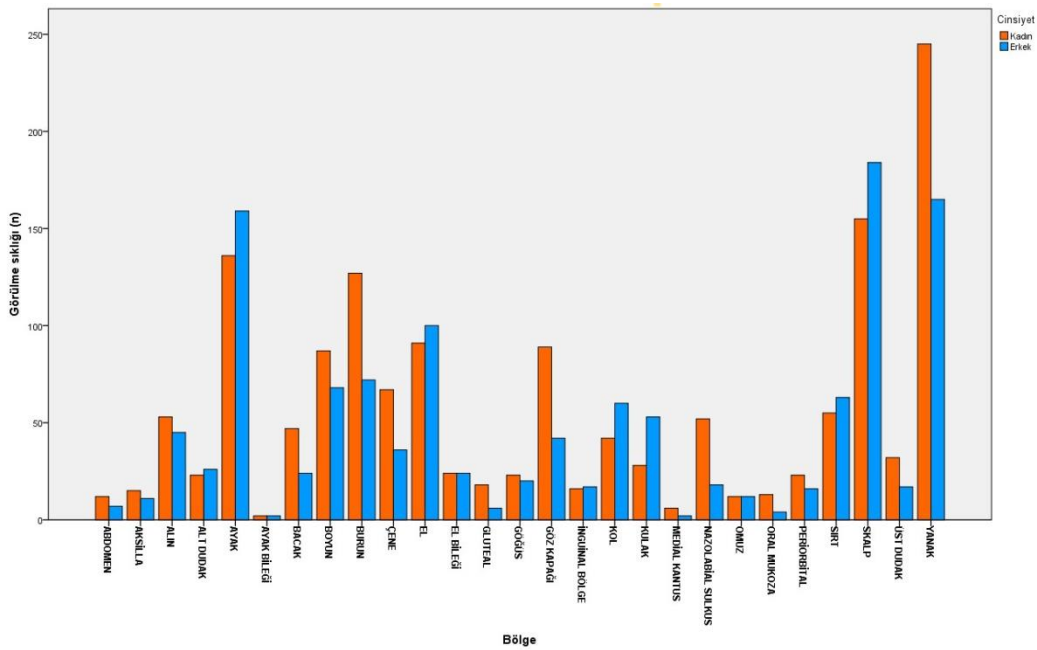
Kadınlarda en sık görülen ilk üç lezyon ise sırasıyla melanositik nevüs (%39.7), trikilemmal kist (%6.6) ve tırnak batması (%6.1) idi (Şekil 2). Genel olarak en sık

biyopsi lokalizasyonu yanak (%15), skalp (%12.3) ve ayak olarak saptandı (%10.7) (Tablo 2).

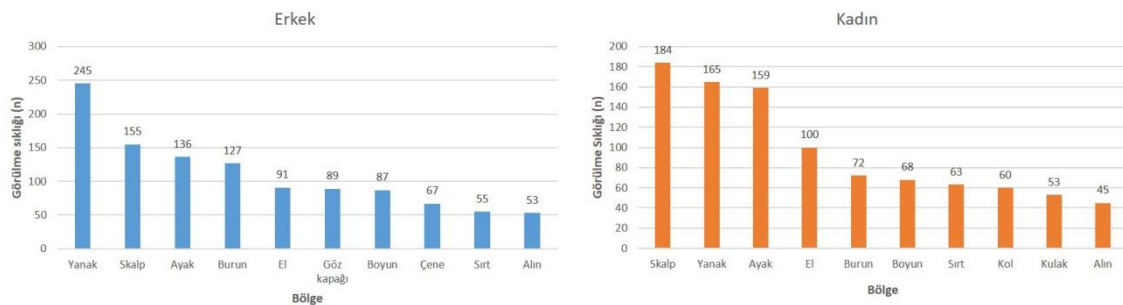


Şekil 2. Kadınlarda en sık görülen ilk 10 lezyon

Cinsiyete göre lezyon lokalizasyonlarının görülme sıklığı Şekil 3'te, erkek ve kadınlarda lezyonların en sık konumlandığı ilk 10 bölge ise Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Cinsiyete göre lezyon lokalizasyonlarının görülme sıklığı



Şekil 4. Erkek ve kadınlarda lezyonların en sık konumlandığı ilk 10 bölge

**Tablo 2.** Lezyon lokalizasyonlarının vaka sayısı ve tanımlayıcı istatistikleri

Lokalizasyon	Olgu Sayısı (n)	(%)	Yaş			Cinsiyet (%)	
			Ortalama ± SS	Min	Max	K	E
Abdomen	19	0,7	44,00 ±17,57	22	77	63,2	36,8
Aksilla	26	0,9	39,65 ± 11,53	21	59	57,7	42,3
Alın	98	3,6	40,34 ± 18,60	10	97	54,1	45,9
Alt dudak	49	1,8	50,96 ± 21,12	4	87	46,9	53,1
Ayak	295	10,7	36,43 ± 21,35	6	90	46,1	53,9
Ayak bileği	4	0,1	45,25 ± 10,53	39	61	50,0	50,0
Bacak	71	2,6	40,24 ± 17,79	0	87	66,2	33,8
Boyun	155	5,6	38,65 ± 15,44	8	88	56,1	43,9
Burun	199	7,2	45,82 ± 20,16	5	91	63,8	36,2
Çene	103	3,7	36,16 ± 15,36	14	83	65,0	35,0
El	191	7,0	43,02 ± 20,83	8	92	47,6	52,4
El bileği	48	1,7	31,81 ± 14,98	14	70	50,0	50,0
Glutea	24	0,9	50,88 ± 20,34	18	83	75,0	25,0
Göğüs	43	1,6	42,86 ± 19,41	12	81	53,5	46,5
Göz kapağı	131	4,8	49,34 ± 17,95	7	86	67,9	32,1
İnguinal bölge	33	1,2	47,42 ± 15,35	18	73	48,5	51,5
Kol	102	3,7	33,70 ± 17,29	2	88	41,2	58,8
Kulak	81	2,9	47,52 ± 22,03	13	90	34,6	65,4
Medial kantus	8	0,3	51,88 ± 18,01	13	72	75,0	25,0
Nazolabial sulkus	70	2,5	38,70 ± 17,37	11	78	74,3	25,7
Omuz	24	0,9	37,29 ± 16,51	15	68	50,0	50,0
Oral mukoza	17	0,6	44,06 ± 16,54	8	71	76,5	23,5
Periorbital	39	1,4	46,59 ± 22,64	5	87	59,0	41,0
Sırt	118	4,3	45,45 ± 18,55	6	84	46,6	53,4
Skalp	339	12,3	44,40 ± 16,97	4	93	45,7	54,3
Üst dudak	49	1,8	39,27 ± 17,67	12	76	65,3	34,7
Yanak	411	15,0	40,16 ± 20,33	7	99	59,8	40,2
Total	2747	100,0	41,68 ± 19,35	0	99	54,4	45,6

Tanı ve lokalizasyon grup sayıları fazla olduğu için istatistiksel analizler 50'den fazla gözlenen tanılar ve lokalizasyon bölgeleri ile yapılmıştır. Tanılara göre yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Skuamöz hücreli kanser (SCC) tanısı en yüksek yaş ortalamasına sahipti ( $74.04\pm 13.29$ ). Daha sonra sırasıyla bazal hücreli kanser (BCC), ( $65.73\pm 13.67$ ) ve seboreik keratoz ( $54.35\pm 15.89$ ) idi. En düşük yaş ortalaması ise sırasıyla hipertrofik skar ( $27.06\pm 11.92$ ), tırnak batması ( $32.34\pm 20.65$ ), melanositik nevüs ( $33.24\pm 13.75$ ) tanılarında idi. Tanı çeşitleri ile cinsiyet arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki vardı ( $p<0.001$ ). Lokalizasyona göre yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Göz kapağı bölgesi en yüksek yaş ortalamasına sahipti ( $49.34\pm 17.96$ ). Daha sonra sırasıyla kulak ( $47.52\pm 22.04$ ) ve burun ( $45.82\pm 20.16$ ) idi. En düşük yaş ortalaması sırasıyla kol ( $33.70\pm 17.30$ ), çene ( $36.16\pm 15.37$ ) ve ayak ( $36.43\pm 21.35$ ) bölgelerinde kaydedildi. Lokalizasyon ile cinsiyet arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki vardı ( $p<0.001$ ).

## TARTIŞMA

Literatürde incelendiğinde deri hastalıklarının prevalansının ve biyopsilerinin araştırıldığı oldukça az sayıda epidemiyolojik araştırma mevcuttur. Şenel ve ark.'nın Çankırı yöresindeki deri biyopsilerini değerlendirdiği çalışmaları haricindeki diğer çalışmalarda lezyon lokalizasyonlarının incelenmesinde lezyon lokalizasyonları dâhil edilmemiştir (4). Bahsi geçen çalışmada 2128 hasta geriye dönük olarak incelemiş ve en yaygın görülen tümör tanıları melanositik nevüs ( $n=574$ , %27), kistik tümörler, akrokordonlar ve psoriasis olarak raporlanmıştır. En yaygın tümör lokalizasyonları ise yanak ve dudak olarak saptanmıştır (%21.7). Yazarlar en sık görülen malign deri tümörünü BCC olarak ( $n=92$ , %74) bulmuşlar ve bu tümörün en sık olarak burun bölgesinde yerleştiğini (%35.9) belirlemişlerdi.

En sık görülen lezyon bizim çalışmamız ile benzerdi (4). En sık biyopsi lokalizasyonu iki çalışmada da yanak olarak saptanmıştır ancak ikinci ve üçüncü en sık biyopsi lokalizasyonu bizim çalışmamızda skalp ve ayak olarak farklılık göstermekteydi. Üçüncü sıklıktaki lokalizasyonun çalışmamızda farklı oluşunun nedeni, patoloji örneği olmayan tırnak batması hastalarının dermatoloji ve plastik cerrahi polikliniğinden tanı alıp lokal müdahale ile tedavi edilmesi ancak bu hasta grubunun patoloji kayıtlarında yer almamasıdır.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğine 2015 yılında başvuran ve cilt kanseri tanısı alan hastaların geriye dönük değerlendirilmesinde hastaneye yatışı yapılan ve cerrahi müdahale geçiren 180 hastanın yaşları, cinsiyetleri, lezyonların lokalizasyonları, büyüklükleri, patolojik tanıları tespit edilmişti (5). Hastaların %22.2'sinde SCC, %71.1'inde BCC, %3.9'unda melanom ve %2.8'inde lentigo malign melanom tespit etmişlerdi. Lezyonların %88.3'ü baş-boyunda, %2.8'i üst ekstremitede, %2.2'si alt ekstremitede ve %6.7'si gövde lokalizasyonu olarak raporlanmıştı. Bu çalışmalarda lokalizasyonlar bizim çalışmamız gibi detaylandırılmıştır ancak sadece derinin malign lezyonları çalışılmıştır (5).

Nepal'de 2015 yılında yapılan bir çalışmada 434 biyopsinin %12.7'si deri malignitesi ile uyumlu gelmiş olup, papüloskuamöz hastalıklar %15.2, deri tüberkülozu %12.4 olarak saptanmıştır. 434 biyopsinin %64'ü kadındı. 55 deri malignensinin oranı %58.2 idi. Deri kanseri tanısı alan hastaların yaş ortalaması 54.5 idi. Bu çalışmada da lokalizasyon belirtilmemiş idi (6).

Bölgesel sağlık kurumlarımızın bölgenin karakteristik özelliklerine paralel olarak etkinliğinin artırılması ve bu anlamda hangi hastalıkların prevalansının daha çok olduğu, hangi hastalıklar için öncelikli olarak önlem alınması gerektiği ve özellikle o bölgeye göre gerekli düzenlemelerin yapılarak koşullarının geliştirilmesi, bölgelerimiz için sağlık problemlerinin dağılımını,

görülme sıklıklarını ve nedenlerini araştıran yeni epidemiyolojik araştırmalar ile gerçekleştirilecektir.

Araştırmamızda tanılar 81 ana başlık altında, lokalizasyonlar ise 27 bölgeye ayrılarak incelendi. En sık görülen ilk lezyon olan melanositik nevüs literatürle uyumlu şekilde en sık görülen tanı idi. Çorum ilinde ikinci ve üçüncü olarak en çok görülen kist ve tırnak batması tanıları ise çalışma tasarımına göre literatür ile farklı idi. Hem tanı çeşitleri hem de lokalizasyon ile cinsiyet arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki vardı. Kadın hastalarda erkeklerden farklı olarak gangliyon kisti sık görülen lezyonlar arasında idi. Erkeklerde ise kadınlardan farklı olarak lipom sık görülen lezyonlar arasındaydı. Genel olarak en sık biyopsi lokalizasyonları olan yanak, skalp ve ayak bölgesi literatür ile uyumlu idi. Lezyonlar kadınlardan farklı olarak erkeklerde göz kapağı ve çenede de yaygın olarak konumlanmaktaydı. Kadınlarda ise lezyonlar erkeklerden farklı olarak kol ve kulakta da daha fazla yer alıyordu.

Araştırmamızda tanı ve lokalizasyon grup sayıları çok fazla olduğu için istatistiksel analizler 50'den fazla gözlenen tanılar ve lokalizasyon bölgelerine göre yapıldı. Tanılara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü. Literatürle uyumlu olarak, SCC, BCC ve seboreik keratoz beklendiği gibi daha yüksek yaşta hastalarda görülmüştür. En düşük yaş ortalaması ise sırasıyla hipertrofik skar, tırnak batması, melanositik nevüs tanılarında olduğu görüldü. Lokalizasyona göre yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunması lezyonların yaşa göre konumlanabileceğini doğrulamıştı. Lezyonlar yüksek yaşlarda göz kapağı, kulak ve burun bölgesinde konumlanmakta idi. Düşük yaşlarda ise kol, çene ve ayak bölgelerinde yoğunluk mevcuttu.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Demir CF. Parkinson hastalığı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2012;5(4):1-4.
2. Şenel E, Sabancılar E, Mansuroğlu C, Demir E. A preliminary study of the contribution of telemicroscopy to the diagnosis and management of skin tumours in teledermatology. Journal of Telemedicine and Telecare. 2014;20(4):178-83.
3. Şenel E, Demir E. A global productivity and bibliometric analysis of telemedicine and teledermatology publication trends during 1980-2013. Dermatologica Sinica. 2015;33(1):16-20.
4. Şenel E, Karabulut YY, Karabulut HH, Dölek Y, Kurşun N. Çankırı deri biyopsilerinin değerlendirilmesi: İki yıllık retrospektif bir değerlendirme. Turk J Dermatol. 2014;3:151-3.
5. Kasap S, Pektaş ML, Dere Y, Altıparmak M. Retrospective Evaluation of Skin Cancer Patients in Muğla. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2015;2(3):34-7.
6. Kumar A, Shrestha PR, Pun J, Thapa P, Manandhar M, Sathian B. Profile of skin biopsies and patterns of skin cancer in a tertiary care center of Western Nepal. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(8):3403-6.



# İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA OLFAKTÖR BULBUS VOLÜM VE OLFAKTÖR SULKUS DERİNLİĞİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

*Evaluation of Olfactor Bulbus Volume and Olfactor Sulcus Depth MRG in  
Idiopathic Parkinson Disease*

Adil DOĞAN<sup>1</sup>, Veysel BURULDAY<sup>2</sup>, Murat ALPUA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D., KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmada idiopatik Parkinson hastalığı (İPH) olan bireylerde, olfaktör bulbus (OB) hacimleri ve olfaktör sulkus (OS) derinliğini incelemek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma retrospektif bir olgu kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri, standart bir kafa koili kullanılarak, 1.5-tesla MRG sistemi (Philips MRI Systems, Achieva Release 3.2 Level 2013-10-21, Philips Medical) ile yapıldı. OB hacim hesaplamaları ve OS derinlik ölçümü için yağ baskılı T2A koronal kesitler kullanıldı ve İPH grubundaki hastaların verileri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması 69.07±10.48 yıl olan 39 İPH hastası ile yaş ortalaması 69.57±10.12 yıl olan 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. İPH hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ (30.12±6.49, 39.13±6.55) ve sol (32.57±8.08, 38.17±4.96) OB hacimleri ile sağ (6.91±0.9, 7.39±0.65) ve sol (6.82±0.7, 7.38±0.58) OS derinliklerinin hasta grupta kontrollere göre belirgin olarak azaldığı görüldü.

**Sonuç:** İPH hastalarında, OB hacimleri ve OS derinliklerinin sağlıklı kontroller göre belirgin olarak azaldığı ve bu durumun hastaların tedavi ve yaşam kalitelerinin yönetimi açısından önem taşıdığı sonucu ortaya çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson hastalığı, olfaktör bulbus, manyetik rezonans görüntüleme, olfaktör sulkus

**Objective:** The aim of this study was to investigate the olfactory bulb (OB) volumes and olfactory sulcus (OS) depth in patients with the idiopathic Parkinson disease (IPD).

**Material and Method:** This study was designed as a case-control and retrospective study. Magnetic resonance imaging (MRI) examinations were performed with a 1.5 tesla MRI machine (Philips MRI Systems, Achieva Release 3.2 Level 2013-10-21, Philips Medical) with a standard head coil. Fat suppressed T2W coronal images were used for measuring OB volumes and OS depths. The data of the IPD patients were compared to the healthy controls.

**Results:** The study comprised 39 IPD patients with the mean age of 69.07±10.48 years and 40 healthy controls with the mean age of 69.57±10.12 years. Right (30.12±6.49 vs. 39.13±6.55) and left (32.57±8.08 vs. 38.17±4.96) OB volumes and right (6.91±0.9 vs. 7.39±0.65) and left (6.82±0.7 vs. 7.38±0.58) OS depths were significantly lower in the IPD group than in the control group.

**Conclusion:** Decreased OB volumes and OS depths have been shown in patients with IPD whereby this situation is important for the management of treatment and quality of health in these patients.

**Keywords:** Parkinson disease, olfactory bulb, magnetic resonance imaging, olfactory sulcus depth



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

12 Şubat Cumhuriyet Mah. 14022 Sok. Sultan Kasrı Apt. 5/11, On İki Şubat, KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** 05054844813

**Geliş Tarihi / Received:** 29.06.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-2501-1852, <sup>2</sup>0000-0002-2035-5330

**Dr. Adil DOĞAN**

**E-posta / E-mail:** dradildogan@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 22.02.2019

<sup>3</sup>0000-0002-0951-5962

## GİRİŞ

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) substansia nigrada dopaminerjik nöron kayıpları ve hücre içinde Lewy cisimlerinin birikimi ile karakterize ve sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır (1). Koku duyusunda ortaya çıkan bozukluklar, İPH hastalarının birçoğunda görülebilir ve bazı hastalarda motor bozukluklardan önce bile ortaya çıkabilen karakteristik özelliklerden biridir (2). İPH hastalarında koku uyarıları verilerek yapılan elektrofizyolojik kayıtlarda, koku fizyolojisinin bozulduğu gösterilmiştir (3,4).

Olfaktor bulbus (OB) santral sinir sisteminde hipotalamus, amigdala ve bazal telensefalon komşuluğunda yerleşmiş ve olfaktör yolun ilk durağı olarak görev alan bir çift özelleşmiş anatomik yapıdır (5). Literatürde, koku duyusu disfonksiyonun OB hacimlerinde azalma ile sonuçlanacağı, santral sinir sisteminin manyetik rezonans görüntülemelerinin kullanıldığı çalışmalar ile açık olarak gösterilmiştir (6). Bu ilave olarak, çalışmalar olfaktör sulkus (OS) derinlik ölçümlerinde saptanan azalmanın da koku duyusu disfonksiyonuyla ilişkili olabileceğini göstermiştir (7). Bu nedenle, çalışmamız İPH hastalarında OB hacimlerini ve OS derinliklerini, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirip, sağlıklı kontrollere karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bununla beraber ortaya çıkacak veriler ile uygun önerilerin yapılması hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### *Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi*

Çalışmamız, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı polikliniklerine 2015-2017 yılları arasında başvuran, 39 İPH hastası ile 40 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği, retrospektif bir olgu kontrol çalışması olarak planlanmıştır. İnme öyküsü, Alzhemier demans, temporal lob epilepsisi, multipl skleroz, paranazal cerrahi veya enfeksiyon öyküsü olanlar ve kontrol grubunda kraniyal MRG' de

herhangi bir patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma protokolü için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmıştır (Tarih: 27.03.2018, karra no: 07/01). Çalışmamız, retrospektif dizayn edildiği için katılımcılardan, imzalı aydınlatılmış onam alınması gerekmemiştir.

### *Olfaktör Bulbus Hacmi ve Olfaktör Sulkus Derinlik Ölçümü*

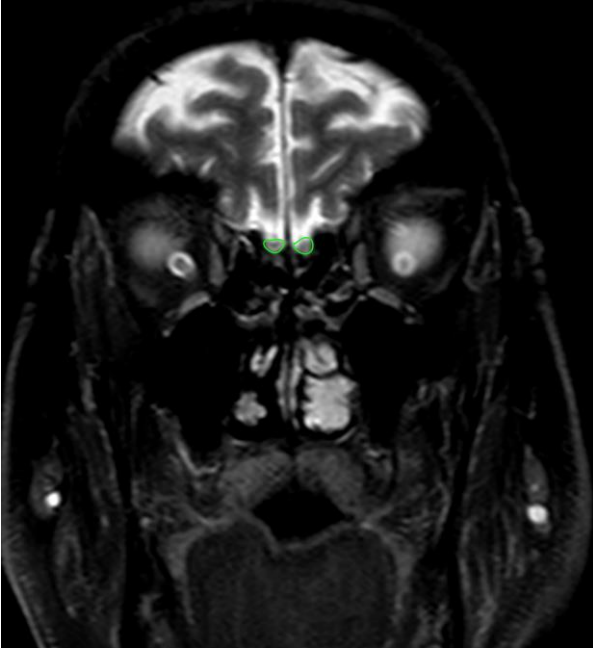
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri, standart bir kafa koili kullanılarak 1.5-tesla MRG sistemi (Philips MRI Systems, AchievaRelease 3.2 Level 2013-10-21, PhilipsMedical) ile yapılmıştır. OB hacim ve olfaktör sulkus derinlik hesaplamaları için yağ baskılı T2A koronal kesitler (TR/TE=6557/100 ms, field of view=220×175 mm and matrix=224×165 mm, 5mm kesit kalınlığı ve 1mm intersection gap) kullanılmıştır.

OB sınırları elektronik işaretleyici kullanılarak manuel olarak işaretlenmiş ve işaretlenmiş bölgelerin alanları mm<sup>2</sup>cinsinden her kesit için hesaplanmıştır. OB hacim değerleri, kesit alanlarının toplanıp, ön-arka uzunluk ile çarpılması ile mm<sup>3</sup> cinsinden hesaplanmıştır (8) (Şekil 1,2). Olfaktör sulkus derinliği; gyrus rektus'dan, medial orbital gyrus'a çizilen sanal teğet çizgi ve sulkus içerisinden teğet çizgiye 90 derecelik açı ile bağlanan mesafenin ölçümü olarak mm cinsinden hesaplanmıştır (8) (Şekil 3,4).

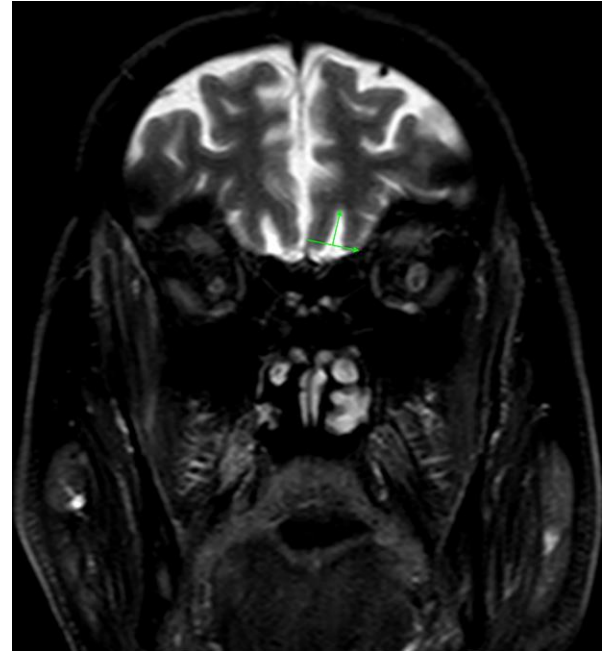
Tüm ölçümler güvenilirlik açısından tek radyolog tarafından ardışık olarak en az üç değerlendirme ile yapılmıştır.

### *İstatistiksel Analiz*

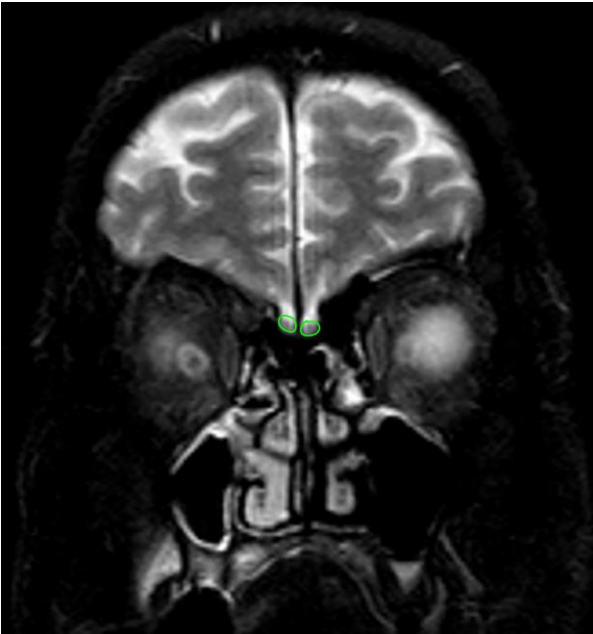
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS paket programı kullanılmıştır ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması için normal dağılımlar Shapiro Wilk testi ile kontrol edildikten sonra Student's t testi kullanılmıştır.



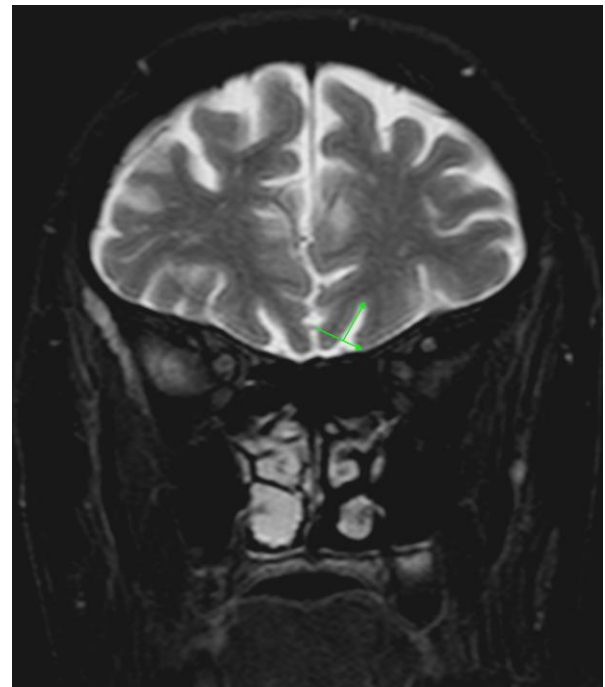
Şekil 1: 66 Y erkek Parkinson hastasının Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör bulbus



Şekil 3: 66 Y erkek Parkinson hastasının Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör sulkus derinliği



Şekil 2: 62 Y erkek sağlıklı (kontrol grubu) bireyin Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör bulbus



Şekil 4: 62 Y erkek sağlıklı (kontrol grubu) bireyin Beyin MRG'de Koronal T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans'da olfaktör sulkus derinliği

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 69.07±10.48 yıl olan 39 (29 erkek,10 kadın) İPH hastası ile yaş ortalaması 69.57±10.12 yıl olan 40 (31 erkek-9 kadın) sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. İki grup arasında yaş ve

cinsiyet özellikleri açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir (Tablo 1). İPH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ ve sol OB hacimlerinin ve sağ ve sol OS derinliklerinin, İPH grubunda kontrollere göre belirgin olarak azaldığı görülmüştür (Tablo 1).

**Tablo 1.** Demografik veriler, OB hacimleri ve OS derinliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Değişken	Parkinson (n =39)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	69,07±10,48	69,57±10,12	0,830
Cinsiyet K/E	10/29	9/31	p<0,05
Sağ OB (mm <sup>3</sup> )	30,12±6,49	39,13±6,55	p<0,001
Sol OB (mm <sup>3</sup> )	32,57±8,08	38,17±4,96	p<0,001
Sağ OS (mm)	6,91±0,9	7,39±0,65	0,009
Sol OS (mm)	6,82±0,7	7,38±0,58	p<0,001

OB: Olfaktör bulbus, OS: Olfaktör sulkus

## TARTIŞMA

İdiyopatik Parkinson hastalığı olan hastalarda, nöral yapılarda dejenerasyon ve koku duyusu bozuklukları karakteristik olarak ortaya çıkmaktadır. Literatürde, İPH hastalarında, OB hacimlerini ve OS derinlik ölçümlerini değerlendiren çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir (9-11). Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmamızda, OB hacimleri ve OS derinlikleri, MRG görüntüleri ile incelenmiş ve İPH hastalarında sağlıklı kontrollere göre OB hacimleri ve OS derinliklerinde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. OB ile ilgili yapılmış deneysel düzeydeki histolojik çalışmalar bu anatomik oluşumlarda sinaptogenezisin ve nöroplastisitenin yaşam boyu devam ettiğini göstermiştir (12,13). Bu durum, santral sinir sisteminin nörodejenerasyonun ön planda olduğu bir hastalık olan İPH'de, OB nöronlarındaki bu dinamik süreçlerin patolojik olarak etkileneceği, böylelikle OB hacimlerinde ve OS derinlik ölçümlerinde süreçle azalma olacağı lehinde değerlendirilebilir.

İPH hastalarında karakteristik olarak saptanan koku algılaması ve ayırt edilmesindeki bozukluklar, periferik

olfaktor inputların azalmasıyla ilişkilendirilse bile bu durum net olarak gösterilmemiştir (9). Buna karşın olfaktör fizyolojinin bir bütün olarak fonksiyonellik göstermesi nedeniyle periferik inputlarda olası bir azalmanın neden olacağı koku duyusu disfonksiyonu, kaçınılmaz olarak OB hacimleri ve OS derinlik ölçümleri üzerine etkili olacaktır (6,7).

Önceki çalışmalar, İPH hastalarında santral sinir sisteminde reaktif mikrogialar ve aktifleşmiş kompleman bileşiklerini immunohistokimyasal yöntemlerle göstermiş ve buna bağlı olarak santral sinir sisteminde artmış inflamasyondan söz etmişlerdir. Bununla beraber, olfaktör bulbektomi yapılmış hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalar; OB'nin santral sinir sisteminde inflamasyon ilişkili sitokin düzeylerini dengelemede önemli rolü olduğunu göstermiştir (14). Bu durum, İPH hastalarında ortaya çıkacak olası artmış santral sinir sistemi inflamasyonun, OB fizyolojisini bozarak; OS derinliğini azaltacak ve OB hacimlerini küçültecek bir mekanizma olabileceğini gösterebilir.

Literatürde, İPH olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin OB hacimlerini ve OS derinliklerini karşılaştıran

çalışmalarda ölçümlerin farklılık gösterdiği görülmektedir. Altınayar ve arkadaşlarının yaş ortalaması 61.39±10.54 yıl olan 41 İPH hastası ve yaş ortalaması 60.47±8.49 yıl olan 19 sağlıklı kontrol ile 1.5-Tesla MRG görüntüleme ile yaptıkları çalışmada, İPH grubunda ortalama sağ OB hacmi 40.06±13.45 mm<sup>3</sup>, kontrollerde 44.05±19.23 mm<sup>3</sup> bulunmuş, ortalama sol OB hacmi ise İPH hastalarında 38.89±13.71 mm<sup>3</sup>, sağlıklı kontrollerde ise 41.84±14.76 mm<sup>3</sup> olarak raporlanmıştır (15). Öte yandan, Tanık ve arkadaşlarının yaş ortalaması 68.08±7.88 yıl olan 25 İPH hastası ve yaş ortalaması 65.42±8.88 yıl olan 40 sağlıklı kontrolle, 1.5-Tesla MRG görüntüleme ile yaptıkları çalışmada, ortalama sağ OS derinliğini İPH grubunda 8.95±0.12 mm, kontrollerde 9.24±0.22 mm, ortalama sol OS derinliğini ise İPH grubunda 9.02±0.15 mm ve sağlıklı kontrollerde 9.30±0.21 mm olarak raporlamışlardır (16). Bizim çalışmamızda, ortalama sağ OS derinliği İPH hastalarında 6.91±0.9 mm, kontrollerde 7.39±0.65 mm, ortalama sol OS derinliğini ise İPH hastalarında 6.82±0.7 mm, sağlıklı kontrollerde 7.38±0.58 mm olarak ölçülmüş ve benzer şekilde İPH hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Çalışmalardaki ölçümlerde ortaya çıkan farklılıklar, cihaz özelliklerinden ve ölçümü yapan profesyonelden, yaştan ya da hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi farklı farklı demografik parametrelerinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte, benzer olarak İPH hastalarında OB hacimlerinin ve OS derinliklerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı görülmektedir.

İPH hastalarında eşlik eden depresyonun yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (17). Bununla beraber depresyonu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre OB hacimlerinin azaldığı da bilinmektedir (18). Bu durum, depresyon eşlik eden İPH hastalarının, sağlıklı bireylere göre, OB hacimlerinde azalma riskinin daha yüksek olabileceği sonucunu ortaya çıkaracaktır.

Çalışmalar, dopaminin olfaktör yolağın iletimini engelleyici rolü olduğunu ve İPH hastalarında, OB

içerisinde dopaminerjik nöron sayısının sağlıklı bireyler göre yaklaşık iki kat arttığını göstermiştir (19). Olfaktör bulbuslardaki artmış dopaminerjik nöron sayısının olfaktör fiziyojyiy bozarak, İPH hastalarında OB hacimlerindeki azalmanın etkenlerinden biri olabileceği değerlendirilebilir.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken bazı kısıtlayıcılardan söz etmek gerekmektedir. Bunlardan ilki; vaka sayısı her ne kadar az olsa da benzer çalışmalarla kıyaslandığında yeterli olarak değerlendirilebileceğidir. İkinci olarak, retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamızda, koku duyusu fonksiyonunun subjektif olarak değerlendirildiği testler (Sniffin sticks, UPSIT) yapılamamıştır. Üçüncü olarak İPH 'da beyinde gelişmesi beklenen global atrofının de OB hacim ve OS derinlik ölçümlerindeki azalmanın bir bileşeni olabilir ve son olarak hastalık süresi, şiddeti ve kullanılan ilaçlar gibi bazı klinik parametreler incelenememiştir.

Çalışmamız sonucunda İPH hastalarında sağlıklı bireylere göre OB hacimlerinde ve OS derinlik ölçümlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. İPH hastalarında koku testlerinin de yapıldığı, hastalığın klinik özellikleri ile OB hacmi arasındaki ilişkinin değerlendirileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*, 2009;373(9680):2055-66.
2. Mueller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci*. 2002;9(5):521-4.
3. Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;49(5):1424-31.
4. Hawkes CH, Shephard BC. Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. *Ann NY Acad Sci*.1998;855:608-15.

5. Martinez-Marcos A. On the organization of olfactory and vomero nasal cortices. *Prog Neurobiol.* 2009;87(1):21-30.
6. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage.* 2008;42(2):498-502.
7. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1911-4.
8. Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract. *Eur J Radiol.* 2010;74(2):288-98.
9. Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H et al. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease-a pilot study. *J Neural Transm.* 2005;112(10):1363-70.
10. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(5):436-46.
11. Wang J, You h, Liu JF, Ni DF, Zhang ZX, Guan J. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(4):677-81.
12. Altmann J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol.* 1969;137(4):433-57.
13. Graziadei PPC, Graziadei GM. Neurogenesis and neuronregeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *J Neurocytol.* 1980;9(2):145-62.
14. Rui K, Zhang Z, Tian J, Lin X, Wang X, Ma J et al. Olfactory ecto-mesenchymal stemcells possess immunoregulatory function and suppress autoimmune arthritis. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(3):401-8.
15. Altınayar S, Oner S, Can S, Kızılay A, Kamisli S, Sarac K. Olfactory dysfunction and its relation olfactor bulbus volume in Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(23):3659-64.
16. Tanik N, Serin HI, Celikbilek A, Inan LE, Gundogdu, F. Associations of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus with basal ganglia and hippocampus in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters.* 2016;620:111-4.
17. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997;54(5):625-30.
18. Negoias S, Hummel T, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Croy I. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(2):367-72.
19. Huisman E, Uylings H, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19(6):687-92.

## CORRELATION OF HISTOPATHOLOGIC RESPONSE AND PROGNOSTIC MARKERS WITH THE SURVIVAL IN LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

*Neoadjuvan Kemoterapi ile Tedavi Edilen Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Sağkalımında Histopatolojik Yanıt ve Prognostik Belirteçlerin Korelasyonu*

Samed RAHATLI<sup>1</sup>, Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ<sup>2</sup>, Selim YALÇIN<sup>3</sup>, Merih TEPEOĞLU<sup>4</sup>,  
Dalokay KILIÇ<sup>5</sup>, Özden ALTUNDAĞ<sup>6</sup>

<sup>1,6</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, Patoloji Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

### ABSTRACT

### ÖZ

**Objective:** We aimed to determine the response and prognosis to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received neoadjuvant therapy and to determine the relationship with prognosis and treatment response of the expression of excision repair cross-complementation group 1 protein (ERCC1) and Ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) protein.

**Material and Methods:** Twenty-seven patients with stage III NSCLC who received neoadjuvant chemotherapy and had been operated between 2003 and 2013 were included in this study. Lung tissue biopsies were evaluated by immunohistochemical methods for ERCC1 protein expression in patients who received cisplatin and RRM1 protein expression who received gemcitabine.

**Results:** Median age was 59 (45-75). Nineteen patients (70.4%) were at stage IIIA and eight patients (29.6 %) were at stage IIIB. All patients received neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy. Fifteen patients (55.6%) relapsed during follow-up. The median follow-up time was 36 months. The median disease-free survival (DFS) was 26.6 months, overall survival (OS) was 48 months. From the perspective of stage IIIA and IIIB DFS (p=0.379) and OS (p=0.69) did not differ significantly. Sixteen patients' (59.3%) viable tumor ratio was ≤10%, 11 patients' (40%) viable tumor ratio was >10%. When considered from this point of view DFS (p=0.16) and OS (p=0.097) showed no difference. More patients survived in the low ERCC1 expression group. Patients with low ERCC1 expression and patients with high ERCC1 expression showed no difference in terms of survival.

**Conclusion:** Patients with high RRM1 expression showing resistance to gemcitabine and with low RRM1 expression had similar survival rates. In patients with stage III NSCLC who received neoadjuvant chemotherapy, OS and DFS durations longer than literature were found.

**Keywords:** ERCC1, RRM1, Lung Cancer, Stage III, Neoadjuvant Chemotherapy

**Amaç:** Neoadjuvan kemoterapi almış olan evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda neoadjuvan tedavi yanıtının belirlenmesi ile, prognoza katkısı ile eksizyon onarım çapraz-tamamlayıcı grup 1 (ERCC1) ve Ribonükleotid Redüktaz alt ünitesi M1 (RRM1) ekspresyonunun tedavi yanıtı ve prognozla ilişkisinin belirlenmesini hedeflendi.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 2003-2013 yılları arasında Evre III KHDAK tanısıyla neoadjuvan kemoterapi alıp 27 hasta dahil edildi. Neoadjuvan cisplatin alan hastaların akciğer biyopsi dokularında ERCC1 ve gemcitabin alan hastaların biyopsi materyallerinde RRM1 protein ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi.

**Bulgular:** Medyan yaş 59 (45-75)'du. Hastaların 19 (%70.4)'u evre IIIA, 8 (%29.6)'i evre IIIB idi. Hastaların hepsi cisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi aldı. Hastaların 15 (%55.6)'inin takiplerinde nüks tespit edildi. Ortanca takip süresi 36 aydı. Tüm olgulara ilişkin ortalama hastalıksız sağ kalım (HSK) 26.6 aydı. Genel sağkalım (GSK) ise 48 ay olarak bulundu. Evre IIIA ve IIIB açısından bakıldığında HSK (p=0.379) ve GSK (p=0.69) açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların 16 (%59.3)'sında neoadjuvan KT sonrası cerrahi patoloji materyallerinde viabl tümör oranı %10 ve altında, 11 (%40) hastada ise viabl tümör oranı %10'nun üstünde bulundu. Bu açıdan da değerlendirildiğinde HSK (p=0.16) ve GSK (p=0.097) farkı saptanmadı. Düşük ERCC1 ekspresyonu olan hastalarla yüksek ERCC1 ekspresyonu olan hastalar arasında sağkalım farkı saptanmadı. Gemcitabin direncini gösteren RRM1 yüksek ekspresyonu olan hastalar da düşük ekspresyon olan hastalar ile benzer sağ kalım oranlarına sahipti.

**Sonuç:** Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan evre III KHDAK'li hastalarda HSK ve GSK süreleri genel verilere göre daha uzun bulundu. Cisplatin ve gemcitabin tedavisi açısından prediktif markerlar olan ERCC1 ve RRM1 ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** ERCC1, RRM1, akciğer Kanseri, Evre III, Neoadjuvan Kemoterapi



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Başkent Üniversitesi Tıp Fak. Mareşal Fevzi Çakmak

Phone / Telefon: +9005321654350

Received / Geliş Tarihi: 09.10.2018

**ORCID NO:**

<sup>1</sup>0000-0003-3163-7429, <sup>2</sup>0000-0001-5588-0306

<sup>5</sup>0000-0001-7813-5317, <sup>6</sup>0000-0003-0197-6622

**Dr. Samed RAHATLI**

Başkent Üniversitesi Tıp Fak. Mareşal Fevzi Çakmak Cad. 53. Sok. No:48 Bahçelievler, ANKARA, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: samedrahatli@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 25.02.2019

<sup>3</sup>000-0003-1970-2849, <sup>4</sup>0000-0002-9894-8005

## INTRODUCTION

Currently, lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths in men and women. As opposed to breast, colon and prostate cancer, about 85 % of patients diagnosed with lung cancer died of this disease (1). Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes 80-85% of all lung cancers (2). Approximately 35% of patients with NSCLC are diagnosed at locally advanced (stage III) (3). Stage III involves heterogeneous group of patients. Therefore, it is the group of patients with most controversy for treatment (4). Primary treatment for localized disease of NSCLC is surgery (5). However, randomized controlled trials showed that treatment with surgery alone has limited contribution on survival in stage III patients (6). In the last 20 years, numerous studies have been made for the different treatment strategies (7-9). It is difficult to make appropriate clinical treatment plan for these patients.

There are studies showing the efficacy of neoadjuvant therapy with platinum-based combination in patients with stage III NSCLC (10,11). However, a standard chemotherapy protocol could not be determined. In recent studies, "excision repair cross-complementation group 1 protein" (ERCC1) stands out as an effective predictive and prognostic marker. ERCC1 is a key enzyme to eliminate platinum-DNA adducts in nucleotide excision repair pathway. Therefore, platinum resistance occurs in tumors that express ERCC1. ERCC1-negative tumors have been shown to have longer survival than those with ERCC1-positive (12).

Ribonucleotide reductase (RR) plays a catalytic role in the formation of the deoxyribonucleotide diphosphate which is a raw material for RNA synthesis and repair. M1 subunit of RR is nucleotide binding region and determines the specificity of enzyme activity. It is also a cellular target for gemcitabine. In studies, RRM1 has been shown to cause gemcitabine resistance (13).

In this study, the determination of response and contribution for prognosis of neoadjuvant therapy in patients with stage III NSCLC who received neoadjuvant chemotherapy was aimed. We also aimed to determine the relationship between treatment response and prognosis in terms of RRM1 and ERCC1 expression.

## MATERIALS AND METHODS

Twenty-seven patients with stage III NSCLC were enrolled in this study. Patients who took neoadjuvant chemotherapy at Başkent University Faculty of Medicine (BUFM) Department of Medical Oncology and were operated at Başkent University Faculty of Medicine Department of Thoracic Surgery between the years 2003 and 2013 were included. Patient files were analyzed retrospectively. Sex, age at diagnosis, smoking status, treatment modalities, operation dates, recurrence dates, death dates were recorded. Time between the initial diagnosis and appearance of local or distant metastasis was considered as disease free survival (DFS). Time elapsed from initial diagnosis to death was considered as overall survival (OS). After neoadjuvant chemotherapy, patients with viable tumor negative in postoperative pathology material and undetectable metastatic lymph node were evaluated as pathological complete response. Others were considered as partial response.

Neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy was administered by Department of Medical Oncology to patients with stage III NSCLC whose performance status were evaluated as appropriate.

Biopsy of lung tissues taken from patients, who received neoadjuvant platinum and gemcitabine were assessed by immunohistochemical method for ERCC1 and RRM1 protein expression, respectively. Pathology slides were prepared from sections of paraffin blocks (4mm). Tissue sections were marked with specific antibodies for ERCC1 and RRM1. Counterstain was



performed with hematoxylin. Human tonsil tissue samples were used as positive control for nuclear staining positive control of ERCC1. Human placental tissue samples were used as positive control for cytoplasmic staining positive control of RRM1. Staining rate was scored as follows: Score 0: none to low expression; score 1: 1-10% expression; Score 2: 11-50% of expression, score 3: >50% expression. In the statistical evaluation, score 0 and 1 were taken as the lowest expression but score 2 and 3 were taken as high expression.

Descriptive statistics were performed for demographic and clinical characteristics of the patients. Chi-square test was used to compare rates between groups. Kaplan-Meier analysis was performed to investigate the effect of predefined factors on the survival. Survivals of different groups were compared using the log-rank test. Cox regression analysis was used to make the multivariate analysis of factors associated with disease free survival or overall survival. Statistical analysis was performed with SPSS software version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL), and the statistical significance value p was determined as being lower than 0.05. Our study is retrospective study for which we have received the approval of local ethics committee (Date: 09/04/2013, number: 2012-KA-13/73) prior to commencing.

## RESULTS

Between the ages of 43 and 76, 1 (3.7%) female and 26 (96.3%) male patients were included in the study. The median age was 59 (45-75), respectively. Fifteen (55.6%) patients had squamous cell carcinoma, 10 (37%) had adenocarcinoma, 1 (3.7%) had adenosquamous and 1 (3.7%) had non-typeable NSCLC. Number of smokers was 26 (96%) and the average duration of smoking was 42 packs / year. Fourteen patients (51.9%) had undergone lobectomy and 13 patients (48.1%) had undergone

pneumonectomy. According to the TNM staging system, 19 (70.4%) were stage IIIA and 8 (29.6%) were stage IIIB. The demographic characteristics of the patients are summarized in Table 1.

**Table 1.** Demographic features of patients

Variables	n (%)	
Age: 59 (45-75)		
Gender		
Female	1 (3,7)	
Male	27 (96,3)	
Smoking (package/year)		42
Pathology		
Squamous cell carcinoma	15 (55,6)	
Adenocarcinoma	10 (37)	
Adenosquamous carcinoma	1 (3,7)	
Not otherwise specified NSCLC	1 (3,7)	
Neoadjuvant Chemotherapy		
Cisplatin+Gemcitabine	12 (44,4)	
Cisplatin+Vinorelbine	8 (29,6)	
Cisplatin+Docetaxel	6 (22,2)	
Carboplatin+Gemcitabine	1 (3,7)	
Surgery		
Lobectomy	14 (53,8)	
Pneumonectomy	13 (42,3)	
Stage		
Stage IIIA	19 (70,4)	
Stage IIIB	8 (29,6)	

All patients received neoadjuvant platinum-based chemotherapy. During follow-up 15 patients (55.6%) developed recurrence. Median follow-up was 36 months. Fourteen patients died during follow-up.

With neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response was achieved in 4 patients (14.8%). After neoadjuvant chemotherapy, at surgical pathologic examination of the material rate of viable tumor was

≤10% in 16 (59.3%) patients of and >10% in 11 (40%) patients.

Looking for ERCC1 protein expression was the intention in lung tissue biopsy samples of patients who underwent neoadjuvant platinum-based chemotherapy. Lung biopsy paraffin blocks of 24 patients were obtained while 3 patients' paraffin blocks could not be retrieved. Tumor tissue sections were not found in 2 patients' paraffin blocks, thus pathologic examination failed. Likewise, of the 12 patients that underwent neoadjuvant gemcitabine, 9 patients' paraffin blocks could be provided. Immunohistochemical evaluation of the patients is given in Table 2. ERCC1 expression ratios are shown in the images 2A and 2B, RRRM1 expression ratios are shown in the images 1A and 1B.

The median overall survival for all of the patients was 26.6 months (Figure 1). The median overall survival was 48 months (Figure 2). In Stage IIIA and IIIB patients, PFS (p=0.379) and OS (p=0.69) were not significantly different. When considered in terms of percentage of viable tumor in patients, for those who had viable tumor ≤10%, median DFS and OS was 36 months and 62 months, respectively. In patients who had viable tumor >10%, median DFS was 15.5 months and OS was 27 months, but the results were not statistically significant (p=0.16 for DFS, p=0.097 for OS).

**Table 2.** Immunohistochemical evaluation of the patients

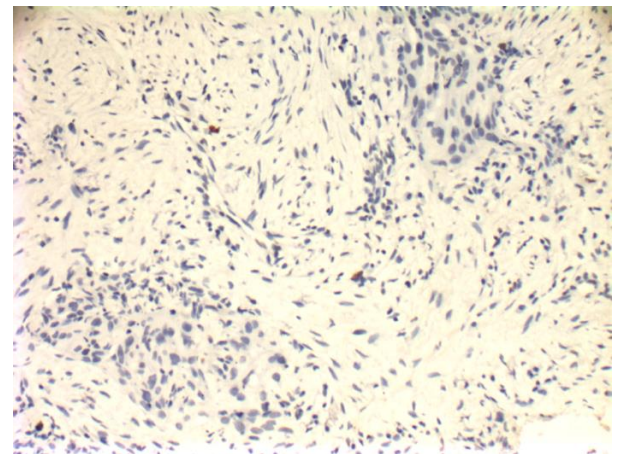
	Low expression	High expression
ERCC1	11 patients	10 patients
RRM1	4 patients	5 patients

Although the number of patients who survived was more in the group with low ERCC1 expression, no significant survival difference was found between low and high ERCC1 expression patients (p=0.99 for PFS and p=0.18 for OS). Survival rates were similar in

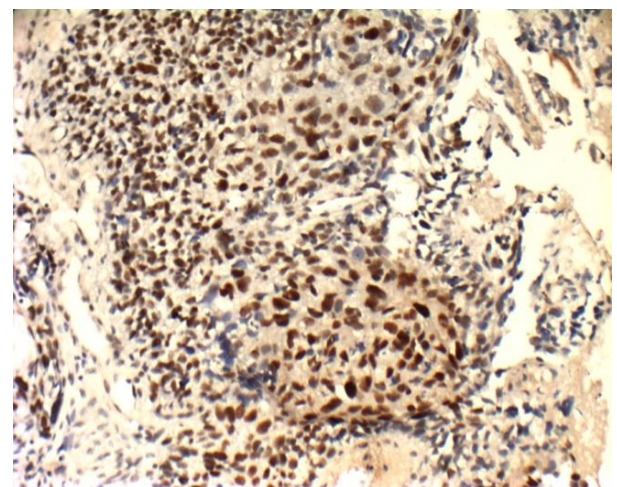
patients with high RRM1 expression and low RRM1 expression (p=0.18 for DFS, p=0.9 for OS).

More than half of patients with a good response for neoadjuvant chemotherapy had high ERCC1 expression. But there was no significant correlation between best histopathological response to neoadjuvant therapy and ERCC1 expression (p=0.5). There was also no correlation between levels of RRM1 and response to the neoadjuvant treatment.

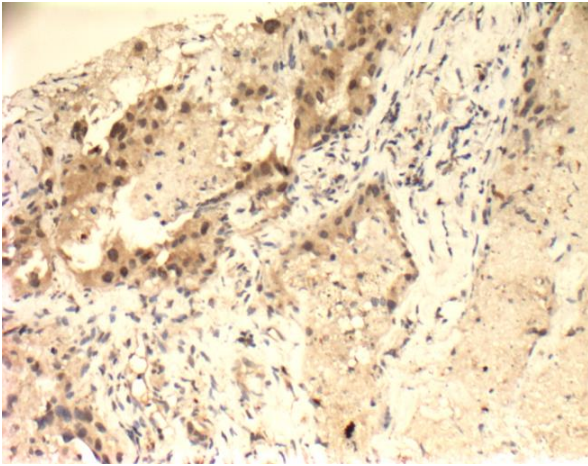
After neoadjuvant therapy, viable tumor rate was ≤10% in 52.6% of patients with stage IIIA and 75% of patients with stage IIIB, but the difference was not statistically significant (p=0.28).



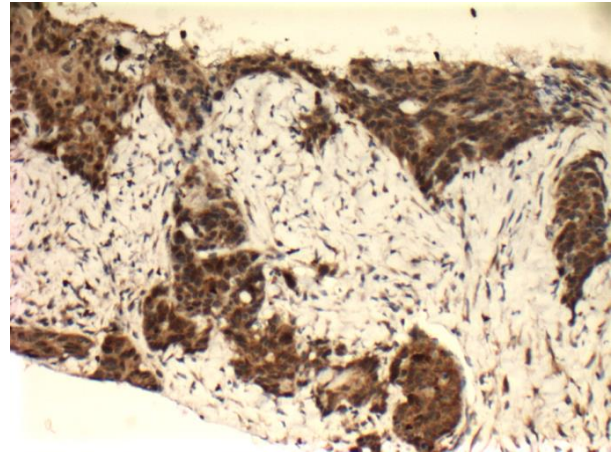
**Image 1A:** RRM-1, high expression (ERCC, x200), tumor specimen



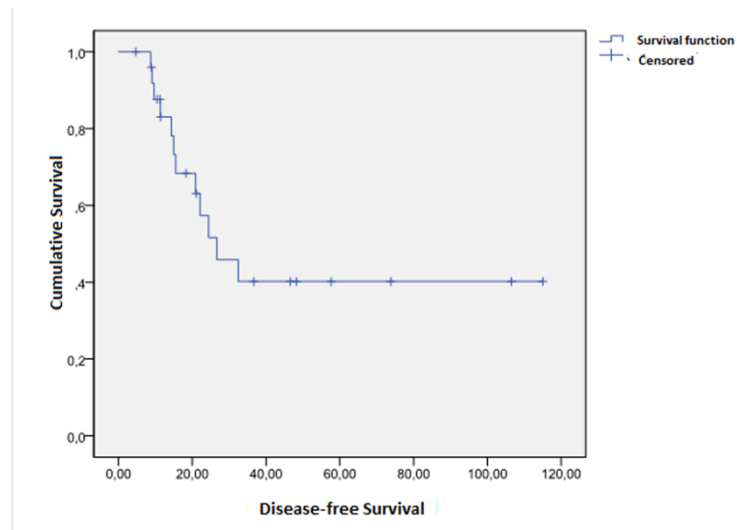
**Image 1B:** RRM-1, low expression (ERCC, x200), tumor specimen



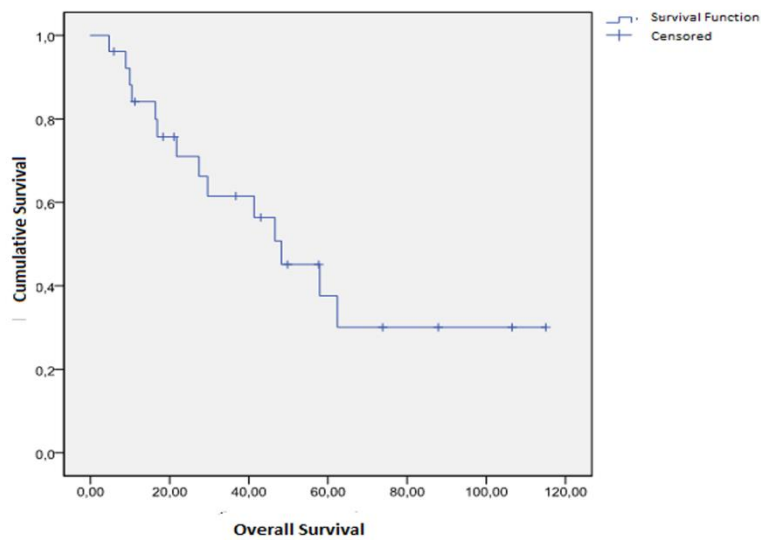
**Image 2A:** ERCC-1, high expression (RRM-1, x200), tumor specimen



**Image 2B:** ERCC-1, high expression (RRM-1, x200), tumor specimen



**Figure 1:** Disease-free survival curve for all patients



**Figure 2:** Overall survival curve on all cases

## DISCUSSION

Stage III NSCLC comprises the heterogeneous patient population with locally advanced disease. Survival is poor because of the early local and distant recurrence rates. Different treatment modalities to improve survival are still discussed. Neoadjuvant chemotherapy is one of these modalities. In a meta-analysis published by Burdett et al., compared with surgery alone preoperative chemotherapy has been shown to provide 6% survival advantage at 5 years (14). However, it was indicated that this meta-analysis was not powerful enough to change standard treatment due to coverage small scale studies. In a randomized, multicenter MRC LU22 study by Gilligan et al., there was no survival benefit of neoadjuvant chemotherapy (HR:1.22,  $p=0.86$ ) (15). But later, the published studies and meta-analysis showed that survival was better in patients who underwent surgery after neoadjuvant chemotherapy than surgery alone. Survival advantage is especially pronounced in patients with Stage III. In the meta-analysis published by Song et al., subgroup analysis performed for stage III patients and survival was significantly higher in the neoadjuvant chemotherapy arm (HR:0.84,  $p=0.005$ ) (16). Horita et al. concluded that preoperative chemotherapy was especially effective in patients with stage III (HR:0.77,  $p<0.001$ ) (17). A recently published meta-analysis in the Lancet has also concluded that neoadjuvant chemotherapy is effective (18). According to our study, disease-free survival was 26.6 months and overall survival was 48 months for the patients undergoing surgery after neoadjuvant chemotherapy. In another neoadjuvant chemotherapy study including stage III patients, average event-free survival was 27.5 months, and median overall survival was 66.7 months (19). In the study by DePierre et al., involving patients undergoing surgery after neoadjuvant chemotherapy, event free survival was 26.7 months and overall survival was 37 months (20).

Pataer et al. compared the survival of patients who had  $\leq 10\%$  viable tumor and who had  $>10\%$  viable tumor after neoadjuvant chemotherapy. In patients who had less than  $\leq 10\%$  viable tumor, disease-free and overall survival were significantly longer (5-year OS 85% to 40%,  $p<0.0001$ , 5-year DFS 78%, 35%,  $p<0.0001$ ) (5). In our study, PFS and OS were longer in patients with viable tumor  $\leq 10\%$  than in patients with  $>10\%$  viable tumor (median DFS of 36 months to 15.5 months,  $p=0.16$ , median OS of 62 months to 27 months  $p=.097$ ). In NSCLC cornerstone treatment is adjuvant or neoadjuvant platinum-based chemotherapy. Despite 33-64% response rates after neoadjuvant therapy, absolute increase in overall survival with adjuvant therapy is 5-15% (21,22). Predictive markers can determine the appropriate treatment increasing response rates for the patient while reducing unnecessary drug usage (23). In recent years, one of the most commonly used predictive markers is ERCC1 which is associated with platinum resistance and the other predictive marker is RRM1 which predicts the response to gemcitabine treatment. In our study, ERCC1 and RRM1 were studied by immunohistochemistry in the lung biopsy specimens of patients. In previous studies it has been shown that high ERCC1 expression leads to platinum resistance (24). Olaussen et al. have concluded that patients with completely resected non-small-cell lung cancer and ERCC1-negative tumors appear to benefit from adjuvant cisplatin-based chemotherapy, whereas patients with ERCC1-positive tumors do not (HR=0.65,  $p=0.0002$ ) (25). In a phase III prospective randomized trial, patients in the control arm received docetaxel plus cisplatin. In the genotypic arm, patients with low ERCC1 levels received docetaxel plus cisplatin, and those with high levels received docetaxel plus gemcitabine. The primary end point was the overall objective response rate. Genotype study group had significantly higher response rates than the control group ( $p=0.02$ ). This study was the first prospective

randomized clinical trial testing the concept of customized chemotherapy in NSCLC (26). But in our study, there was no significant relationship between the ERCC1 expression and pathological response. We thought that this may be associated with our small number of patients and with absence of unresponsive patient population. However, results of several studies in the literature were similar to ours. Li and colleagues have investigated the relationship between the expression of several genes and response to neoadjuvant therapy in patients with locally advanced NSCLC. But they have not determined the correlation between ERCC1 expression and histopathologic response (27). In studies conducted by Cappi et al. and Lord et al., ERCC1 expression does not correlate with histopathologic response (28,29).

High RRM1 expression is known to be directly related to the gemcitabine resistance (30). A recently published meta-analysis showed that gemcitabine treatment response is significantly higher in patients with low expression of RRM1 (response rate of 22.2% to 44.9%,  $p < 0.00001$ ) (31). However, in our results correlation of RRM1 expression with treatment response was not significant. Also, there was no relationship between RRM1 expression and treatment response in the study by Lee et al. ( $p = 0.149$ ) (32). Similar results were also demonstrated in studies conducted by Rosell et al. (33).

In our study, in stage III NSCLC patients who underwent neoadjuvant chemotherapy, disease-free survival and overall survival were significantly longer compared to the literature. Limitation of the randomized controlled studies comparing adjuvant chemotherapy with neoadjuvant chemotherapy, as well as the lack of phase III studies comparing neoadjuvant chemoradiotherapy with neoadjuvant chemotherapy complicates the formation of standards in definitive treatment of Stage III NSCLC. However, results of recently published meta-analysis and the results of our study albeit small-scale suggests that especially in

stage IIIA and in appropriate stage IIIB NSCLC patient's neoadjuvant chemotherapy can be applied as a standard approach.

We did not find a relationship between ERCC1 and RRM1 expression which are predictive markers for cisplatin and gemcitabine with treatment response and survival. Confusing results of published studies shows that randomized prospective studies are needed for routine use of ERCC1 and RRM1 as a predictive marker.

All authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
2. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. ERCC1 expression as a prognostic and predictive factor in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(6):6933-42.
3. Gadgeel SM, Ramalingam SS, Kalemkerian GP. Treatment of lung cancer. *Radiol Clin North Am* Sep. 2012;50(5):961-74.
4. Fakhrejehani F, Sadraei NH, Mekhail T. The Role of consolidation treatment in locally advanced unresectable NSCLC. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(4):424-32.
5. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES et al. University of Texas M. D. Anderson Lung Cancer Collaborative Research Group. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7(5):825-32.
6. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: An 11-year

- experience with 975 patients. *Cancer*. 2009;115(22):5218-27.
7. Park BB, Park JO, Kim H, Ahn YC, Choi YS, Kim K et al. Is trimodality approach better than bimodality in stage IIIA, N2 positive non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2006;53(3):323-30.
  8. Saynak M, Higginson DS, Morris DE, Marks LB. Current status of postoperative radiation for non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(3):192-200.
  9. Anderson CS, Curran WJ. Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(3):186-91.
  10. Carretta A, Ciriaco P, Melloni G, Sayed I, Bandiera A, Ferla L et al. Results of surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *World J Surg*. 2008;32(12):2636-42.
  11. Lv C, Ma Y, Wu N, Shi Yan, Qingfeng Zheng, Yu Sun et al. A retrospective study: platinum-based induction chemotherapy combined with gemcitabine or paclitaxel for stage IIB-IIIa central non-small-cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2013;11(76):1-11.
  12. Besse B, Olaussen KA, Soria JC. ERCC1 and RRM1: ready for prime time? *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1050-60.
  13. Bepler G, Williams C, Schell MJ, Chen W, Zheng Z, Simon G et al. Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2404-12.
  14. Burdett S, Stewart LA, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1(7):611-21.
  15. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Dalesio O, Goldstraw P, Hatton M et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRCLU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369(9577):1929-37.
  16. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*. 2010;5(4):510-6.
  17. Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T et al. Preoperative chemotherapy is effective for stage III resectable non-small cell lung cancer: metaanalysis of 16 trials. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(5):488-94.
  18. Burdett S, Ryzewska LH, Tierney JF, Auperin A, Le Pechoux C, Le Chevalier T et al. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
  19. Liao WY, Chen JH, Wu M, Shih JY, Chen KY, Ho CC et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel-cisplatin in patients with stage III N2 non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(4):418-24.
  20. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B et al. French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):247-53.
  21. Scagliotti G. Preliminary results of Ch.E.S.T.: A phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in clinical early

- stages non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; abst23, no.16\_suppl. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.lba7023. PubMed PMID: 27943944. (Epub 2011 Nov 28).
22. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
23. Bepler G, Sommers KE, Cantor A, Li X, Sharma A, Williams C et al. Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(10):1112-8.
24. Britten RA, Liu D, Tessier A, Hutchison MJ, Murray D. ERCC1 expression as a molecular marker of cisplatin resistance in human cervical tumor cells. *Int J Cancer*. 2000;89(5):453-7.
25. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355(10):983-91.
26. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2747-54.
27. Li J, Li ZN, Yu LC, Bao QL, Wu JR, Shi SB et al. Association of expression of MRP1, BCRP, LRP and ERCC1 with outcome of patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received neoadjuvant chemotherapy. *Lung Cancer*. 2010;69(1):116-22.
28. Cappi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1818-25.
29. Lord RVN, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2286-91.
30. Simon GR, Begum M, Bepler G. Setting the stage for tailored chemotherapy in the management of non-small cell lung cancer. *Future Oncol*. 2008;4(1):51-9.
31. Gong W, Zhang X, Wu J, Chen L, Li L, Sun J et al. RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine-containing chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2012;75(3):374-80.
32. Lee JJ, Maeng CH, Baek SK, Kim GY, Yoo JH, Choi CW et al. The immunohistochemical overexpression of ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) protein is a predictor of shorter survival to gemcitabine-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2010;70(2):205-10.
33. Rosell R, Felip E, Taron M, Majo J, Mendez P, Sanchez-Ronco M et al. Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB-III A-III B non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res*. 2004;10(12):4215-9.

## OTOİMMÜN HEPATİT TANILI HASTALARDA SERUM E VİTAMİNİ SEVİYELERİ HİSTOLOJİK AKTİVİTE ŞİDDETİ İLİŞKİLİ MİDİR?

*Are Serum Vitamin E Levels Associated with Severe Histological Features in Patients with Autoimmune Hepatitis?*

Eylem KARATAY<sup>1</sup>, Kebire KARAKUŞ<sup>2</sup>, Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ<sup>3</sup>, Rahime ÖZGÜR<sup>4</sup>

<sup>1,3</sup>GOP Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

<sup>2,4</sup>GOP Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Otoimmün hepatit karaciğerde histopatolojik olarak periportal hepatitle giden serumda hipergammaglobulinemi ve otoantikör pozitifliğinin eşlik ettiği karaciğer inflamasyonudur. Anti-oksidan ve anti-fibrotik özelliklere sahip olan vitamin E'nin inflamasyonu ve karaciğer fibrozisi baskılamada etkili olduğunu bidiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, otoimmün karaciğer hastalığı tespit edilmiş ve fibrozis oluşumu karaciğer biyopsi örnekleri ile belirlenmiş olgularda vitamin E düzeyini tespit etmek ve vitamin E düzeyleri ile fibrozis arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Yaşları 19-75 arasında olan 63 vaka kontrollü prospektif metot ile incelendi. Karaciğer fibrozis dereceleri histopatoloji ile belirlenmiş olan 33 otoimmün hepatit hastası ve karaciğer hastalığı olmayan karaciğer biyopsisi yapılmamış 30 sağlıklı bireyin serumları toplandı ve bu serumlarda vitamin E düzeyleri ticari bir vitamin E ELISA kiti ile tespit edildi.

**Bulgular:** Bu çalışma, 27 kadın, 6 erkek toplam 33 otoimmün hepatit olgusu ve 21 kadın, 9 erkek toplam 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması 50.18±10.71, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 50.22±10.03 yıl olarak saptandı. Olguların vitamin E değerlerinin ortalaması 45.55±39.92 nmol/ml olarak saptanmıştır. Hasta grubunun vitamin E değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptanmıştır (p<0.05). Hasta grubunun fibrozis evresi ile vitamin E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

**Sonuç:** Otoimmün karaciğer hastalarının vitamin E değeri, kontrol grubu olgulara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandığı halde, vitamin E seviyesiyle fibrozis evreleri arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla bu çalışma; vitamin E'nin, otoimmün karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde potansiyel bir biyolojik belirteç olamayacağını ve tedavide yer alamayacağını ortaya koymuştur. Aynı zamanda vitamin E seviyesi ile bu hastalarda meydana gelen fibrozis evreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin E, otoimmün hepatit, fibrozis

### ABSTRACT

**Objective:** Autoimmune hepatitis is an inflammation of the liver characterized by the presence of peri-portal hepatitis, hypergammaglobulinemia, and the serum autoantibodies. Vitamin E has anti-oxidant and anti-fibrotic properties and may potentially be effective for suppressing inflammation and liver fibrosis. Our aim is to determine vitamin E levels in patients, whose autoimmune liver diseases have been detected clinically and progression of fibrosis have been detected with liver biopsy samples, as well as to investigate the relationship between the vitamin E levels and fibrosis.

**Material and Method:** Sixty-three subjects aged between 19-75 were observed by prospective method with control. Serum samples of thirty-three patients with autoimmune liver disease, whose liver fibrosis levels were assessed by histopathology, and of 30 healthy controls were collected and Vitamin E levels were detected using a commercial vitamin E ELISA kit.

**Results:** This study was carried out with a total of 33 autoimmune hepatitis cases (27 female, 6 male) and 30 healthy controls (21 female and 9 male). The mean age of the patient and control group were 50.18±10.71 and 50.22 ± 10.03 years respectively. Mean vitamin E level was found to be 45.55±39.92 nmol/ml. Vitamin E levels of the patient group were significantly low compared to the control group (p<0.05). No statistically significant relationship was found between the fibrosis phase of the patient group and the vitamin E levels (p>0.05).

**Conclusion:** While vitamin E level of patients with autoimmune liver disease was significantly lower compared to the control group, there was no significant correlation between vitamin E level and fibrosis phases. As a conclusion, this study showed that vitamin E levels can not be used as a potential biomarker for the prediction of autoimmune liver diseases and it can not be involved in the treatment.

**Keywords:** Vitamin E, autoimmune liver diseases, fibrosis



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Ziya Gökalp Mah. Karşıyaka Cad. Ağaoğlu My Europe A2 D122 Başakşehir, İSTANBUL, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** +905053117736

**Geliş Tarihi / Received:** 10.10.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-3738-3554, <sup>2</sup>0000-0002-1161-1857

**Dr. Eylem KARATAY**

A2 D122 Başakşehir, İSTANBUL, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** eylemakbay@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 22.02.2019

<sup>3</sup>0000-0003-2738-625X, <sup>4</sup>0000-0003-0031-1821



## GİRİŞ

Otoimmün hepatit karaciğerde histopatolojik olarak periportal hepatitle giden serumda hipergamaglobulinemi ve otoantikör pozitifliğinin eşlik ettiği karaciğer inflamasyonudur (1). Otoantikör tipine göre iki alt tipe ayrılır. Tip 1 antinükleer antikör veya düz kas antikör pozitifliği ile gider. Daha çok erişkin yaş grubunu etkiler. Tip 2 antiLKM 1 pozitifliği ile gider ve daha çok çocuk yaş grubunu etkiler Uygun şekilde tedavi edilmediğinde otoimmün hasar hızlı seyirli ve ilerleyici karaciğer hastalığına, fibrozis ve sonuçta siroza neden olmaktadır (2).

Vitamin E (tokoferol), yağda çözünebilen esansiyel bir besindir ve antioksidan özelliği sayesinde serbest radikallerin membranlarda ve plazma lipoproteinlerinde yayılımını engeller (3-6). Hayvan deneylerinde, vitamin E'nin oksidatif stress kaynaklı karaciğer bozukluklarını önlediği gösterilmiştir (7,8). Oksidatif stresten dolayı meydana gelebilecek karaciğer bozukluklarını önlemek için vitamin E'nin destekleyici bir tedavi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (9,10). Anti-oksidan ve anti-fibrotik özelliklere sahip olan vitamin E'nin inflamasyonu ve karaciğer fibrozisi baskılamada etkili olduğu ve dolayısıyla kanseri önleyici olduğu belirtilmiştir (11-14). Tüm bu çalışmaların yanında vitamin E'nin otoimmün hepatit üzerine olan etkisi ve fibrozis ile ilişkisi pek bilinmemektedir

Bu çalışmanın amacı; klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak otoimmün hepatit tanısı almış ve fibrozis oluşumu karaciğer biyopsi örnekleri ile belirlenmiş hastaların serumlarında vitamin E düzeyini tespit etmek ve vitamin E'nin seviyesiyle fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu alanda yapılacak bu ilk çalışma ile vitamin E'nin, otoimmün hepatit hastalığının değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarkır olup olmayacağı ve tedavide yer almayacağı belirlenebilecektir. Böylece daha sağlıklı teşhis konulabilecek ve daha etkili tedavi yöntemleri ortaya konulabilecektir. Çünkü en önemli besin antioksidanlardan biri olan vitamin E'nin bu belirtilen

etkilerinin bilinmesi, otoimmün hepatit hastalarının tedavisi için özel bir vitamin E diyetinin uygulanmasını ortaya koyabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

19-75 yaşları arasında 63 vaka kontrollü prospektif metot ile incelendi. Hastanemizden yerel etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 27.01.2016, karar no: 48). Karaciğer fibrozis dereceleri histopatoloji ile belirli 33 otoimmün hepatit hastası ve özgeçmişinde özellik olmayan ve biyopsi değerlendirmesi yapılmamış 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Hastaların klinik ve demografik karakteristik özellikleri tanı anında kayıt edildi. Otoimmün hepatit tanısı, uluslararası OİH çalışma grubunun önerdiği basitleştirilmiş kriterlere göre konuldu (15-17). Hastalar yine aynı çalışma grubunun önerdiği şekilde standart tedavi protokolü izlenerek yalnızca prednizon (30-60 mg/gün) veya prednizon ve azatiyopürin (50-100 mg/gün) ile kombine tedavi almaktaydı. Olguların karaciğer biyopsileri modifiye İshak skoruna göre değerlendirilerek fibrozis derecesi belirlendi ve iki grup oluşturuldu. Fibrozis derecesine göre Evre 0-I-II-III olanlar Grup I (Fibrozis yok, hafif veya orta), evre IV-V-VI olanlar Grup II (Ciddi fibrozis) olarak kabul edildi. Bu çalışmaya, ağır düzeyde kardiyopulmoner veya renal yetmezliği, HBV, HCV veya HIV enfeksiyonu, ağır alkol kullanımı, hemokromatozis, Wilson hastalığı veya  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği, immün yetmezlik sendromu, hepatik ya da ekstrahepatik herhangi bir malignite öyküsü, malabsorbsiyonu, vitamin E düzeyini etkileyebilecek vitamin ilaç alımı olan hastalar dahil edilmedi. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu olan, karaciğer hastalığı belirtisi olmayan ve kronik bir hastalığı olmayan, herhangi bir vitamin ilacı kullanmayan, sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

### *Vitamin E'nin Tespit Edilmesi*

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen serumlardaki vitamin E seviyeleri ticari bir vitamin E ELISA kiti (Shanghai YeHua Biological Technology Co., Ltd.,

Shangai, China) kullanılarak tespit edildi. Bu kit, çift-antikorlu sandviç ELISA metoduna dayanan bir kittir ve vitamin E ölçüm aralığı 0.5 nmol/ml ile 150 nmol/ml arasındadır.

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System, 2007, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında “Student’s t test”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında “Mann Whitney U test” kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında “Yates’ continuity correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare)” kullanıldı.

Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde “Spearman korelasyon analizi” kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.01$  ve  $p < 0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Bu çalışma, %81.8’i (n=27) kadın, %18.2’u (n=6) erkek toplam 33 otoimmün hepatit olgusu ve %70 (n=21) kadın, %30 (n=9) erkek toplam 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması  $50.18 \pm 10.71$ , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması  $50.22 \pm 10.03$  yıl olarak saptandı. Olguların vitamin E değerleri 11,24 ile 133,33 nmol/ml arasında değişmekte olup, ortalama  $45.55 \pm 39.92$  nmol/ml olarak saptanmıştır. Tablo 1’de ise hasta ve kontrol gruplarına göre elde edilmiş yaş, vitamin E seviyesi ve cinsiyet değerlendirmelerinin istatistiksel sonuçları verilmiştir.

**Tablo 1:** Gruplara (hasta ve kontrol) göre yaş, vitamin E ve cinsiyet değerlendirmesi

		Hasta (n=33)	Kontrol (n=30)	p
Yaş	Ort±Ss	50.18±10.71	50.22±10.03	<sup>a</sup> 0.148
Vitamin E	Ort±Ss	36.44±37.04	40.56±37.85	<sup>b</sup> 0.184
Cinsiyet	Kadın	27 (81.8)	21 (70)	<sup>c</sup> 0.246
	Erkek	6 (18.2)	9 (30)	
Vitamin E	<30	24 (72.7)	14 (46.6)	<sup>c</sup> 0.040*
	≥30	9 (27.3)	16 (53.4)	

<sup>a</sup>Student-t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Yates Continuity Correction Test \* $p < 0.05$

Hasta grubu olguların yaş ortalaması, kontrol grubu benzerdi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Vitamin E düzeyini 30 cut off noktasına göre bölüp değerlendirdiğimizde ise; hasta grubunda Vitamin E eksikliği oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Olguların fibrozis evrelerine göre dağılımları incelendiğinde negatif olan %15.2 olgu varken; fibrozis evresi I olan %21.2; II olan %6.1; III olan %24.2; IV olan %12.1; V olan %12.1 ve VI olan %9.1 olgu

görülmektedir. Fibrozisi iki grup (evre 0-I-II-III olanlar hafif fibrozis, evre IV-V-VI olanlar ağır fibrozis) şeklinde incelediğimizde ise olguların %66.7’si (n=22) hafif fibrozis; %33.3’ü (n=11) ise ağır fibrozis evresindedir. Fibrozis evresi 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama  $2.70 \pm 1.93$  olarak saptanmıştır.

Hasta grubu olgularda yapılan incelemede; fibrozis evresi hafif olanların vitamin E düzeyleri medyan değeri 17.98; ağır fibrozis olanların ise 15.82 olarak saptanmıştır. Vitamin E düzeyleri, ağır fibrozis

olgularında daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Hasta grubu olguların fibroz evresi ile vitamin E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 2:** Hasta grubu olgularda fibroz evreleri (hafif ve ağır) ile vitamin E arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	Fibrozis Evresi		p
	Hafif	Ağır	
Vitamin E			
Ort±SD	32,93±36,57	43,46±38,73	0,355

*Mann Whitney U test*

**Tablo 3:** Hasta grubu olgularda fibroz evresi ile vitamin E değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Fibrozis Evresi	
	r	p
Vitamin E	0.083	0.646

*r=Spearman'ın Korelasyon Katsayısı*

## TARTIŞMA

Otoimmün hepatit nedeniyle oluşan karaciğer fibrozisin değerlendirilmesi (Evrelendirilmesi), siroz ve daha ilerisinde hepatoselüler kanser (HCC) gelişiminin engellenmesi açısından önemlidir. Fakat karaciğer fibrozisin evrelendirilmesi ve histolojik teşhisi için karaciğer biyopsisi (invazif yöntem) alınması gerekmektedir. Bu uygulamanın yan etkilerinin yanında %1 kadar yüksek oranda ölüme sebep olması ve hastaya rahatsızlık veren yüksek maliyetli bir işlem olması dezavantajlarıdır (18,19). Bu nedenlerden dolayı, otoimmün karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi ve karaciğer fibrozisinin evrelendirilmesinde kullanılan biyopsiye alternatif olarak serum biyokimyasal markirlerlerin (İnvazif olmayan yöntem) araştırılması daha sağlıklı,

ekonomik ve ucuz olacaktır. Geri dönüşebilir karaciğer fibrozisin kesin teşhisi ve yaygınlığının en doğru şekilde tayini kronik karaciğer hasarı olan hastalarda tedaviyi yönlendirebilmek, hastalığı öngörmek ve HCC'ye bağlı mortalite oranını azaltmak açısından oldukça önemlidir (20). Çalışmamızda otoimmün hepatit hastalarında vitamin E düzeyi ile fibrozis arasındaki ilişki incelendi. Bu çalışmada hasta grubu olguların vitamin E değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Vitamin E düzeyini 30 cut off noktasına göre bölüp değerlendirdiğimizde ise; hasta grubunda Vitamin E eksikliği oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Fibroz evresi düşük olanların vitamin E düzeyleri medyan değeri 17.98 nmol/ml; ağır fibrozis olanların ise 15.82 nmol/ml olarak saptanmıştır. Vitamin E düzeyleri ağır fibrozis olgularında daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Hasta grubu olguların fibrozis evresi ile vitamin E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Yoshikawa ve arkadaşları alfa-tokoferol (vitamin E) düzeylerini farklı karaciğer hastalıklarında incelediler ve akut hepatitte, alkolik hepatitte ve fulminan hepatitte serum alfa-tokoferol düzeylerini anlamlı derecede düşük buldular (21). Ayrıca vitamin E düzeyleri, değişik etyolojili kronik karaciğer hastalarında düşük bulunmasına rağmen, vitamin E ilavesi ile yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur (9,10,12,22). Yine benze şekilde Floreani ve arkadaşları kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında (PBS ve PSK) serum retinol ve alfa-tokoferol düzeylerini ve bu hastalıkların ağırlığıyla korelasyonunu incelemişler. Çalışmaya 86 PBS'lu ve 19 PSK'li hasta dahil edilmiş. Hem PBS'lu hem de PSK'li hastaların retinol, alfa-tokoferol, total karotenoid serum düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). PBS'lu ve PSK'li hastaların serum antioksidan düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Histolojik evrenin düzeyi ile plazma antioksidan düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (23).

Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalar tokoferollerin, mide, mesane, kolon, karaciğer, deri, meme, prostat ve akciğer kanseri gibi deneysel olarak oluşturulan veya spontan meydana gelen tümörlerin gelişmesini geciktirici hatta iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Kanserli organizmalarda azalan antioksidan kapasite ve kansere bağlı olarak bozulan metabolizmanın, periferik beslenme düzensizliği ve inflamasyon ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (7,8,13,24,25). Takagi ve arkadaşları HCV'ye bağlı karaciğer sirozu tespit edilen 83 hastada alfa-tokoferolün hepatokarsinogenezisi önleyici etkisini araştırdılar. Birinci gruba (44 olgu) vitamin E verildi, diğer 39 olgudan ise kontrol grup oluşturuldu. Her iki grubun serum alfa-tokoferol düzeyleri başlangıçta düşükken, vitamin E tedavisi alan grubun alfa-tokoferol düzeyleri 1 ay sonra diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Beş yıllık takipte vitamin E alan grupta hepatoselüler kanser (HCC) gelişimine kadar geçen süre kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da daha uzun saptanmıştır (14).

Antioksidan olan vitamin E'nin deneysel fibrozis modellerini geriletmediği gösterilmiştir. Ayrıca stellat hücre aktivasyonunu önler; anti-inflamatuar etkisi vardır; kollajen sentezini de azaltır. Mohamed S. El Borai'nin çalışması karaciğer fibrozundaki tTG aktivitesine alfa-tokoferol'ün koruyucu/iyileştirici etkisini ölçmek üzere tasarlanmıştır. Bu amacı gerçekleştirmek için sıçanlarda intra-peritoneal enjeksiyon (i.p.i) tiyoasetamid (TAA) sonucu oluşturulan karaciğer fibrozu oluşturulmuş ve alfa-tokoferol'ün oksidatif stress üzerine etkileri (malondealdehid, MDA, ölçümü) karaciğer fibrozu (hepatik kollajen ve histolojik değerlendirme) ve tTG aktivitesi incelenmiştir. Veriler, TAA uygulamasından önce veya sonra verilen alfa-tokoferol'ün belirgin olarak karaciğer kökenli malondealdehid seviyesini

belirgin olarak düşürdüğünü göstermiştir ve aynı zamanda karaciğer kökenli kollajen azalmıştır. TAA, tTG aktivitesini arttırmasına rağmen, alfa-tokoferol TAA uygulaması sırasında, öncesinde veya sonrasında değişken olarak enzim aktivitesinin düşürmüştür. Fibrozun histopatolojik değerlendirme derecesi TAA uygulamasını takiben alfa-tokoferol verilen sıçanlarda sadece TAA uygulanan sıçanlara göre daha düşüktü. Veriler fibrotik uyarıcı ortadan kaldırıldığında, TAA uyarımlı karaciğer fibrozunun alfa-tokoferol ile geri dönüşüm olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca alfa-tokoferol, takip eden oksidatif hasar ve karaciğer fibrozuna karşı koruma sağladığını ve TAA uygulamasından önce, sonra ve sırasınca tTG aktivitesini bir miktar azalttığını. Bu verilere göre alfa-tokoferol'ün güçlü bir fibro-baskılayıcı ve antioksidan olarak görev yapabileceğini ve terapötik bir seçim olabileceğini saptamışlar (12).

HCV enfeksiyonu olan hastalarda, vitamin E prekürsörü olan d- $\alpha$ -tokoferol'ün verilmesi fibrozise etki etmese de stellat hücre aktivasyonu ile ilgili parametreleri inhibe etmiştir; alkolik hepatiti olan hastalarda yapılan ve vitamin E verilen benzer bir çalışmada tip III kollajen üzerinde etki oluşmasa da serum hyaluronik asit düzeyleri azalmıştır (26).

Yadav ve arkadaşları çalışmasında 20 kronik hepatit C olgusunda serum antioksidan düzeylerinin (retinol, alfa ve gama-tokoferol, lutein, beta-cryptoxanthin, likopen, alfa ve beta-karoten) inflamasyon ve fibrozis ile ilişkisi incelendi. Lutein dışında tüm antioksidan serum değerleri kontrol gruba göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Alfa-karoten, beta-karoten ve luteinin karaciğerdeki düzeyleri ile serum düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır, fakat retinol, alfa-tokoferol, likopen ve beta-cryptoxanthinin karaciğer ve serum düzeyleri arasında korelasyon yoktur. Alfa-karoten dışındaki antioksidanların düzeyleri orta ağır fibrozisli olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur (27).

Yapılan çalışmalar vitamin E ilavesi ile serum düzeylerinin yükselmesine rağmen, her zaman karaciğer hasarının önlenmesiyle sonuçlanmamıştır. Her ne kadar bazı çalışmaların sonuçları cesaret verici olsa da çok merkezli uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak otoimmün hepatit ile ilgili literatür incelendiği zaman, otoimmün hepatit hastalarında karaciğer histolojisi ile vitamin E düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini gösteren herhangi bir çalışmanın olmadığı ve bizim bu çalışmamızın bu alanda yapılmış ilk çalışma olduğu görülmektedir. Ayrıca otoimmün karaciğer hastalarının vitamin E değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptandığı halde bu hastalarda vitamin E değerlerinin düşük olmasından kaynaklanan ileri derecede fibroz görülmemiştir. Dolayısıyla bu çalışma; vitamin E'nin, otoimmün hepatit değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olamayacağını ve vitamin E seviyesinin bu hastalarda meydana gelen fibroz evreleri ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Böylece daha sağlıklı teşhis ve daha etkili tedavi yöntemleri ortaya koyabilmek için vitamin E'nin değerlendirmeye alınmayacağı belirlenmiştir. Vitamin E düzeyleri ile fibrozis derecesi arasında korelasyon saptansaydı, otoimmün hepatit hastalarına tedavisine anti-oksidan olarak destekleyici tedavi verilmesi önerilebilirdi.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan birincisi; hasta sayısıdır. Kontrol grubuyla karşılaştırmak için hasta sayısı yeterlidir ancak alt grup analizi yapılmak istendiğinde, hasta sayıları belirgin olarak azalmaktadır.

Dolayısıyla bu çalışma; vitamin E'nin, otoimmün karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olamayacağını, tedavide yer alamayacağını ortaya koymuştur. Aynı zamanda vitamin E seviyesi ile bu hastalarda meydana gelen fibrozis evreleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):54-66.
2. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis: classification, heterogeneity, and treatment. *Am J Med.* 1994;96(1A):23-6.
3. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1000-13.
4. Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J.* 1999;13(10):1145-55.
5. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(8):1343-74.
6. Zingg JM. Vitamin E: an over view of major research directions. *Mol Aspects Med.* 2007;28(5-6):400-22.
7. Factor V M, Laskowska D, Jensen MR, Woitach JT, Popescu NC, Thorgerirsson SS. Vitamin E reduces chromosomal damage and inhibits hepatic tumor formation in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(5):2196-201.
8. Kakizaki S, Takagi H, Fukusato T, Toyoda M, Horiguchi N, Sato K et al. Effect of alpha-tocopherol on hepatocarcinogenesis in transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Int J Vitam Nutr Res.* 2001;71(5):261-7.
9. Herbay AV, Stahl W, Niederau C, Sies H. Vitamin E improves the aminotransferase status of patients suffering from viral hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Free Radic Res.* 1997;27(6):599-605.
10. Mahmood S, Yamada G, Niiyama G, Kawanaka M, Togawa K, Sho M et al. Effect of vitamin E on serum aminotransferase and thioredoxin levels in patients with viral hepatitis C. *Free Radic Res.* 2003;37(7):781-5.
11. Miyanishi K, Hoki T, Tanaka S, Kato J. Prevention of hepatocellular carcinoma: Focusing on

- antioxidant therapy. *World J Hepatol.* 2005;7(3):593-9.
12. Mohamed S, Waffa MI, Mohamed H, Mai ME. Effect of alpha-tocopherol on tissue transglutaminase and reversibility of thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Turk J Biochem.* 2005;31(1):13-20.
13. Yano M, Kishida E, Iwasaki M, Kojo S, Masuzawa Y. Docosahexaenoic acid and vitamin E can reduce human monocytic U937 cell apoptosis induced by tumor necrosis factor. *J Nutr.* 2000;130(5):1095-101.
14. Takagi H1, Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Tsukioka G, Tago Yet al. Pilot clinical trial of the use of alpha-tocopherol for the prevention of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003;73(6):411-5.
15. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology.* 2009;50(2):538-45.
16. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(5):1540-8.
17. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis.* 2010;42(11):807-12.
18. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(3):249-59.
19. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: Results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology.* 2000;32(3):477-81.
20. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepato Res.* 2005;32(1):1-8.
21. Yoshikawa T, Takemura S, Kondo M. Alpha-tocopherol level in liver diseases. *Acta Vitaminol Enzymol.* 1982;4(4):311-8.
22. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology.* 2013;57(6):2399-406.
23. Floreani A, Baragiotta A, Martines D, Naccarato R, D'odorico A. Plasma antioxidant levels in chronic cholestatic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(3):353-8.
24. Kline K, Yu W, Sanders BG. Vitamin E and breast cancer. *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3458-62S.
25. Gopalakrishna R, Gundimeda U. Antioxidant regulation of protein kinase C in cancer prevention. *J Nutr.* 2002;132(12):3819-23S.
26. Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastro Hep.* 2005;3(2):95-107.
27. Yadav D, Herten HI, Schweitzer P, Norkus EP, Pitchumoni CS. Serum and liver micronutrient antioxidants and serum oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2634-9.

# İLİYAK ARTER TOTAL OKLÜZYONLARINDA ENDOVASKÜLER TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

## *Endovascular Treatment of Iliac Artery Total Occlusions: A Single Center Experience*

HasanAli DURMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Radyoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

### ÖZ

### ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmada, klinik ve radyolojik olarak ana iliak ve eksternal iliak arterlerde total oklüzyon tanısı konulduktan sonra endovasküler yöntemler ile tedavi edilen hastalardaki deneyimin ve tedavi etkinliğinin sunulması; böylece özellikle iliak arterlerde total oklüzyonlara yaklaşım konusunda literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2012 ve Eylül 2018 tarihleri arasında hastanemiz girişimsel radyoloji ünitesine ana iliak ve eksternal iliak arter total oklüzyonu tanısı ile başvuran 21 hastanın (3 kadın, 18 erkek) kayıtları retrospektif olarak incelendi. Endovasküler tedavi kararı alınan ve iliak lezyonun geçilebildiği 20 hastada primer stentleme ve ihtiyaç halinde perkütan translüminal anjiyoplasti işlemi uygulandı. İşlem sonrası hastalar 1., 3., 6., 12. aylarda ve sonrasında yıllık olarak klinik bulguların değerlendirilmesi ve renkli Doppler ultrasonografi ile, ileri tetkik gereken durumlarda ise BT anjiyografi veya dijital subtraksiyon anjiyografi ile takip edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen ve ana iliak (%57, n=12), eksternal iliak (%14, n=3) ve hem ana iliak hem de eksternal iliak (%29, n=6) arterlerde total oklüzyonu olan toplam 21 hasta TASC (TransAtlantic InterSociety Consensus) II sınıflamasına göre değerlendirilmiş olup %66.7'si (n=14) tip B, %4.8'i (n=1) tip C ve %28.6'sı (n=6) tip D olarak sınıflandırıldı. Ortalama oklüde segment uzunluğu 8.19 mm ölçüldü (3-17 mm). Yirmi hastada toplam 35 stent (32 balonla açılan, 3 kendiliğinden açılan) kullanıldı ve 12 hastada rezidü darlık nedeniyle perkütan translüminal anjiyoplasti uygulandı. Endovasküler tedavinin teknik başarı oranı %95.2 (n=20) olarak hesaplandı. İşlem yapılan 20 hastanın ortalama takip süresi 60.6 ay (aralık: 1-68 ay) olarak bulundu. 1, 3 ve 5 yıllık primer patensi oranları sırasıyla %91.6, %71.4 ve %50 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** İliak bölgede stent ve perkütan translüminal anjiyoplasti işleminin teknik başarı ve patensi oranları yüksek olup mevcut malzeme ve yaklaşım tekniklerinin gelişmesi, uygulayan merkezlerin deneyiminin artması ile bu oranların daha da yükselmesi beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiyografi, balon anjiyoplasti, endovasküler prosedürler, iliak arter, oklüzyon, stentler

**Objective:** The purpose of the study is to present our experience and treatment efficacy in patients with total occlusion in common and external iliac arteries who were treated by endovascular methods after clinical and radiological diagnosis, and therefore to contribute to the relevant literature especially about the approach to the total occlusions in the iliac arteries by means of radiological intervention.

**Material and Method:** We retrospectively reviewed the medical records of 21 patients (3 females, 18 males) with total occlusion of common and external iliac arteries who were admitted to our interventional radiology unit between December 2012 and September 2018. Primary stenting and percutaneous transluminal angioplasty in case of need, were performed in 20 patients in whom endovascular treatment was decided and the iliac lesions could be passed. Patients were followed up by the evaluation of clinical findings and utilizing color Doppler ultrasound on the 1st, 3rd, 6th and 12th months, and by CT angiography or digital subtraction angiography when further examinations were required.

**Results:** A total of 21 patients with total occlusion of common iliac (57%, n=12), external iliac (14%, n=3), both common and iliac (29%, n=6) arteries were evaluated according to the TASC (TransAtlantic InterSociety Consensus) II classification, and 66.7% (n=14) of the patients were classified as type B, 4.8% (n=1) as type C and 28.6% (n=6) as type D. The mean occluded segment length was measured as 8.19 mm (range: 3-17 mm). A total of 35 stents (32 balloon expandables, 3 self expandables) were used in 20 patients and percutaneous transluminal angioplasty was performed in 12 patients due to residual stenosis. Technical success rate in endovascular treatment was calculated as 95.2% (n=20). The mean follow-up period for 20 patients was 60.6 months (range: 1-68 ay). Primary patency rates for 1, 3 and 5 years were calculated as 91.6%, 71.4% and 50%, respectively.

**Conclusion:** The technical success and patency rates of stent placement and percutaneous transluminal angioplasty in the iliac region are high and it is expected that these rates will increase with the development of existing materials, approach techniques and the experience of the centers applying them.

**Keywords:** Angiography, balloon angioplasty, endovascular procedures, iliac artery, occlusion, stents



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Ziraat Mahallesi, Şehit Ömer Halisdemir Cad. No:20 Dışkapı, Altındağ, ANKARA, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** +905382797907

**Geliş Tarihi / Received:** 29.11.2018

**Dr. Hasanali DURMAZ**

**E-posta / E-mail:** dr.hasan.ali.durmaz@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.02.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-3230-9240

## GİRİŞ

Alt ekstremitenin periferik arter hastalığı sıklığı yaşla birlikte artan ve özellikle 70 yaş ve üzerinde %15-20'lere ulaşan bir klinik antitedir (1). Altta yatan patolojiden %90'nın üzerinde ateroskleroz sorumlu olup beraberinde arterit, radyasyon, travma ve emboli de görülebilmektedir (2). Hastalar karşımıza değişik seviyelerde intermitant klaudikasyon ile gelebileceği gibi ilerleyen vakalarda kritik bacak iskemisi gelişebilmektedir. Ana ve eksternal iliyak arterler alt ekstremitte periferik arter hastalığının sık görüldüğü lokalizasyonlardan biri olup aortik bifurkasyon ile inguinal ligament arası herhangi bir seviyede etkilenebilir. Klinik olarak şüphelenilen ve radyolojik olarak tanı konulan hastalarda cerrahi ve endovasküler revaskülarizasyon seçenekleri TASC II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) kılavuzuna göre değerlendirilir (3). Lezyonun tipi, sayısı ve lokalizasyonuna göre yapılan bu sınıflamada hangi lezyonun hangi tedaviden daha fazla yarar göreceği yapılan çalışmalarda ortaya konmuş olup yol gösterici konumundadır. Endovasküler tedavilerde kullanılan malzemelerin ve tekniklerin gelişmesi yanında, bu konuda deneyim sahibi merkezlerin ve uygulayıcıların sayısındaki artışla birlikte öncelikle cerrahi düşünülen TASC C ve hatta TASC D sınıfındaki lezyonlar bile günümüzde artık girişimsel yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Bu konunun hala tartışmaya açık olması nedeniyle tedavi kararları sadece hastanın mevcut lezyonlarının sınıflamasına göre değil; altta yatan hastalık ve ilişkili komorbid patolojiler, tedaviyi uygulayacak merkezin deneyimi de göz önünde tutularak cerrahi ve endovasküler girişim seçeneklerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ile alınmalıdır (4).

Bu çalışmada, klinik ve radyolojik olarak tanı konulan, ana iliyak ve eksternal iliyak arterlerde total oklüzyonu olan, endovasküler yöntemler ile tedavi edilen hastalardaki deneyim ve tedavi etkinliğinin sunulması, böylece özellikle iliyak arterlerde total oklüzyonlara

yaklaşım konusunda literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2012 ve Eylül 2018 tarihleri arasında hastanemiz girişimsel radyoloji ünitesine ana ve eksternal iliyak arter total oklüzyonu tanısı ile başvuran 21 hastanın (3 kadın, 18 erkek) kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için kurumumuzdan etik kurul onayı alındı (Tarih: 06.11.2017, karar no: 42/16). Hastaların ortalama yaşı 62.5 yıl idi (aralık: 46-86 yıl). Klinik olarak hafif klaudikasyon, dinlenme ağrısı ve/veya minör doku kaybı şikayetleri üzerine yapılan alt ekstremitte renkli Doppler ultrasonografi (US) incelemesi sonrası tek veya her iki ana iliyak ve eksternal iliyak arterlerde total oklüzyon tanısı alan veya tanısında şüphe olunan hastalar kesin tanı ve endovasküler tedavi amacıyla girişimsel radyoloji ünitemize yönlendirildi.

Hastalara öncelikle tanısız olarak BT anjiyografi veya dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) işlemi yapıldı. Elektif tedavi planlanan hastalara mevcut patoloji ile ilgili gerek girişimsel gerekse de cerrahi tedavi seçenekleri anlatılarak, tarafımızca uygulanacak endovasküler tedavi yöntemi ve olası komplikasyonlar, tedavi sonrası süreç ile ilgili bilgi verilerek kendilerinden yazılı onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

Endovasküler tedavi seansında, lokal anestezi altında aynı taraf ve/veya karşı taraf sağ/sol ana veya yüzeysel femoral artere girişim tercih edildi. Ana ve yüzeysel femoral artere girişim yoğun kalsifik plaklar nedeniyle uygun olmadığı bazı durumlarda brakial arter alternatif yol olarak denendi. Oklüde segmentin gerçek lümen aracılığıyla geçilemediği bazı hastalarda ise subintimal yoldan ilerletilen tel, snare kateter yardımı veya kateter manipülasyonları ile aorta lümenine çekildi. Lezyonda ve lezyon distalinde vaskülarizasyonda dinamik değişiklikler olabileceği için bu lokalizasyonlardaki vaskülarizasyonun son durumunu görebilmek amaçlı terminal aortogram ve



pelvik anjiyogramlar elde edildi. Endovasküler tedavide balon açılımlı ve kendiliğinden açılan stentlere ek olarak rezidü darlık saptanan bazı lezyonlarda tam patensi sağlamak amacıyla balon ile perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA) yapıldı. İşlem sırasında hastalara standart 5000 ünite, uzayan vakalarda ise ek doz intravenöz heparin uygulandı ve işlem sonrası ilk 24 saatte 4x5000 ünite olacak şekilde devam edildi. İşlem sırasında yüksek oranda antikoagülan ve daha sonra antiagregan kullanılacağı için arteriyel vasküler giriş bölgesinde oluşabilecek ve postoperatif morbidite-mortalite sebebi olabilecek kanamalara karşı güvence oluşturan vasküler kapatma sistemleri kullanılarak işlemler sonlandırıldı. Hastalar, ilk 24 saat mutlak yatak istirahati, kanama-nabız kontrolü, vital bulgu takibi ve bol hidrasyon önerileri ile kendilerini tarafımıza yönlendiren kliniklerde takip edildi. Ayrıca hastalara ilk 3-6 ay 75 mg/gün 1x1 klopidogrel ve 80-100 mg/gün 1x1 aspirin kullanmaları, 3-6 ay sonra klopidogrelin kesilip aspirin alımına ömür boyu devam edilmesi önerildi. İşlem sonrası hastalar 1., 3., 6., 12. aylarda ve sonrasında yıllık olarak klinik bulguların değerlendirilmesi ve renkli Doppler US ile, ileri tetkik gereken durumlarda ise BT anjiyografi veya DSA ile takip edildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların retrospektif olarak taradığımız verileri, tanımlayıcı istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

## BULGULAR

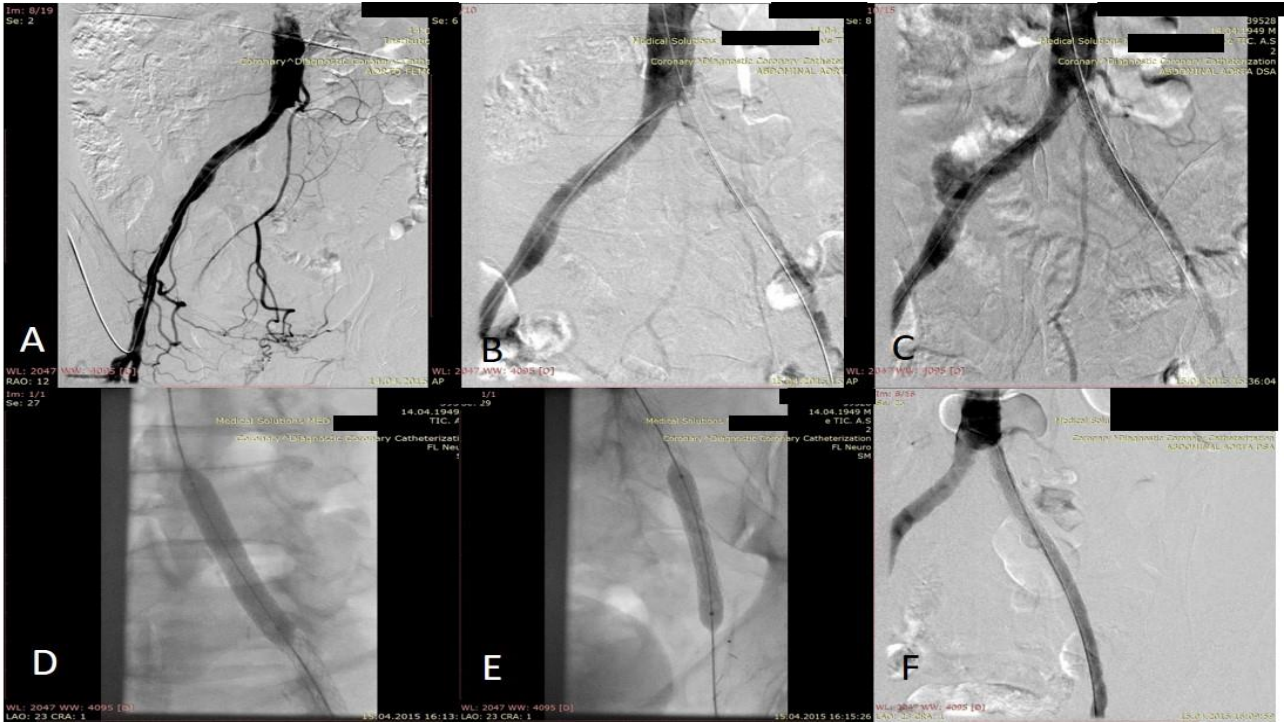
Çalışmaya dahil edilen, ana iliyak (%57, n=12), eksternal iliyak (%14, n=3) arterlerde ve hem ana iliyak hem de eksternal iliyak (%29, n=6) total oklüzyonu olan toplam 21 hasta TASC II sınıflamasına göre değerlendirildi ve %66.7'si (n=14) tip B, %4.8'i (n=1) tip C ve %28.6'sı (n=6) tip D olarak sınıflandırıldı. Toplam 11 hastada ana ve/veya eksternal iliyak arterlerdeki oklüzyona ek olarak diğer alt ekstremite arterlerinin en az birinde stenoz veya oklüzyon bulunmaktaydı (Resim 1, 2). Bu lezyonlar, aynı seansta veya bazı hastalarda yüksek doz kontrast

vermek istemememiz nedeniyle sonraki seanlarda endovasküler girişim ile tedavi edildi. Üç hastada ise endovasküler girişim, dış merkezde tedavi edilen ancak oklüde olan stentin rekanalizasyonuna yönelik gerçekleştirildi. Etkilenen iliyak arterler 8 hastada sağ ve 13 hastada sol taraf yerleşimliydi. Ana ve eksternal iliyak arterlerdeki ortalama oklüde segment uzunluğu 8.19 mm ölçüldü (aralık, 3-17 mm).

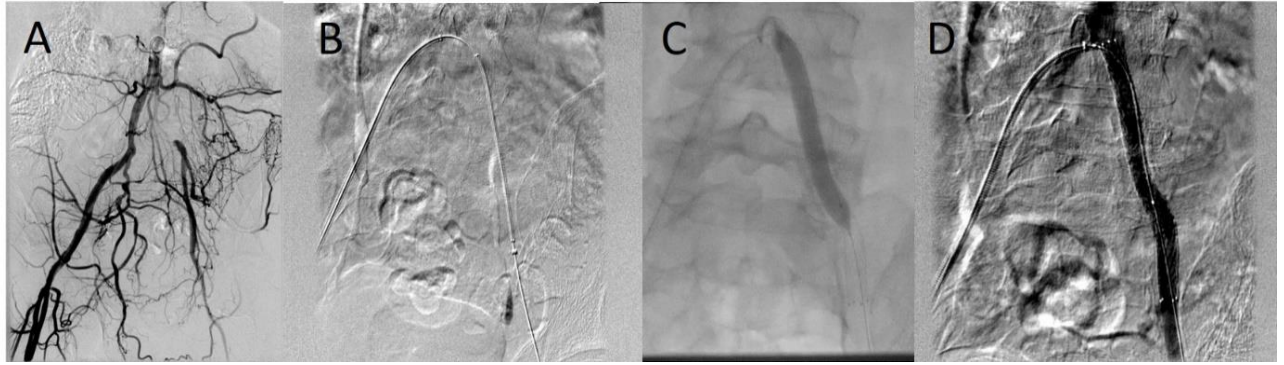
Sadece bir TASC tip D olan hastada bilateral yaklaşıma rağmen oklüde ana iliyak arter segmenti geçilemedi ve işlem sonlandırılarak hasta cerrahiye yönlendirildi. Teknik başarı %95.2 olarak hesaplandı. Endovasküler tedavi uygulanan 12 hasta aynı taraf retrograd, 7 hasta karşı taraf anterograd, 1 hasta brakial arter yaklaşımı ile ve bunların içinde yer alan 4 hastada subintimal yolla oklüde segment geçildi. Kliniğimizde öncelikle primer stentleme tercih edilmiş olup 20 hastada toplam 35 stent (32 balonla açılan, 3 kendiliğinden açılan) kullanılmış ve 12 hastada rezidü darlık nedeniyle PTA uygulanmıştır. Tablo 1'de hastaların demografik özelliklerine, işlem ve takip sürelerine ait bilgiler toplu olarak verilmiştir.

İşlemler sırasında 3 hastada komplikasyon meydana geldi ve yine endovasküler yöntemler ile tedavi edildi. Bunlardan ikisi malzeme kaynaklı olup, diğeri distal embolik hadise şeklinde gelişti. Tanımlanan komplikasyonlar ve tedavileri ayrıntılı olarak aşağıda anlatılmıştır.

Bir hastada, karşı taraf femoral arterden girilerek ve bifurkasyon dönülerek ana iliyak arterdeki oklüzyon tel yardımı ile geçildikten sonra, tel üzerinden balonla açılan stent ilerletilirken stentin balonundan sıyrılarak bifurkasyon düzeyinde açılmadan kaldığı görüldü. Her türlü gerekli manevraya rağmen stent ilerletilemedi. Bunun üzerine aynı taraftan femoral artere yeni bir vasküler kılıf ile girilerek buradan kılavuz telin ucu snare kateter ile tutularak kılıf içerisine çekildi ve true-true lümen elde edildi. Tel üzerinden gönderilen balon, stent içinde şişirilerek stentle birlikte geri çekildi; ana iliyak arterde istenilen yere oturtuldu ve sonrasında daha büyük çaplı bir balon ile şişirilerek açıldıktan sonra tam patensi sağlandı.



**Resim 1:** Sol alt ekstremitede klaudikasyon tarif eden 69 yaşında erkek hastada; sağ ana femoral arterden elden edilen tanısal anjiyogramlar (A) sonrası sol yüzeyel femoral arter girişi yapıldıktan sonra kateter ve tel manipülasyonları ile sol ana femoral, eksternal iliak ve ana iliak arterlerdeki kronik oklüziv segmentler geçilerek aortaya ulaşıldı (B). Sol ana iliak artere 8x60 mm, sol eksternal iliak arter proksimal kesime 9x60 mm ve distal eksternal iliak artere 8x60 mm boyutlarında balon ile açılmış stentler yerleştirildi (C). Ardından sol ana femoral artere ve stent içi rezidü darlıklara balon ile perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA) işlemi gerçekleştirildi (D-E). Tanımlanan arterlerde tam patensi sağlandı (F).



**Resim 2:** 47 yaşında erkek hastanın tanısal anjiyografisinde sol ana iliak arterde yaklaşık 5 cm uzunlukta total oklüzyon ve sonrasında kollateraller aracılığıyla ana iliak arterde tekrar doluş izlendi (A). Kateter ve tel manipülasyonlarıyla oklüzyon geçilerek 7x80 mm boyutlu stent açıldı (B). Stent proksimalindeki rezidü darlık düzeyine PTA uygulandı (C). Alınan kontrol anjiyogramlarda tam patensi sağlandığı görüldü (D).

Ana ve eksternal iliak arteri oklüde olan başka bir hastada, karşı taraftan gelerek anterograd yaklaşımla ana iliak artere stent yerleştirme işleminden sonra eksternal iliak artere de stent yerleştirilmek istenirken, stentlerin birbirine takılması sonucu takılan stentin vasküler kılıf içerisine geri alınması sırasında stentin açılmamış şekilde iliak bifurkasyonda kaldığı görüldü. Aynı taraf femoral arterden retrograd

gelinerek snare kateter yardımı ile açılmamış stent alt ucundan tutularak ana ve eksternal iliak arterler düzeyine çekildi ve sonrasında kılavuz tel üzerinden balon gönderilerek stent açıldı. Endovasküler stent yerleştirilmesi sonrası bir hastada, alınan kontrol anjiyogramlarda tibioperoneal trunk düzeyinde defektif dolun izlendi ve aynı seansta krural PTA işlemi ile tedavi edildi (Resim 3).

İşlem sonrası vasküler kılıf giriş yerlerinde hemostaz kontrolü amacıyla vasküler kapatma cihazları kullanılması ve damar girişlerinin ultrason eşliğinde güvenli bir şekilde yapılması nedeniyle hematoma, psödoanevrizma ve arteriovenöz fistül gibi komplikasyonlar gelişmemiştir. İşlem yapılan 20 hastanın ortalama takip süresi 60.6 ay (aralık, 1-68 ay)

olarak bulundu. Takip süreleri içerisinde, üç hasta komorbid hastalıklar nedeniyle eksitus olmuş, iki hasta şehir değişikliği nedeniyle takipten çıkmış ve iki hastada stent içi oklüzyon saptanmıştır. 1, 3 ve 5 yıllık primer patensi oranları sırasıyla %91.6, %71.4 ve %50 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 1:** Hastaların demografik, işlem ve takip bilgileri

No	Cins.	Yaş (yıl)	Etkilenen taraf	TASC kategori	Endovasküler yaklaşım	Tedavi	Stent sayısı	Takip süresi (ay)
1	E	69	Sağ	D	Aynı taraf retrograd	Stent+PTA	3	42
2	E	51	Sol	B	Aynı taraf retrograd	Stent+PTA	1	60
3	E	68	Sol	D	Karşı taraf anterograd	Stent+PTA	2	10. ay so*
4	E	67	Sol	B	Karşı taraf anterograd	Stent+PTA	1	53
5	E	73	Sol	B	Aynı taraf retrograd	Stent	1	9. ay ex
6	E	49	Sağ	B	Karşı taraf anterograd	Stent	1	51
7	E	64	Sol	B	Aynı taraf retrograd	Stent+PTA	1	21
8	E	70	Sağ	D	Karşı taraf anterograd	Stent	3	24.ay tç**
9	E	53	Sol	D	Bilateral	Lezyon geçilemedi	-	-
10	K	68	Sağ	B	Aynı taraf retrograd	Stent+PTA	1	18
11	E	64	Sol	D	Karşı taraf anterograd	Stent+PTA	3	29
12	E	69	Sol	C	Brakiyal	Stent+PTA	2	9
13	E	47	Sol	B	Karşı taraf anterograd	Stent+PTA	1	1
14	K	86	Sağ	B	Aynı taraf retrograd	Stent	2	9. ay ex
15	E	46	Sol	B	Aynı taraf retrograd	Stent	1	68
16	E	75	Sağ	B	Aynı taraf retrograd	Stent	2	24. ay ex
17	E	66	Sağ	B	Aynı taraf retrograd	Stent	2	18. ay s.o.
18	E	62	Sol	D	Karşı taraf anterograd	Stent+PTA	2	14. ay t.ç.
19	E	58	Sol	B	Aynı taraf retrograd	Stent	2	56
20	E	56	Sağ	B	Aynı taraf retrograd	Stent+PTA	2	60
21	K	52	Sol	B	Aynı taraf retrograd	Stent+PTA	2	36

\*so: stent oklüzyonu, \*\*tç: takipten çıktı, E: Erkek, K: Kadın,

TASC: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus, PTA: perkütan translüminal anjiyoplasti



**Resim 3:** Ana iliak arter oklüzyonu olan 68 yaşında erkek hastada, endovasküler stent yerleştirilmesi sonrası alınan kontrol anjiyogramlarda tibioperoneal trunk düzeyinde defektif dolun izlendi ve distal emboli lehine değerlendirilerek krural PTA işlemi ile tedavi edildi.

## TARTIŞMA

Periferik arter hastalığı tedavisinin temel amacı, hastaların başvuru semptomlarını hafifletmek, ekstremiteleri korumak ve amputasyon oranlarını azaltmak şeklinde özetlenebilir. Tedavi yöntemleri, geleneksel açık cerrahiye ve son yıllarda hızlı gelişen endovasküler tedaviyi içermektedir. TASC II kılavuzu 2007 yılında yayınlanmış olup aortoiliyak ve femoropopliteal bölgelere odaklanarak periferik arter hastalığı için orijinal TASC sınıflandırmasının revizyonunu içermektedir. TASC II ayrıca hastanın anatomik ve klinik durumuna göre optimal revaskülarizasyon stratejisine (endovasküler veya cerrahi tedavi) ilişkin tedavi kararları hakkında rehberlik sağlamayı amaçlamıştır. TASC A ve B lezyonları için primer endovasküler revaskülarizasyon, TASC D lezyonları için cerrahi revaskülarizasyon ve TASC C lezyonları için ise perioperatif risk açısından uygun bulunan hastalarda cerrahi revaskülarizasyon önerilmektedir (5). Endovasküler tedavi, minimal invaziv ve uygulamasının nispeten daha kolay olması, hızlı iyileşme süresi ile daha az komplikasyon oranlarına sahip olması, tekrarlanabilir olması, genel anestezi riskini ortadan kaldıran lokal anestezi altında uygulanabilmesi gibi önemli avantajlara sahiptir (6). Hans ve arkadaşlarının 2008 yılında, TASC C ve D aortoiliyak lezyonlarda endovasküler ve cerrahi tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmalarında; her iki teknikle iyi sonuçlar elde ettiklerini ancak endovasküler tedavi ile postoperatif morbidite ve hastanede kalış süresinde azalma ile birlikte daha düşük primer patensi oranları (%69'a %93) bildirmişlerdir (7). 2010 yılında Jongkind ve arkadaşlarının yaptığı, randomize olmayan 19 kohort çalışmasının dahil olduğu aortoiliyak TASC C – D lezyonlarında endovasküler girişim konulu meta-analizde, 4-5 yıllık primer patensi oranları %60-86 arasında ve sekonder patensi oranları ise %80 ile %98 arasında hesaplanmıştır (8). Bir başka meta-analizde stent ile tedavi edilen TASC D lezyonlarının 12 aylık primer patensi oranları %87 olarak bildirilmiştir (9).

LeVil ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları ve aortoiliyak lezyonları içeren retrospektif çalışmada, endovasküler tedavinin teknik başarısı %95 olup 3 yıllık takipte tip C ve D lezyonlarda sırasıyla primer patensi %73 ve %80, sekonder patensi ise %93 ve %83 olarak bildirilmiştir (10).

Klinik ve ekonomik sonuçların değerlendirildiği çalışmalarda; endovasküler işlemlerin cerrahi tedavi yöntemlerine göre daha düşük komplikasyon oranlarına sahip olduğu, daha az hastanede kalış süresi ve daha az hastane harcamalarına neden olduğu görülmektedir (11). Ayrıca açık bypass cerrahisinin endovasküler girişime oranla daha yüksek dayanıklılık sonuçlarının olduğu ancak cerrahi işlemlerin hastanede kalış sürelerinde ve komplikasyon ile mortalitede artışa neden olduğu bildirilmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 125 hasta ile gerçekleştirilen çok merkezli prospektif bir çalışmada; kendiliğinden açılan stentler 12 aylık %94.4 primer patensi oranları gibi mükemmel güvenlik profili sergilemektedir (13). Bizim çalışmamız sadece oklüde iliyak arter lezyonlarını içermesine rağmen teknik başarılarımız %95.2 olup bu konuda literatür ile benzer oranlara sahiptir. Uzun dönem patensi değerlendirmesinin yapıldığı çalışma sayısının göreceli olarak daha az olması nedeniyle özellikle bir yıllık primer patensi oranları göz önüne alındığından, çalışmamızda %91.6 gibi literatür ile benzer ve bazı çalışmalara göre nispeten yüksek oranlara sahip olduğumuzu görmekteyiz.

Girişimsel radyolojik işlemlerin minimal invaziv olma özelliğine rağmen işlem sırasında ve sonrasında bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Endovasküler işlemler sonrası en sık karşımıza çıkan komplikasyon embolik hadisedir. Yaklaşık %4 oranında görülmeyle birlikte bu oran özellikle uzun segment oklüzyonlar geçilirken %24'lere kadar çıkabilmektedir (14). Bununla birlikte, iliyak arterin kronik total oklüzyonları, geniş vaka serilerinde iliyak lezyonların sadece %13'ünde görülmekte olup anjiyoplasti öncesi yapılacak olan pıhtı çıkarma teknikleri ile teorik olarak emboli riski azalacaktır (15). Bizim çalışmamızda stent

ve PTA işlemi sonrası bir hastada distal emboli meydana gelmiş olup emboli komplikasyon oranı %5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, geriye dönük hastaların işlem öncesi klinik bulgularının elde olunamaması ve yakın dönemde tedavi edilen hastaların uzun dönem takip verilerinin elde edilememesiydi. Ayrıca TASC lezyon tiplerinin kendi arasında sayısal olarak orantısız dağılımı nedeniyle tipler arasında tedavi etkinliği ve patensi oranlarının karşılaştırılması yapılamamıştır. Bununla birlikte total iliya arter oklüzyonlarında yüksek tedavi etkinliğimiz ve teknik başarımız oransal olarak ortaya konabilmiş ve bu girişimsel işlemleri kendi merkezlerinde yapmak, devam ettirmek isteyen diğer uygulayıcıların bilgisine sunulmuştur.

Sonuç olarak, iliya arter oklüzyonlarında TASC sınıflamasına göre tip B ve tip C lezyonlarda endovasküler yöntemler ilk seçenek olarak tercih edilmelidir. TASC D lezyonlarda ise hastanın komorbid patolojileri, tedaviyi uygulayacak merkezin deneyimi ve kullanılacak malzemeler göz önünde bulundurularak endovasküler tedavi yine ön planda olmalıdır. İliya bölgede stent ve PTA işleminin teknik başarı ve patensi oranları yüksek olup mevcut malzeme ve yaklaşım tekniklerinin gelişmesi, uygulayan merkezlerin deneyiminin artması ile bu oranların daha da yükselmesi beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Müller AM, Langwieser N, Bradaric C, Haller B, Fusaro M, Ott Ilka et al. Endovascular treatment for steno-occlusive iliac artery disease: safety and long-term outcome. *Angiology*. 2018;69(4):308-15.
2. Neisen MJ. Endovascular management of aortoiliac occlusive disease. *Semin Intervent Radiol*. 2009;26(4):296-302.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45:5-67.
4. Clair DG, Beach JM. Strategies for managing aortoiliac occlusions: access, treatment and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(5):551-63.
5. Jaff MR, Christopher JW, William RH, Gerry RF, John D, Mahmood R et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Ann Vasc Dis*. 2015;20(5):465-78.
6. Adili F, Balzer K, Betz T, Billing A, Böckler D, Brixner D et al. A current practice of first-line treatment strategies in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015; 62:965-73.
7. Hans SS, DeSantis D, Siddiqui R, Khoury M. Results of endovascular therapy and aortobifemoral grafting for Transatlantic Inter-Society type C and D aortoiliac occlusive disease. *Surgery*. 2008;144(4):583-9.
8. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2010;52:1376-83.
9. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of Transatlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg*. 2011;53:1728-37.
10. LeVilte CD, Kashyap VS, Clair DG, Bena JF, Leyden SP, Greenberg RK et al. Endovascular management of iliac artery occlusion: extending treatment to transatlantic inter-society consensus class C and D patients. *J Vasc Surg*. 2006;43(1):32-9.
11. Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, Muhs B, Sosa JA. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. *J Vasc Surg*. 2010;52:1173-9.

12. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther.* 2013;20:443-55.
13. Clair DG, Adams J, Reen B, Feldman R, Starr J, Diaz-Cartelle J et al. The EPIC nitinol stent system in the treatment of iliac artery lesions: one-year results from the ORION clinical trial. *J Endovasc Ther.* 2014;21:213-22.
14. Mousa AY, Beauford RB, Flores L, Faries P, Patel P, Fogler R. Endovascular treatment of iliac occlusive disease: review and update. *Vascular.* 2007;15(1):5-11.
15. Gardiner GA Jr, Sullivan KL, Halpern EJ, Parker L, Beck M, Bonn J et al. Angiographic assessment of initial balloon angioplasty results. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:1081-7.

## BİR ORTA ANADOLU ÖRNEĞİ OLARAK KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ KLİNİK VERİLERİ

*The Data of Neurology Clinic, Kırıkkale University Faculty of Medicine as a Central Anatolian Sample*

**Bahar SAY<sup>1</sup>, Ufuk ERGÜN<sup>2</sup>, İlknur YARDIMCI<sup>3</sup>, Murat ALPUA<sup>4</sup>**

<sup>1,2,3,4</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

### ÖZ

### ABSTRACT

**Amaç:** Nörolojik hastalıklar, görülme oranlarındaki artış, özürülük ve sağlık giderlerindeki payı nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Bu çalışma, orta Anadolu örneği olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji kliniğinde gördüğümüz nörolojik hastalıklar spektrumunu ve oranlarını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, Ağustos 2016- Ağustos 2018 tarihleri arasında nöroloji kliniğinde yatırılan hastaların dosyaları incelendi. Dosyalar ve tanı kodları doktor tarafından düzenlenmiş olup, International Classification of Diseases kodlamasına göre olan ana tanı, demografik özellikler dikkate alındı.

**Bulgular:** Toplam 805 (422 kadın, 383 erkek) hasta dosyası tarandı Servisteki hasta sayısı 712, yoğun bakımdaki ise 93'di. Kadın hastalardan 50'si (%10.7), erkek hastalardan 43'ü (%10) yoğun bakımda takip edildi. Yaş dağılımında 70 yaş üzeri hasta sayısı fazlaydı. Tanılara göre 413 (%51.3) serebrovasküler hastalık, 119 (%14.7) epilepsi, 62 (%7.7) senkop, 60 (%7.4) başdönmesi, 51 (%6.3) baş ağrısı diğer sendromlar, 44 (%5.4) multipl skleroz, 17 (%2.1) enflamatuvar polinöropatiler, diğeri, 11 (%1.3) Parkinson, 7 (%0.8) Miyastenia Gravis, 7 (%0.8) bunama, 5 (%0.6) normal basınçlı hidrosefali, 4 (%0.4) Guillian Barre Sendromu (GBS), 3 (%0.3) motor nöron hastalığı, 1 (%0.1) Lambert Eaton sendromu ve 1 (0.1) Herpes virüs ensefaliti görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışma da örneklem sayısı az olsa da orta Anadolu'da başkentini yanı başındaki bir üniversite hastanesinin iki yıllık klinik verileri analiz edildi. Bulgular literatür ile uyumlu olup en sık serebrovasküler hastalık, sonra epilepsi izlendi. Hastaların çoğunluğu 70 yaş üzeriydi. Ayrıca solunum kasları tutulumu ile tehlike yaratabilecek Miyastenia Gravis ve GBS olguları dikkat çekiciydi.

**Anahtar Kelimeler:** Hastalık, nörolojik, spektrum

**Objective:** Neurological diseases have an important role due to the increase in incidence, disability and health expenses. The aim of study to was determine the spectrum and rate of neurological diseases in the Neurology Clinic of Kırıkkale University Faculty of Medicine Hospital as a sample of central Anatolia.

**Material and Method:** In this retrospective study, medical files of the patients who were hospitalized in the neurology clinic between August 2016 and August 2018 were examined. The files and diagnosis were reviewed by the physician and the main diagnosis and demographic characteristics were recorded according to the International Classification of Diseases.

**Results:** 805 (422 female, 383 male) patients were evaluated. The number of patients in the inpatient care was 712 and in the intensive care unit was 93. Fifty-one (10.7%) of the female patients and 43 (10%) of the male patients were followed-up in the intensive care unit. Age distribution was higher than 70 years. According to the diagnoses, 413 (51.3%) cerebrovascular disease, 119 (14.7%) epilepsy, 62 (7.7%) syncope, 60 (7.4%) vertigo, 51 (6.3%) headache, other syndromes, 44 (5.4%) multiple sclerosis 17 (2.1%) inflammatory polyneuropathies, 11 (1.3%) Parkinson, 7 (0.8%) myasthenia gravis, 7 (0.8%) dementia, 5 (0.6%) normal pressure hydrocephalus, 4 (0.4%) Guillian Barre Syndrome (GBS) 3 (0.3%) motor neuron disease, 1 (0.1%) Lambert Eaton syndrome and 1 (0.1%) Herpes virus encephalitis were seen.

**Conclusion:** In this study, we analyzed the two-years clinical data of a university hospital next to the capital in central Anatolia, although the sample size is small. Our findings were consistent with the literature and the most common diagnoses were cerebrovascular disease and epilepsy. The most common patients were above 70 years of age. In addition, patients with Myasthenia Gravis and GBS, which may be dangerous with the involvement of respiratory muscles, were remarkable.

**Keywords:** Disease, neurological, spectrum



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** 05052668489

**Geliş Tarihi / Received:** 30.12.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-2595-3804, <sup>2</sup>0000-0002-2664-1549

**Dr. Bahar SAY**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** drbaharsay@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.02.2019

<sup>3</sup>0000-0001-6529-6517, <sup>4</sup>0000-0002-0951-5962

## GİRİŞ

Nörolojik hastalıklar sık görülmeleri, özürülük ve mortalite oranları nedeniyle toplum sağlığında önem arz etmektedir. Uluslararası hastalık sınıflamasında (ICD, International Classification of Diseases) geniş bir yere sahiptirler. Bu çalışmada orta Anadolu örneği olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde en sık gördüğümüz, yatırılarak izleme neden olan nörolojik hastalıklar spektrumu ve oranlarının belirlenmesi planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kesitsel çalışma için Ağustos 2016-Ağustos 2018 tarihleri arasında nöroloji servisi ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların dosyaları incelendi. Hasta dosyaları ve tanı kodları nöroloji doktoru tarafından düzenlenmiş olup dosyalardaki ICD-10 kodlamasına göre olan ana tanı, demografik özellikler (yaş ve cinsiyet) dikkate alındı. Serebrovasküler hastalıklarda rekürrens durumları toplam sayıya dâhil edildi. ICD tanı kodu klinik bulgular ve tetkikler sonucunda belirlendi. Bütün hastaların kan tetkikleri: tam kan sayımı, elektrolitler, üre, kreatin ve karaciğer fonksiyon testleri mevcuttu. Diğer tetkikler: nörofizyolojik çalışmalar, beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, nöroradyolojik görüntülemeler ilgili endikasyonlarda istendi.

Tanıda, serebrovasküler hastalık (SVH) için öykü, klinik ve nöroradyolojik görüntüleme, epilepsi için iki veya daha fazla provake olmayan nöbet varlığına göre (tanıklı nöbet/hastane de nöbet/izlemede nöbet), başağrısında uluslararası başağrısı sınıflaması (IHS-ICD-3beta) göre, nöromusküler hastalıklarda klinik bulgulara eşlik eden elektromiyografi bulguları, Parkinson hastalığında İngiltere Beyin Bankası kriterleri, multipl skleroz (MS) için ise McDonald kriterleri-2017 tanı kriterleri kullanıldı.

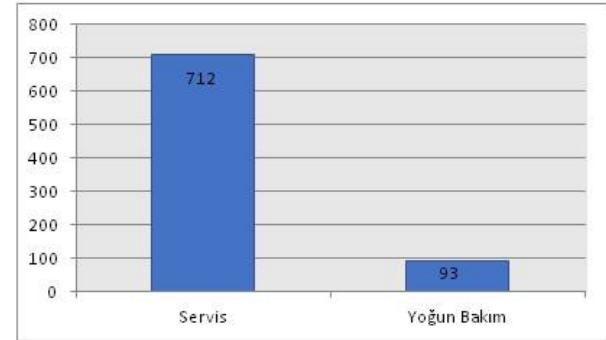
İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak

yaşlandı. Demografik veriler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, yüzde değerleri hesaplandı.

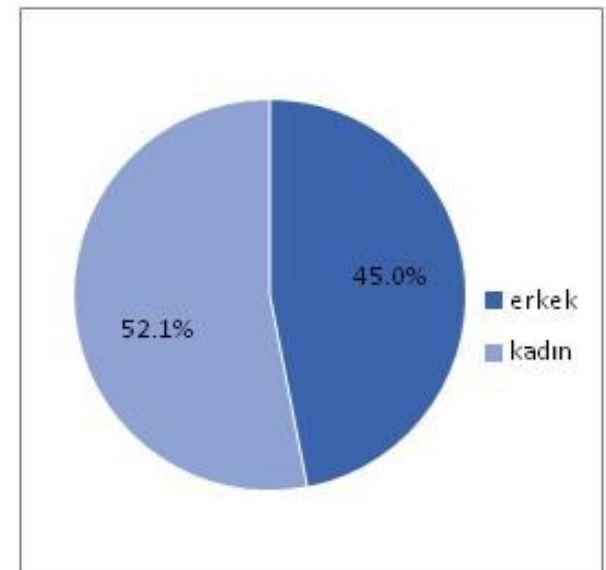
Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 06.06.2018, karar no: 2018.06.15).

## BULGULAR

Toplam 805 hasta dosyası tarandı. Serviste yatan hasta sayısı 712, yoğun bakımda takip edilen hasta sayısı ise 93'di (Şekil 1). Yatan hastaların cinsiyete göre dağılımı 422 (%52.1) kadın, 383 (%45.0) erkek şeklinde oldu (Şekil 2). Kadın hastalardan 50'si (%10.7), erkek hastalardan 43'ü (%10) yoğun bakımda takip edildi. Yatan hasta grubunda yaş dağılımında, 50 yaş üstü hasta sayısı fazla olup, en fazla 70 yaş üstü hasta izlendi (Şekil 3).

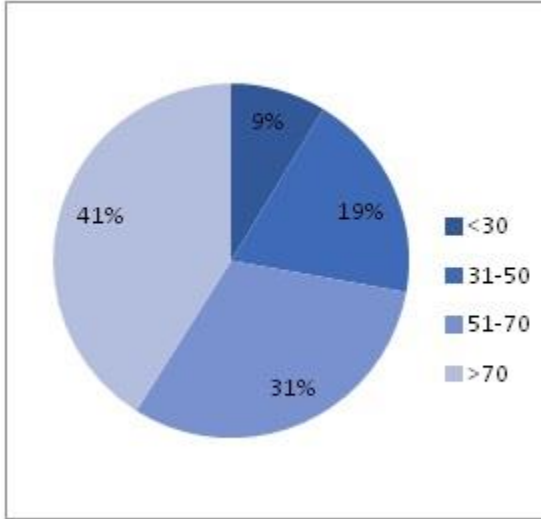


Şekil 1: Nöroloji servisi ve yoğun bakımda izlenen hasta sayıları



Şekil 2. Cinsiyet dağılımı





Şekil 3. Yaş dağılımı

Tanılara göre dağılımda ise en sık izlenen hastalıklar SVH 413(%51.3) ve epilepsi 119 (%14.7) oldu Diğer hastalıklar;62 (%7.7) senkop, 60 (%7.4) başdönmesi, 51 (%6.3) baş ağrısı, 44 (%5.4) MS, 17 (%2.1) enflamatuvar polinöropatiler, diğer,11 (%1.3) Parkinson Hastalığı, 7 (%0.8) miyastenia gravis, 7 (%0.8) bunama, 5 (%0.6) normal basınçlı hidrosefali (NBH), 4 (%0.4) Guillian Barre Sendromu, 3 (%0.3) motor nöron hastalığı, 1 (%0.1) Eaton-Lambert sendromu ve 1 (0.1) Herpes virüs ensefaliti oldu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Nöroloji kliniğindeki hastalıkların, ICD tanı koduna göre, tanı dağılımı

ICD-10 sınıflaması	n (%)
Serebrovasküler hastalık	413 (51.3)
Epilepsi	119 (14.7)
Senkop	62 (7.7)
Baş dönmesi	60 (7.4)
Baş ağrısı, diğer sendromları	51 (6.3)
Multipl skleroz	44 (5.4)
Enflamatuvar polinöropatiler, diğer	17 (2.1)
Parkinson hastalığı	11 (1.3)
Miyastenia gravis	7 (0.8)
Bunama	7 (0.8)
Normal basınçlı hidrosefali	5 (0.6)
Guillain Barre sendromu	4 (0.4)
Motor nöron hastalığı	3 (0.3)
Eaton-Lambert Sendromu	1 (0.1)
Herpes virüs ensefaliti	1 (0.1)

ICD= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

SVH grubunda ortalama yaş  $69.7 \pm 13.83$  yıl, cinsiyete göre dağılım ise 231 (%51.2) erkek, 220 (%48.8) kadın bulundu. İnmede en küçük yaş 24 oldu. En sık izlediğimiz inme hasta grubunun hastanedeki izlem süresi ortalama  $7.0 \pm 7.09$  gün oldu. Epilepsi için 60 erkek (%50.4), 59 erkek (%49.5) olup ortalama yaş  $50.3 \pm 20.37$  bulundu. Olgularda en küçük yaş 19, en büyük yaş 88 oldu. Hastanedeki izlem süresi ise ortalama  $6.46 \pm 6.30$  gün oldu. Kadın olguların (%78.2) erkek olgulardan (%21.8) belirgin olarak fazla görüldüğü hastalık MS oldu. MS grubunda ortalama yaş  $40.76 \pm 8.64$  oldu. 25-55 yaş aralığında dağılım gözlemlendi. Senkop etyolojisini araştırmak için yatırılan hasta grubunda ise 34 (%55.7) kadın, 27 (%44.3) olup ortalama yaş  $67.2 \pm 16.2$  bulundu. Başdönmesi olgularında 33 kadın, 27 erkek olup erkeklerde yaş aralığı 47-92 olup kadınlarda 28-88 oldu. Nörodejeneratif hastalıklardan; Parkinson hastalığında 7 erkek, 4 kadın olgu, bunamada ise 4 erkek, 3 kadın olgu görüldü. Bu olgular 65 yaş üzeriydi.

Takip edilen 805 olguda 2 yıl içinde 40 kadın 30 erkek olmak üzere 70 hasta exitus oldu.

## TARTIŞMA

Nörolojik hastalıklar zaman içinde görülme oranlarının artması, eşlik edebilecek mortalite, dizabilite oran artışları ile genel sağlık yükünde önemli yer tutmaktadır. Toplum ve coğrafi bölgelere göre prevalansı değişen SVH bu açıdan önemli nörolojik hastalıklardan biridir. 2010 yılında yapılan global hastalık yüküne göre SVH insidansı her bir yıl için 16.9 milyon insan olarak bildirilmiştir. SVH aynı zamanda yüksek gelir düzeyli ülkelerde görülme oranı düşük iken orta ve düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde daha sık görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalara göre SVH dünya çapında ikinci en sık ölüm nedeni iken sağlıklı kaybedilen yıl sayısı (Disability Adjusted Life Years) (DALY) hesaplamalarında ise üçüncü sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde, hastalığın prevalansı ve mortalitesi ile ilgili çalışma yeterli düzeyde değildir. Bilindiği kadarıyla toplam ölümler

içinde %15 ile ikinci sırada sağlıklı kaybedilen yıl sayısı hesaplamalarında da %5.9 ile üçüncü sırada yer almaktadır (2). Bizim yatan hasta grubumuzda en sık izlenen SVH oldu. Mortalitedeki yeri konusunda net bir veri elde edilemedi. Bununda en büyük nedeni, ülke genelinde olduğu gibi ölüm nedeni olarak kardiopulmoner arrestin belirtilmesi oldu. İnme alt tipine göre Kumral ve ark.'nın çalışmasında iskemik SVH %77, hemorajik tip ise %7 olarak bildirilmiştir (3). Dosya taramasında hemorajik inme oranı belirlenemedi. Bu olgular serebrovasküler hastalık grubu içinde yer almıştı. Literatürde SVH için yaş bağımlı insidans artışı erkeklerde kadınlara oranla 1.5 kat fazla bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda SVH cinsiyet açısından erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek orandaydı.

Epilepsi nörolojik hastalıklar içerisinde toplumda görülme oranı yüksek olan bir diğer hastalıktır. Epilepsi için, 2000 yılında, dünya çapında hastalık yükü tüm hastalıkların %0.5 kadarı olacağı tahmin edilmektedir (5). Prevalansı ise gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olup 57/10002dir. Türkiye'de ise Önal ve ark.'nın İstanbul'da yaptığı prevalans çalışmasında yaşam boyu epilepsi prevalansı %0.8, Topalkara ve ark.'nın Sivas il merkezindeki çalışmasında aktif epilepsi oranı binde 6.1 oranında bildirilmiştir (6,7). Bu oranlar genel toplum çalışması olup, çalışmamızda hastane yatışı gerektiren hasta grubunda da ikinci sıklıkta epilepsi olgularını saptanmıştır. Cinsiyet açısından da belirgin farklılık izlenmemiştir.

Kliniğimizde baş ağrısı, diğer sendromlar grubunda hipertansif baş ağrısı, idiopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) ve düşük BOS basınçlı baş ağrısı oldu. 12 olguda İİH gözlemlendi. İİH için daha önce insidans her yüzbin kişide 2 olarak bildirilmiştir ancak bu oranın obezitenin dünya çapında sık görülmesine paralel olarak artacağı düşünülmektedir. Hasta kayıtlarımızdan vücut kitle indeksi ile bilgi elde edilemedi. Hastaların poliklinik şartlarında sekonder nedenler dışlanan papil ödem dışında nörolojik

muayenesi normal olup lomber ponksiyon için yatırılmıştı. Bilindiği üzere İİH doğurganlık çağındaki kadınlarda sık izlenmektedir (8,9). Biz de kayıtlarda 9 kadın, 3 erkek İİH olgusu saptadık. Hipertansif baş ağrısı olan 19 olgu, tansiyon regülasyonu ve gelişebilecek olası intrakranial hemoraji riski nedeniyle yatırılarak izlenmişti. Diğer olgular, öyküsünde spinal anestezi olan ve olmayan dirençli baş ağrıları olan düşük BOS basınçlı baş ağrılarıydı.

Demyelinizan hastalıklar arasında en sık izlenen MS'in coğrafi bölgeye göre görülme oranı değişmekle birlikte dünya çapında 2.5 milyon insanı etkilemektedir (10). Türkiye'de ise hastalık prevalansı ile ilgili Börü ve ark.'nın İstanbul'da yaptığı çalışmada Maltepe bölgesinde 101.4/100.000, kıyı Karadeniz bölgesinde Kandıra'da 61/100.000, Geyve'de 41/100.000 ve Erba'da 53/100.000 olarak bildirilmiştir (11,12). Çelik ve ark.'nın Edirne'de yaptığı çalışmada ise prevalans 33.9/100.000 olarak bulunmuştur (13). MS yaşamın birinci ile yedinci dekadı arasında görülebileceği gibi ortalama tanı yaşı en sık 28-31 yaş aralığıdır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık izlenmektedir (10). Bizim çalışmamızda, yatan hasta grubumuzda iki yıl içinde MS hasta sayısı 44 oldu. Bu hastalar atak tedavisi veya tanıyı desteklemek için lomber ponksiyon amacıyla yatırılmıştı. Kadın olgu sayısı erkeklere göre belirgin fazlaydı.

Polinöropatiler içinde yatan hasta grubumuzda enflamatuar polinöropati, diğer grubunda 17 kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati (KİDP) bulundu. Ayrıca 3 GBS olgusu da kliniğimizde yatırılarak takip edilen hastalardı. Hastaların mevcut klinik ve elektrofizyolojik bulgularının yanı sıra BOS analizi ile de tanıları doğrulanmıştı. İntravenöz immunglobulin (IVIg) uygulanmıştı. Enflamatuar polinöropatiler edinsel, herhangi bir yaşta görülebilen akut ya da kronik formda izlenebilen polinöropatilerdir. Akut olarak bilinen form GBS, kronik olarak en sık bilinen KİDP olup diğeri de multifokal motor nöropatidir. GBS'da en sık izlenen alt form akut inflamatuvar demiyelinizan (AİDP) polinöropatidir.

Bizim de 3 GBS olgumuz elektrofizyolojik ve klinik olarak AİDP formundaydı. Bu olgulardan biri monoparezi (Sol üst ekstremitede) ile başlangıç göstermiş desenden seyri ile farklılık göstermiştir. GBS’de hastalık başlangıcından itibaren ilk 4 haftada progresyon izlenirken, KİDP de bu süre 8 haftaya uzayabilir. Bizim KİDP olgularımızda süre ve elektrofizyolojik olarak tanıyı destekleyiciydi.

Nöromusküler kavşak hastalıklarından postsinaptik form miyastenia gravis (MG) presinaptik Lambert Eaton sendromuna (LEMS) göre daha sık gözlenen otoimmün bir hastalıktır. MG’de bulber kas tutulumu nedeniyle oluşabilecek ve hayati tehlike yaratan myastenik kriz önemli bir tablodur. Bizim 7 olgumuzdan biri refrakter myastenik kriz nedeniyle uzun süre yoğun bakımda izlenmiş ve kaybedilmişti. Diğer olgular yeni tanı olup tedavi düzenlenmesi amacıyla yatırılarak izlenmiştir. LEMS ise alтта yatan %50 oranında görülen küçük hücreli akciğer kanseri nedeniyle önemli olup klinik ekstremitelerden başlangıç ile MG’den farklılık gösterir (15). Kliniğimizde 30 yaşında kadın hasta LEMS tanısı ile takip edilmiş, alтта yatan akciğer malignitesi saptanmamıştır. Progressif seyri nedeniyle de IVIg tedavisi almıştır.

Nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık izlenen Alzheimer ve Parkinson hastalığı yaş ile birlikte görülme sıklığı artan önemli dizabilite (Engellilik) nedenidir. Bu iki hastalığın dışında görülme oranı daha düşük olmakla birlikte motor nöron hastalığı da yaş ile insidans artışı gösterir (16). Bu hastalıklar progressif seyri, bakım yükü nedeniyle önemlidirler. Kliniğimizde ICD kodu bunama olarak kayıtlanan 7 Alzheimer demans dışında 11 Parkinson, 3 motor nöron hastası beslenme ve solunum problemleri nedeniyle yatırılarak izlenmiştir. Bu hasta grubunda yaş 65 üzerindedir. Ayrıca parkinsonizmi olan 5 olguda lomber ponksiyon sonrası NBH tanısı almıştır.

Başdönmesi nöroloji pratiğinde ve acil serviste sık görülen ve hastayı kötü etkileyen bir yakındır. Erişkinlerdeki yıllık prevalansı %5 insidansı ise %1.4

olup kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Olguların çoğu periferik olup bunu sınıflandırılmayan grup izler. Santral nedenler düşük orandadır (17,18). Kliniğimizde periferik nedenler açısından acil serviste kulak burun boğaz değerlendirmesinde patoloji saptanmayan ileri yaş nedeniyle olası santral nedenler açısından yatırılan hastalarda bir neden bulunamamıştır. Bir diğer sık görülen durum senkop, serebral hipoperfüzyona bağlı geçici bilinç kaybı olup birçok nedene bağlı olabilmektedir. Bizim olgularımızda benzer şekilde acil serviste acil kardiyak nedenler dışlanmış, olası epileptik durum, geçici iskemik atak şüphesi ile yatırılarak izlenmiştir.

Kliniğimizde takip ettiğimiz ender olgulardan biri de herpes virüs ensefaliti oldu. Otuz yaşında bayan hasta afazi ve sağ tarafında güç kaybı, inme benzeri klinik ile başvurmuş izleminde herpes ensefaliti tanısı almıştır.

Özet olarak sık gözlenen SVH ve epilepsi bizim kliniğimizde de en sık izlenen hasta grubu olmuştur. Bu hastalıklar sağlık giderlerindeki ve özürüllükteki payları nedeniyle de ayrı bir öneme sahiptir (19).

*Çıkar Çatışması:* Yoktur

## KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;18;383(9913):245-54.
2. Ozturk S. Epidemiology of cerebrovascular diseases and risk factors perspectives of the world and Turkey. *Turk J Geriatr*. 2010;13(1):51-8.
3. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(5):278-88. Doi:10.1159//000015866.
4. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical

- care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):915-26.  
Doi:10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
5. Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43(6):21-5.
6. Engel J. Epidemiology and etiology. In: Munsat TL, ed. *Epilepsy: Global issue for practicing neurologist.* 1<sup>st</sup> ed. New York. Demos Medical Publishing, 2005:35-42.
7. Topalkara K, Akyüz A, Sümer H, Bekar D, Topaktaş S, Dener Ş. Sivas il merkezinde tabakalı örneklem yöntemiyle gerçekleştirilen epilepsi prevalans çalışması. *Epilepsi.* 1999;5(1):24-9.
8. Wakerley BR, Tan MH, Ting EY. Idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia.* 2015;35(3):248-61.
9. Kosmorsky GS. Idiopathic intracranial hypertension: pseudotumor cerebri. *Headache.* 2014;54(2):389-93. Doi: 10.1111/head.12284.
10. Zurawski J, Stankiewicz J. Multiple sclerosis re-examined: Essential and emerging clinical concepts. *Am J Med.* 2018;131(5):464-72. Doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.
11. Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology.* 2006;27:17-21.
12. Börü ÜT, Taşdemir M, Güler N, Dilaver Ayık E, Kumaş A, Yıldırım S et al. Prevalence of multiple sclerosis: Door-to-door survey in three rural areas of Coastal Black Sea Regions of Turkey. *Neuroepidemiology.* 2011;37(3-4):231-5.  
Doi: 10.1097/MD.00000000000012856.
13. Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, Güldiken B, Özkan H, Yılmaz H et al. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Balkan Med J.* 2011;28:193-6.  
Doi:10.5174/tutfd.2010.04089.0.
14. Whitesell J. Inflammatory neuropathies. *Semin Neurol.* 2010;30(4):356-64. Doi: 10.1055/s-0030-1267279.
15. Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Neurol India.* 2008;56(3):305-13.
16. Keskin AO, Uncu G, Tanburoğlu A, Adapınar ÖD. Yaşlanma ve yaşlılıkla ilgili nörolojik hastalıklar. *Osmangazi Journal of Medicine.* 2016;38(Special Issue 1):75-82.  
Doi: <http://dx.doi.org/10.20515/otd.51945>.
17. Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol.* 2009;29(5):473-81. Doi: 10.1055/s-0029-1241043.
18. Y Min, I Kazuo, Wong WH, Shibata Y. A clinical epidemiological study in 2169 patients with vertigo. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(1):30-5. Doi: 10.1016/j.anl.2008.03.006.
19. Evlice A, Demir T, Aslan K, Bozdemir H, Demirkiran M, Ünal İ et al. Nörolojik hastalıklarda özürüllük. *Cukurova Medical Journal.* 2014;39(3):566-71.

## ANALYSIS OF TRAFFIC ACCIDENT VICTIMS ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT IN THE PROVINCE OF KIRSEHIR FROM MAY, 01, 2016 TO MAY, 01, 2018: A RETROSPECTIVE STUDY

*Kırşehir İlinde Trafik Kazası Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Mayıs 2016 – 1 Mayıs 2018 Tarihleri Arasında Yatan Hastaların Analizi: Retrospektif Çalışma*

Mehmet CANTÜRK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hosp., Dept. of Anesth. and Reanimation, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

### ABSTRACT

### ÖZ

**Objective:** To present the epidemiologic data of traffic accident victims hospitalized at an intensive care unit.

**Material and Methods:** Medical files of patients admitted to hospital as a traffic accident victim and hospitalized at intensive care unit from May 01, 2016 to May 01, 2018 were retrospectively analyzed. Age, gender, admission time, type of trauma, mechanical ventilation, and surgery were recorded.

**Results:** Of the 99300 patients hospitalized due to traffic accidents, 86 patients needed intensive care unit care. Mean age of the patients was  $41.80 \pm 23.04$  years. Fifty-five patients were male, and 31 patients were female. Sixty-two patients were under 60 years of age. Intensive care unit hospitalization was most frequent (39 patients, 45.3%) between 08:00-15:59 hours. Multiple trauma patients constituted 38.4% of the cases. Mean length of stay at the intensive care unit was  $2.94 \pm 4.01$ . Of the 86 patients; 51 were transferred to the wards, 14 transferred to a reference hospital, one discharged and 20 patients died.

**Conclusion:** Although patients admitted to intensive care unit due to traffic accidents constitute a small percentage, they still have a high mortality rate. Increasing measures of control at times when traffic accidents are common can prevent deaths in productive age groups.

**Keywords:** *Traffic accident, intensive care unit, vehicle, trauma*

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı yoğun bakım ünitesinde trafik kazası nedeniyle yatan hastaların epidemiyolojik verilerini sunmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** 01 Mayıs 2016 – 01 Mayıs 2018 tarihleri arasında trafik kazası nedeniyle hastaneye başvuran ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakım ünitesine kabul zamanı, travma tipi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, acil cerrahi müdahale gerekliliği kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Trafik kazası nedeniyle 99300 hasta hastaneye başvurmuş ve 86 hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Hastaların ortalama yaşı  $41.80 \pm 23.04$  idi. Hastaların 55'i erkek 31'i kadındı. Altmış iki hasta 60 yaşından küçüktü. Yoğun bakım ünitesine yatışın en sık olduğu zaman dilimi 08:00–15:59 saatleri arasındaydı ( $n=39$ , %45). Çoklu travma hastaları vakaların çoğunluğunu oluşturdu (%38.4). Yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi  $2.94 \pm 4.01$  gündü. Seksen altı hastadan 51'i servise nakledildi, 14'ü ileri bir merkeze sevk edildi, 1 hasta taburcu edildi ve 20 hasta öldü.

**Sonuç:** Ülkemizde trafik kazasına bağlı yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların oranı düşük olsa da hala yüksek mortaliteye sahiptir. Trafik kazalarının sık olduğu zaman dilimlerinde önlemlerin artırılması üretken yaşta ölümleri önleyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Trafik kazası, yoğun bakım ünitesi, taşıt, travma*



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Aşıkpaşa Mah., Şehit Ahmet Doğanün Cad., Çağlar Apartmanı 30/8 p.k: 40100, Merkez, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

**Phone / Telefon:** +905053574372

**Received / Geliş Tarihi:** 10.12.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-4753-3341

**Dr. Mehmet CANTÜRK**

**E-mail / E-posta:** drmcanturk@gmail.com

**Accepted / Kabul Tarihi:** 27.02.2019

## INTRODUCTION

Traffic accidents are injuries caused by a vehicle crash on a public road and are the leading cause of accidental injuries in the world (1-3). Traffic accidents are still one of the most critical public health problems in developing countries as in Turkey (1,3,4). Annually twenty to fifty million people are injured in traffic accidents worldwide, and more than a million of them die.

Since traffic accidents are preventable causes of injuries and deaths, increasing precautions against the occurrence of traffic accidents may decrease its incidence. Determining the most frequent time that traffic accidents occur is essential for planning the preventive measures. Moreover, increasing the penal sanction of traffic laws may be useful in decreasing the occurrence of traffic accidents.

The present study aims to obtain statistical data, assess the demographic characteristics, and present the epidemiologic data of traffic accident victims who were admitted to hospital due to a traffic accident and hospitalized in the intensive care unit (ICU).

## MATERIALS AND METHODS

After obtaining institutional board consent and ethical committee approval (Date: 31.07.2018, number: 2018-15/117) the current study was retrospectively designed to assess the medical files of eighty-six patients hospitalized at intensive care unit of Ahi Evran University Training and Research Hospital, a tertiary affiliation hospital, due to traffic accidents from May 01, 2016 to May 01, 2018. During the study period, 99300 patients were admitted to Ahi Evran University Training and Research Hospital as a traffic accident victim and total ICU admissions were 2641 during the same period.

### *Study Group Determination and Data Collection*

Medical files of the patients hospitalized in ICU from May 01, 2016 to May 01, 2018 were analyzed to

determine the patients that were admitted as a traffic accident victim. The number of patients admitted to our hospital in the same period was also determined from the medical files of the patients. Demographic characteristics of patients as age, gender, time of admission to ICU, the month and the season during which the traffic accident happened, traumatized body region(s), type of trauma (either single-site or multi-trauma), discharge status from ICU, whether the victim was in the vehicle or out of the vehicle during the accident, length of stay at ICU were determined and recorded for statistical analysis.

### *Statistical Analysis*

Data obtained from the medical files of eighty-six patients were analyzed. IBM SPSS version 20.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used to analyze the data of the current study. Demographic data were expressed as mean, standard deviation, median, percentages or numbers as appropriate.

## RESULTS

Data obtained from medical files of eighty-six patients hospitalized at the ICU as a traffic accident victim were included in the present study. Of the eighty-six patients, fifty-five patients (64%) were male, and thirty-one patients (36%) were female. Mean age of the patients was  $41.8 \pm 23.04$ . Eighteen patients (20.9%) were under the age of eighteen, and sixty-eight patients (79.1%) were adult. Patient characteristics are presented in Table 1. Distribution of patients according to age groups is presented in Figure 1.

The incidence of traffic accidents was higher in summer (32.5%). Traffic accidents were most frequent in July (n=15, 17.4%). The distribution of patients according to months of the year is presented in Figure 2. Most of the accidents happened in 2017 (n=37, 43%). The incidence of patient admission to ICU was most frequent at 16:00-16:59 hours (n=8, 9.3%). No patient admission was determined between 05:00-08:59

hours. Thirty-nine patients (45.3%) were accepted to ICU between 08:00-15:59 hours and fifteen patients

(%17.4) were accepted to ICU during the night shift (Table 2).

**Table 1:** Patient Characteristics

Patient Characteristics		n	%
Age(y), (mean ± SD)		41.80 ± 23.04	
Gender	Male	55	64
	Female	31	36
Patient Admission Year	2016	31	36
	2017	37	43
	2018	18	21
Need for Mechanical Ventilation	Yes	24	27.9
	No	62	72.1
Need for Emergent Surgery	Yes	40	46.5
	No	46	53.5
Patient Position	In-vehicle	79	91.9
	Out of vehicle	7	8.1
Discharged as	Transported to ward	52	60.4
	Transported to a reference center	14	16.3
	Exitus	20	23.3

Minimum length of stay at the ICU was one day (n=50, 58.1%) and maximum length of stay was twenty-five days (n=1, 1.2%). Mean length of stay was 2.94±4.01 days. Eighty-one patients (94.2%) stayed at the ICU less than ten days (Figure 3).

Thirty-three patients (38.4%) had multi-trauma, and fifty-three patients (61.6%) had single-site trauma (Table 3). Head trauma was the leading cause of single-site injuries (n=23, 26.7%) whereas urogenital injury was determined in one patient as a single site injury after a traffic accident.

**Table 2:** Distribution of patients according to the time of hospitalization to the intensive care unit

ICU admission time	(n)	%
24:00-07:59	15	17.4
08:00-15-59	32	37.2
16:00-23:59	39	45.4
Total	86	100.0

**Table 3:** Distribution of patients according to the trauma sites

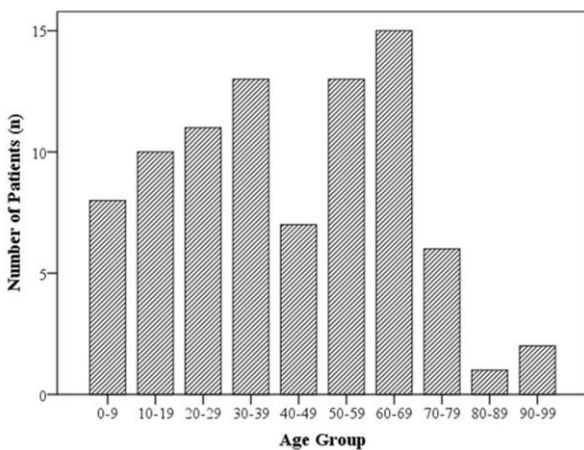
Trauma Type	Trauma site	(n)	%
Single site trauma	Head and neck (HN)	23	26,7
	Extremity (Extr)	11	12,8
	Chest (CS)	8	9,3
	Abdomen (Abd)	7	8,1
	Soft tissue (STT)	3	3,5
	Genitalia (Gen)	1	1,2
Multitrauma	More than one site	33	38,4
Total		86	100

Forty-six patients (53.5%) did not need surgical intervention, but forty patients (46.5%) underwent emergent surgery. Of the forty patients that were operated, 97.5% (n=39) were in the vehicle during the traffic accident, but only 2.5% (n=1) of the patients who was injured out of the vehicle needed emergent

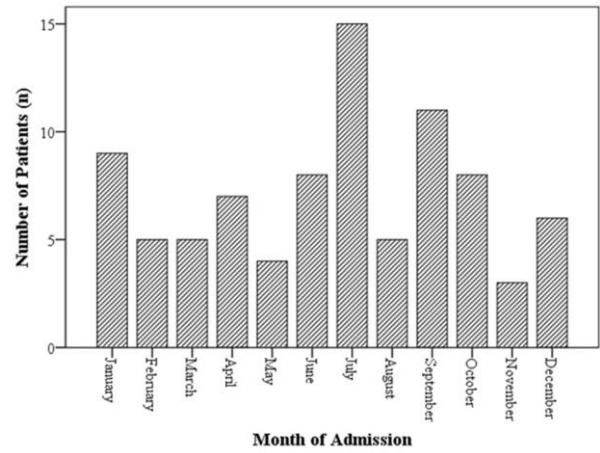
surgical intervention. Twenty-four patients (27.9%) needed mechanical ventilation during their stay at ICU, but 62 patients (72.1%) did not need mechanical ventilation.

Of the eighty-six patients hospitalized at ICU as a victim of a traffic accident, seventy-nine patients were in the vehicle (91.9%), and only seven patients (8.1%) were out of the vehicle during the traffic accident. Out of vehicle injury, victims were dominantly male patients (6 male vs. one female) whereas in vehicle traffic accident patients distributed evenly (49 male vs. 39 female).

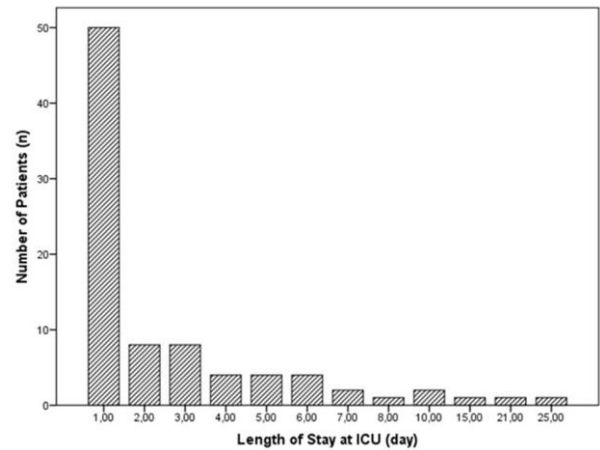
Sixty-six patients were discharged from ICU to the hospital wards or to a reference hospital, but twenty of them died. There were seventy-nine in-vehicle traffic accident victims and their outcomes were as follows: 50 patients (63.29%) were transferred to hospital wards, 14 patients (17.72%) were transferred to a reference hospital, 14 patients (17.72%) died and one patient (1.27%) was discharged to home whereas of the seven out of vehicle traffic accident victims 1 patient (14.28%) was transferred to hospital ward and 6 patients (85.72%) died.



**Figure 1:** Distribution of Patients According to Age Groups



**Figure 2:** Distribution of Patients According to Intensive Care Unit Admission Month.



**Figure 3:** Distribution of Patients According to Length of Stay at Intensive Care Unit

## DISCUSSION

Traffic accidents are one of the most common causes of admission to emergency departments of hospitals in developing countries and constitute a significant part of the cause of death also in developed countries (5-8). In the current study, 99300 patients were admitted to hospital because of being injured in a traffic accident. During the same time interval, the number of patients hospitalized at the ICU was 2641 and only 86 of them (3.25%) were hospitalized due to a traffic accident.



In a study reported from Tanzania by Chalya et al of the eight hundred and forty-one ICU admissions two hundred and twenty-one patients (26.27%) were admitted to ICU due to traffic accidents which is nine times more than the present study (9). The reasons for this difference may be the developmental state of the country, level of traffic education, and the bounds of possibility of the country such as well-established highways, signalization and traffic control.

Beyaztaş et al have reported that the distribution of the male/female ratio of the patients admitted to the emergency department of the hospital due to a traffic accident was 69.84% male/ 30.16% female (10). Meral et al have also reported the distribution of traffic accident cases according to gender as 63.4% males and 36.6% females (11). The results of the present study are in agreement with these studies since we found 64% (n=55) of the patients admitted to ICU due to traffic accident were males, and 36% (n=31) were females.

In the present study, mean age of patients was  $41.8 \pm 23.04$  which is a decade more than the results of Meral et al, Mandıracıoğlu et al, Gören et al, and also the results of studies from foreign countries (2,8,11-17). These previous studies have investigated the admissions to hospital due to traffic accidents. In the present study, a subgroup of patients admitted to hospital due to a traffic accident (patients that need ICU care) was analyzed. With the increasing age, the number of comorbidities increases which distorts the general health condition of the patients and an unexpected trauma (i.e., traffic accident) adds on to the worsening of the health condition of a patient. This may be the reason why mean age of patients admitted to ICU are a decade older than the patients admitted to hospital due to traffic accidents.

Traffic accidents are reported to be more frequent in summer which is coherent for the present study (2,5,11,13,15,17). We determined 32.5% (n=28) of the

traffic accidents happened in summer and 17.4% (n=15) of them were in June. The reason of the increased frequency of traffic accidents in summer may be the increased number of patients traveling for a summer holiday in summer, and another reason which may be more important for our province is that expatriates are returning to the homeland in summer which increases the traffic intensity.

Traffic accident victims were most frequently admitted to ICU at 16:00-23:59 time interval (n=39, 45.4%) in the present study. This ratio was consistent with the studies reporting the frequency of traffic accident occurrence in our country (5,11,14-18). The increased frequency of traffic accidents within this period may be due to its overlapping with the rush out time, sunset and the fatigue of the drivers.

Multi-trauma patients constituted 38.4% of patients. In the single site injuries group, head trauma was the leading cause of ICU admissions in our study with a frequency of 26.7% followed by extremity injuries (12.8%). This finding was in contrast with the results of the previous studies reported from Turkey however it is consistent with the results of a recent study reported by Meral et al where he attributed the difference of his results from the former studies to the difference in the study group including in-vehicle or out of the vehicle patient population (11,14,15,17,19,20). In the current study, we included all patients admitted to ICU because of traffic accidents regardless of the traffic accident victim was in or out of the vehicle. The head trauma patients lead in ICU admissions in our country. Other possible explanations may be the inadequate traffic education and resistance against seat belt wearing. Another reason may be the inadequacy of penal sanction of traffic laws and traffic control measures.

In the present study, the overall mortality rate was 23.25% (n=20) which was lower than the studies reported by Chalya et al (32.7%) from Tanzania and

Adenakan et al (53.3%) from Nigeria (9,21). The difference between the results may be explained by the economic, social and cultural development of the countries and the health budget expenditures all of which affect the quality of health services and the outcomes after ICU admissions.

Traffic accident related deaths at ICU are most frequent under the age of 60 which is the productive age group in Turkey. This result is consistent with the results of Sharma et al who reported that traffic accident related deaths are more common under the age of 50 (22). Traffic accidents are a preventable cause of accidental injuries which leads to loss of lives, health budget expenditures, and active working population.

In the present study, the majority of the patients (79 patients, 91.8%) were in-vehicle traffic accident victims, and their mortality rate was 17.72% (14 patients), whereas the mortality rate of out of vehicle traffic accident victims was 85.72%. Although the number of out of vehicle victims is less than the in-vehicle traffic accident victims, their mortality rate is significantly higher. Therefore, measures to prevent out of vehicle accidents should be taken to save lives.

To conclude, traffic accidents are preventable causes of deaths, workforce loss, and increased health budget expenditures in our country. Although the number of ICU admissions due to traffic accidents is decreasing annually, mortality rates are still high. Measures such as increasing traffic controls in summer and especially at rush out times, increasing traffic education and increasing the penal sanction of traffic laws may be helpful to decrease the incidence of traffic accident related ICU admissions.

*Acknowledgments:* None related to the present manuscript.

*Conflicts of Interest:* No conflicts of interest to declare.

## REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). WHO Injury Chart Book. Department of injuries and violence prevention noncommunicable diseases and mental health cluster. Accessed date: 17 December 2018:<http://apps.who.int/iris/handle/10665/42566>.
2. Dirlik M, Çakır Bostancıoğlu B, Elbek T, Korkmaz B, Çallak KF, Gün B. Features of the traffic accidents happened in the province of Aydın between 2005 and 2011. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20(5):353-8.
3. World Health Organization (WHO). The World Report on Traffic Injury Prevention. Accessed date: 17 December 2018: [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/publications/road\\_traffic/world\\_report/en/](https://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/road_traffic/world_report/en/).
4. Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK). Ulaştırma İstatistikleri. Trafik Kaza İstatistikleri. Erişim tarihi: 17 Aralık 2018: [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1051](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1051).
5. Göksu E, Çete Y, Kanalcı H, Kılıçaslan İ. Demographic and clinical properties of patients presenting with traffic accidents and its association with blood alcohol concentration. *Turk J Emerg Med.* 2008;8(1):26-31.
6. Töro K, Hubay M, Sótonyi P, Keller E. Fatal traffic injuries among pedestrians, bicyclists and motor vehicle occupants. *Forensic Sci Int.* 2005;151(2-3):151-6.
7. Sirlin CB, Brown MA, Andrade-Barreto OA, Deutsch R, Fortlage DA, Hoyt DB et al. Blunt abdominal trauma: clinical value of negative screening US scans. *Radiology.* 2004;230(3):661-8. Doi: 10.1148/radiol.2303021707.
8. Brown MA, Casola G, Sirlin CB, Patel NY, Hoyt DB. Blunt abdominal trauma: screening us in 2,693 patients. *Radiology.* 2001;218(2):352-8. Doi: 10.1148/radiology.218.2.r01fe42352.

9. Chalya PL, Gilyoma JM, Dass RM, Mchembe MD, Matasha M, Mabula JB et al. Trauma admissions to the intensive care unit at a reference hospital in Northwestern Tanzania. *SJTREM*. 2011;19:61. DOI:10.1186/1757-7241-19-61.
10. Beyaztaş FY, Alagözlü H. The evaluation of the traffic accident cases applying to the emergency department of the hospital of the Cumhuriyet University in 1998. *Ulus TravmaDerg*. 2002;8:29-33.
11. Meral O, Aktaş EÖ, Ersel M. Examination of morbidity and mortality of cases according to intra-vehicle position and accident mechanism. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018;24(3):216-23. Doi: 10.5505/tjtes.2017.34662.
12. Mandıracıoğlu A, Hancı İH, Yavuz C, Aktaş EÖ. İzmir ilinde trafik kazalarında insane faktörü. *Karababa AO, Uçku R. IV. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. Bildiriler Kitapçığı; 12-16 Eylül 1994, Didim, Türkiye. 1994. s.13-5.*
13. Gören S, Subaşı M, Tıraşçı Y, Kaya Z. Deaths related to traffic accidents. *J Foren Med*. 2005;2(1):9-13.
14. Karbeyaz K, Balcı Y, Çolak E, Gündüz T. Characteristics of the traffic accidents in Eskişehir between the years 2002 and 2007. *J Foren Med*. 2009;6(2):65-73.
15. Aydeniz E, Ünalı M, Güneyse Ö, Eryiğit H. The retrospective evaluation of injuries owing to traffic collisions in emergency department. *J Kartal TR*. 2014;25(1):5-12. Doi: 10.5505/jkartaltr.2014.67044.
16. Emniyet Genel Müdürlüğü (EGM) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na trafik kazası nedeniyle başvuran adli olguların değerlendirilmesi. Trafik Hizmetleri Başkanlığı. Erişim Tarihi: 17 Aralık 2018: <http://www.trafik.gov.tr/SiteAssets/Yayinlar/Bildiriler/pdf/A5-13.pdf>.
17. Serinkan M, Özen M. Characteristics of injuries due to traffic accidents in the pediatric age group. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(3):243-7. DOI: 10.5505/tjtes.2011.13845.
18. Yavuz C, Mandıracıoğlu A, Hancı İH, Aktaş EÖ. İzmir İli'nde Trafik Kazalarında Teknik Boyutu. *Karababa AO, Uçku R. IV. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. Bildiriler Kitapçığı; 12-16 Eylül 1994, Didim, Türkiye. 1994. s.136-9.*
19. Varol O, Eren ŞH, Oğoztürk H, Korkmazı, Beydilli İ. Investigation of the Patients Who Admitted After Traffic Accident to the Emergency Department. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;28(2):55-60.
20. Bilgin UE, Meral O, Koçak A, Aktaş EEÖ, Kıyan S, Altuncı YA. Legal examination of the patients admitted to the Emergency Service of Ege University Hospital due to traffic accidents in 2011. *Ege Journal of Medicine*. 2013;52(2):93-9.
21. Adenekan AT, Faponle AF. Trauma admissions to the ICU of a tertiary hospital in low resource setting. *African Journal of Anaesthesia and Intensive Care*. 2009;9(1):5-7. Doi: 10.4314/ajaic.v9i1.47983.
22. Sharma BR, Harish D, Sharma V, Vij K. Road-traffic-accidents-a demographic and topographic analysis. *Med Sci Law*. 2001;41(3):266-74. Doi: 10.1177/002580240104100311.

## EFFECTS OF THYMOQUINONE, ZEOLITE AND PLATELET RICH PLASMA ON THE HEALING OF ISCHEMIC COLONIC ANASTOMOSIS

### *İskemik Kolon Anastomoz İyileşmesinde Timokinon, Zeolit ve Plateletten Zengin Plazmanın Etkinliği*

Faruk PEHLİVANLI<sup>1</sup>, Gökhan KARACA<sup>2</sup>, Oktay AYDIN<sup>3</sup>, Canan ALTUNKAYA<sup>4</sup>, İbrahim Tayfun ŞAHİNER<sup>5</sup>, Hüseyin ÖZDEN<sup>6</sup>, Hafize UZUN<sup>7</sup>, Mevlüt Recep PEKÇİCİ<sup>8</sup>

<sup>1,2,3</sup> Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Hitit University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, ÇORUM, TÜRKİYE

<sup>6</sup> Ahi Evran University Medical Faculty, Department of General Surgery, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

<sup>7</sup> Istanbul University, Department of Biochemistry, İSTANBUL, TÜRKİYE

<sup>8</sup> Ankara Training and Research Hospital, Department of General Surgery, ANKARA, TÜRKİYE

#### ABSTRACT

#### ÖZ

**Objective:** Anastomosis on ischemic intestines is a problematic issue in daily surgical routine. In this study, we investigated the potential effects of thymoquinone, zeolite and platelet rich plasma.

**Material and Methods:** Fifty rats were divided into five groups. In the sham group all rats underwent colonic anastomosis without any ischemic insult. Colonic anastomosis was performed after mesenteric ischemia was induced by clamping the superior mesenteric artery in other study groups. In the control group, no medication was given to the rats after ischemic anastomosis. In Zeolite group and thymoquinone group, Zeolite and thymoquinone were applied locally on the anastomosis. In the platelet rich plasma group, platelet rich plasma was applied locally on the anastomosis. All the rats were sacrificed on the 10th day. Blood and tissue samples were retrieved.

**Results:** Hydroxyproline levels were not different between the groups. Bursting pressure was higher in the thymoquinone group than the control group. Reepithelization was higher than the zeolite group in the sham and thymoquinone groups. TNF- $\alpha$  and IL 1 $\beta$  levels were significantly higher in the sham group than all the other groups. TNF- $\alpha$  and IL 1 $\beta$  levels were also significantly higher in the thymoquinone, zeolite and platelet rich plasma groups than the control group and higher in the thymoquinone group than the zeolite and platelet rich plasma groups. Inflammation and ischemic necrosis levels were not different between the groups.

**Conclusion:** Our data is suggesting that thymoquinone and platelet rich plasma have positive effects on ischemic anastomosis healing, while thymoquinone has the best results.

**Keywords:** *Nigella sativa*, zeolite, platelet rich plasma, ischemia, anastomosis

**Amaç:** Günlük cerrahi rutinde iskemik barsakların anastomozu önemli bir sorundur. Biz bu çalışmada timokinon, zeolit ve plateletten zengin plazmanın potansiyel etkilerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Toplam elli rat beş gruba ayrıldı. Sham grubuna iskemi olmaksızın kolonik anastomoz yapıldı. Çalışma gruplarında superior mezenterik arterin klemplenmesiyle oluşturulan mezenterik iskemi sonrası kolon anastomozu yapıldı. Kontrol grubuna iskemik anastomoz sonrası ilaç verilmedi. Zeolit, timokinon ve plateletten zengin plazma grubunda ilaç lokal olarak uygulandı. 10. günde ratlar sakrifiye edildi, doku ve kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** Hidroksiprolin seviyelerinde gruplararası fark yoktu. Patlama basıncı timokinon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Reepitelizasyon sham ve timokinon grubuna göre zeolit grubunda daha yüksekti. Sham grubunda diğer gruplara kıyasla TNF- $\alpha$  ve IL 1 $\beta$  düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL 1 $\beta$  düzeyleri timokinon, zeolit ve plateletten zengin plazma gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ve bu üçü arasında timokinon grubunda en yüksekti. İnflamasyon ve iskemik nekroz seviyeleri arasında gruplar arası anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Sonuçlarımız timokinon ve plateletten zengin plazma'nın iskemik anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiş ve timokinon ile en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Nigella sativa*, zeolit, plateletten zengin plazma, iskemi, anastomoz



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Kırıkkale University Medical Faculty, Dept. of General Surgery, Yenışehir Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Phone / Telefon:** +90 4444071

**Received / Geliş Tarihi:** 05.02.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-2175-8756, <sup>2</sup>0000-0002-5107-5999  
<sup>5</sup>0000-0002-3921-7625, <sup>6</sup>0000-0002-2786-3805

**Dr. Gökhan KARACA**

**E-mail / E-posta:** gokhankaracaa@yahoo.com

**Accepted / Kabul Tarihi:** 28.02.2019

<sup>3</sup>0000-0001-5728-0128, <sup>4</sup>0000-0001-9074-6671  
<sup>7</sup>0000-0002-1347-8498, <sup>8</sup>0000-0002-5566-8134

## INTRODUCTION

Management of intestinal ischemia and ischemic intestinal wounds are very problematic in daily surgical routine. Since the intestines are supplied by terminal arteries, prolonged ischemia can cause irreversible damages on intestines. Investigators are trying to reduce the damages caused by ischemia. Numerous substances and procedures have been tested for a long time and research is continuing on this subject. But the research about the management of ischemic intestinal wounds and anastomosis has not given very successful results so far.

Natural Zeolites have specific non-biological properties. In addition, their long-term physical-chemical stability in biological environments give rise to the idea that it can be of use in different biological settings. They can be used as antibacterial agents, diet additives and vaccine adjuvants. They are also suggested for anti cancer therapy and ion exchange in hemodialysis (1).

Thymoquinone (TMQ) is a plant extract (active derivative of *Nigella sativa* or black seed) that has been shown to have antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant effects (2-4).

Platelet rich plasma (PRP) is shown to contain growth factors with demonstrated cytoprotective properties (5). It is also shown to have positive effects on diabetic ulcers on humans with critical limb ischemia (6). PRP is also shown to be effective on the healing of colonic anastomosis (7,8).

In this study, the potential effects of Zeolite, TMQ and PRP on colonic anastomotic integrity and healing in an experimental ischemic colitis model is investigated.

## MATERIALS AND METHODS

The study was carried out under the permission of the local Ethics Committee of Experimental Animal Studies of Kırıkkale University (Date: 09.01.2014,

number: 2014/10) and according to the "Principles of Laboratory Animal Care" (NIH Publication Vol 25, No. 28 revised 1996; <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not96-208.html>) and ARRIVE Guidelines. Fifty-five Wistar Albino male rats weighing between 300-350 g were used for the study. The number of animals in each group was the least number required to run statistical analysis.

*Preparation of PRP:* Under general anesthesia, 15 ml of blood was sampled by open cardiac puncture from 5 rats which were sacrificed afterwards. The blood samples were centrifuged and the PRP was prepared by buffy coat method as described by Dhurat and Sukesh (9).

*Study Groups:* Fifty rats were divided into five groups each consisting of 10 rats. In the sham group, all rats underwent colonic anastomosis without any ischemic insult. Left colonic end-to-end anastomosis with a single layer of 5/0 interrupted polypropylene sutures performed after mesenteric ischemia induced by clamping the superior mesenteric artery for 20 minutes was the standard surgical intervention in other study groups. In the control group, no medication was given to the rats after ischemic anastomosis. In Zeolite group and TMQ group, Zeolite (2mg/1ml saline) and TMQ (2mg/1ml saline) were applied locally on the anastomosis. In the PRP group, PRP (1 ml) was applied locally on the anastomosis. All the rats were sacrificed on the 10th day. Blood and tissue samples were retrieved for biochemical and histopathologic examination.

*Histopathological Evaluations:* Tissue samples kept in 10% formaline were embedded in paraffin blocks. Haematoxyline eosine was used to stain five-micron-thick tissue slices. A blinded pathologist examined the tissue samples under light microscopy (U-MDOB3, Olympus, Tokyo, Japan). Presence of inflammatory cells, reepithelization of anastomotic mucosa, breakdown of muscular layer, and inflammatory

infiltration at the anastomotic line were the surrogate parameters chosen to study histopathologic effects of

the substances on ischemic colonic healing (Tables 1,2,

**Table 1:** Reepithelisation of anastomotic mucosa (components)

Grade 0	No epithelisation at anastomotic line
Grade 1	Incomplete coverage of the anastomotic line with a single cell layer
Grade 2	Complete coverage of the anastomotic line with a single cell layer
Grade 3	Complete reepithelisation with glandular epithelium

**Table 2:** Destruction of muscular layer

Grade	Ischemic necrosis	Completeness of muscular layer	Inflammatory Inflammation
Grade 1	None	Complete disruption	None
Grade 2	Minimal	Incomplete disruption	Minimal
Grade 3	Moderate	Complete healing	Moderate
Grade 4	-	-	Severe

**Table 3:** Inflammation at anastomotic line

Grade	Neutrophil	Lymphocyte	Histiocyte	Giant cell
Grade 1	None	None	None	None
Grade 2	Minimal	Minimal	Minimal	Minimal
Grade 3	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Grade 4	Severe	Severe	Severe	Severe

*Biochemical Evaluations:* TNF- $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) and tissue hydroxyproline (OHP) levels were chosen as surrogate parameters to evaluate inflammation and wound healing. They were measured by ELISA method (Eastbiopharm Co. Ltd., Hangzhou, China). Bursting pressure was chosen as the mechanical indicator of healing.

*Statistical Analysis:* The research data was analyzed by SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Descriptive statistics were presented as median (minimum-

maximum). Normality of distribution was evaluated by histogram and probability plots as well as Shapiro-Wilk Test. As it was determined that all measurement variables did not show normal distribution, Kruskal Wallis Test was used for intergroup analysis. When significant difference was detected, Bonferroni corrected Mann-Whitney U test was used in post-hoc bilateral comparisons to identify the source of difference. Confidence interval was 95%. Statistical significance level was accepted as  $p < 0,05$  with one-sided probability

## RESULTS

OHP levels did not differ among the groups. Bursting pressure was found to be higher in the TMQ group when compared to the control group. The bursting pressure of the TMQ group was statistically higher than the sham, control and Zeolite groups respectively ( $p < 0,05$ ). Bursting pressure in PRP group was higher than the Zeolite group as well ( $p < 0,05$ ). (Table 4)

Reepithelization was higher in the sham and TMQ groups than the Zeolite group ( $p < 0,05$ ). In addition, the reepithelization rate of the PRP group was statistically higher than the Zeolite group ( $p < 0,05$ ). (Table 4) (Figure 1)

TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels were significantly higher in the sham group than all the other groups ( $p < 0,05$ ). TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels were also significantly higher in the TMQ, Zeolite and PRP groups than the control group and higher in the TMQ group than the Zeolite and PRP groups ( $p < 0,05$ ). (Table 4)

Inflammation at the anastomotic line, destruction of the muscular layer levels were not statistically different between the groups. (Table 4) (Figure 2)

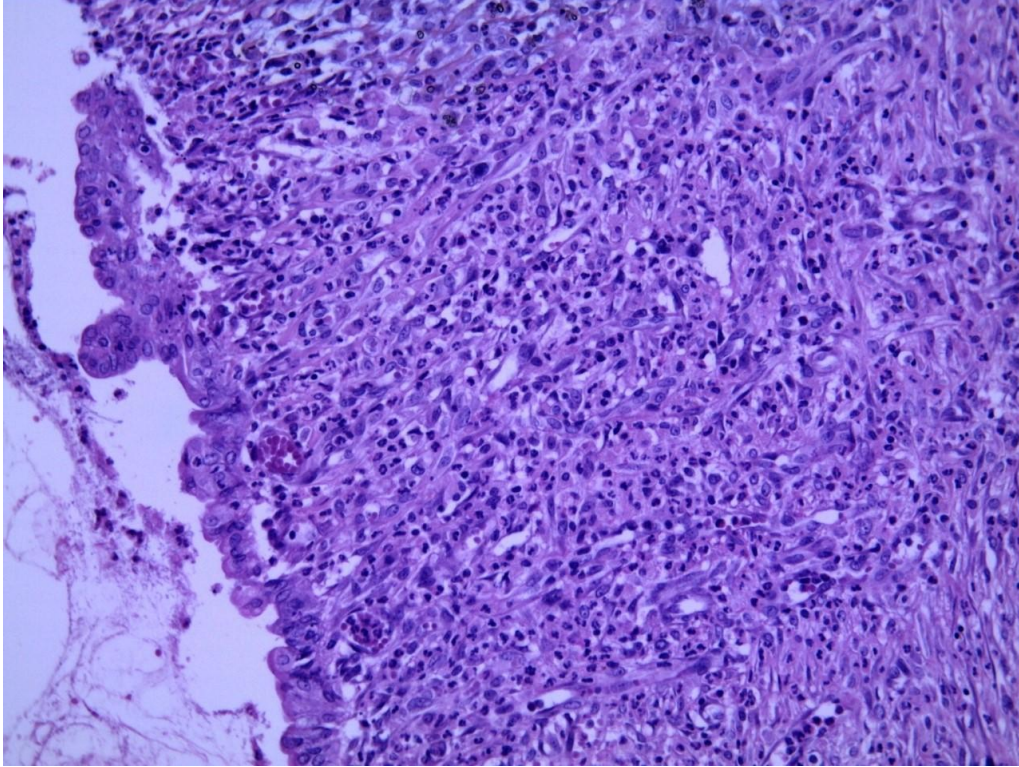
**Table 4.** OHP, TNF- $\alpha$ , IL-1B, re-epithelialization score and bursting pressure values of the groups

	Group I	Group II	Group III	Group IV	Group V	p-value <sup>1</sup>
OHP	479.42 (219.44-978.91)	371.27 (164.51-785.45)	473.03 (215.33-963.43)	459.15 (182.44-738.21)	613.22 (158.55-801.82)	0.267
TNF- $\alpha$	160.50 <sup>a,b,c,d</sup> (102.56-195.24)	33.14 <sup>a,e,f,g</sup> (19.26-66.53)	102.44 <sup>b,e,h,i</sup> (68.24-132.27)	75.85 <sup>c,f,h</sup> (56.22-81.24)	77.45 <sup>d,g,i</sup> (65.24-89.24)	<0.001
IL-1B	165.19 <sup>a,b,c,d</sup> (105.21-197.89)	32.86 <sup>a,e,f,g</sup> (20.49-67.76)	100.19 <sup>b,e,h,i</sup> (66.28-130.31)	73.73 <sup>c,f,h</sup> (54.26-79.28)	75.47 <sup>d,g,i</sup> (63.28-87.28)	<0.001
Reepithe- lialization	2.00 <sup>c</sup> (0.00-2.00)	1.00 (0.00-2.00)	2.00 <sup>h</sup> (1.00-2.00)	0.50 <sup>c,h,j</sup> (0.00-1.00)	1.50 <sup>j</sup> (1.00-2.00)	0.011
Bursting pressure	217.50 <sup>b,c</sup> (190.00-240.00)	200.00 <sup>e</sup> (230.00-90.00)	235.00 <sup>b,e,h</sup> (220.00-250.00)	132.50 <sup>c,h,j</sup> (85.00-150.00)	225.00 <sup>j</sup> (180.00-250.00)	<0.001

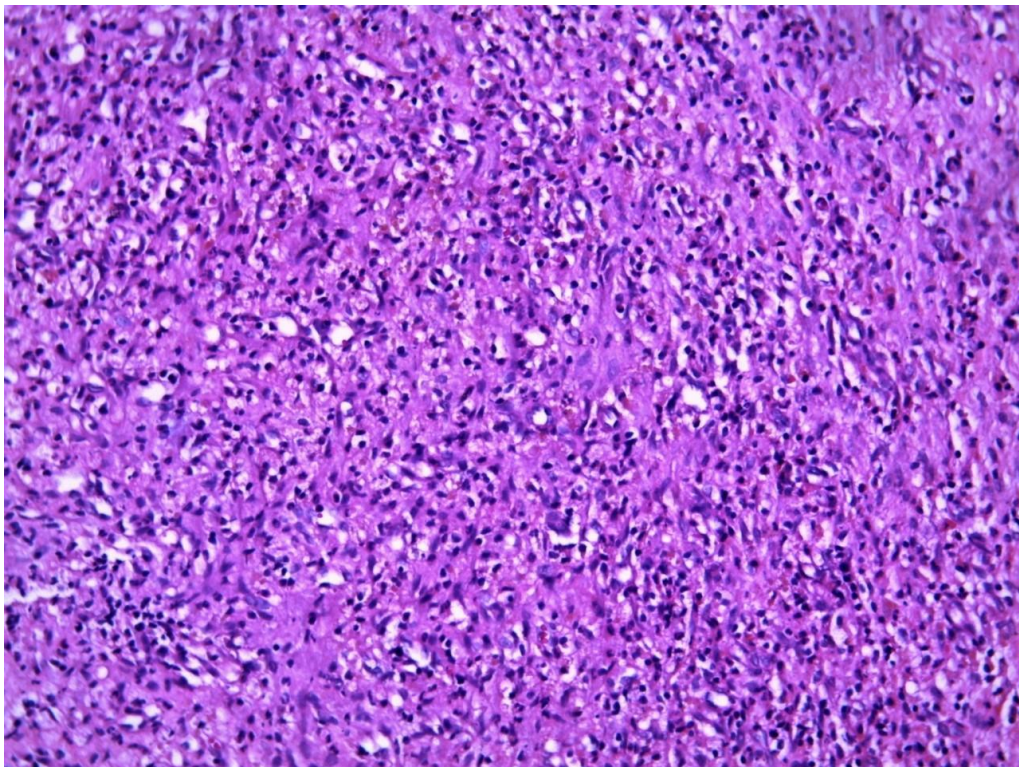
Values are presented as median (intraquartile range)

Group I: Sham; Group II: Control; Group III: TMQ; Group IV: Zeolite; Group V: Platelet-rich plasma (PRP)

<sup>1</sup>Kruskal-Wallis test, a) Group I-Group II ( $p < 0,05$ ), b) Group I-Group III ( $p < 0,05$ ), c) Group I-Group IV ( $p < 0,05$ ), d) Group I-Group V ( $p < 0,05$ ), e) Group II-Group III ( $p < 0,05$ ), f) Group II-Group IV ( $p < 0,05$ ), g) Group II-Group V ( $p < 0,05$ ), h) Group III-Group IV ( $p < 0,05$ ), i) Group III-Group V ( $p < 0,05$ ), j) Group IV-Group V ( $p < 0,05$ ).



**Figure 1:** Reepithelization of anastomotic mucosa, Grade 2, Haematoxyline eosine, x20 magnification



**Figure 2:** Inflammatory granuloma and formation of granulation tissue, Grade 3, Haematoxyline eosine, x20 magnification



## DISCUSSION

Intestinal ischemia and anastomoses accomplished under ischemic conditions are important problems in colorectal surgery. Since the vessels of intestines are terminal vessels, ischemia rapidly alters the viability of intestines. There has been ongoing research on this subject where different molecules have been investigated (10). In this study, we aimed to investigate and compare potential effects of TMQ, PRP and Zeolite on anastomoses accomplished under ischemia.

TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were widely studied in previous studies. They are well known mediators of inflammation. But there is not any standard level of these mediators set for wound healing of especially ischemic intestines. In previous studies, cytokines on different days of wound healing were investigated. In the study by Alzoghaibi et al, it was found that IL-1 $\beta$  expression peaked at days 5 and 7 in small bowel and colonic wounds (11). According to the authors, the high expression in IL-1 $\beta$  levels in small bowel and colon might explain the accelerated healing process in these wounds (11). In wound healing, tissue macrophages which are essential for wound healing become principal cells in the wound by the third day. These cells regulate and control wound healing (12). The macrophage becomes either an inflammatory macrophage or a responsive macrophage. Phagocytosis, enzymatic degradation of extracellular connective tissue, regulation of wound matrix remodelling are important features of the macrophage. These macrophages control wound healing by releasing growth factors namely, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), interleukin (IL), and tumor necrosis factor (TNF). Thus by the third day of wound healing, levels of TNF- $\alpha$  and IL 1 are likely to increase. Our results are in concordance with this proposition.

Tadros et al, insisted on the importance of IL 1 in the ischemia reperfusion injury of intestines caused by

severe burn in their study (13). In severely burned patients, there was a marked reduction in IL 1 production by blood monocytes (13). Interleukin-1 $\alpha$  administration was shown to improve survival in the animal model of burn wound sepsis. Pretreatment with IL 1 was effective in a decreasing ischemia-reperfusion injury. Our results supported this data in a different way. The lowest levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were in the control group in which an intestinal ischemia reperfusion injury was created without a treatment while the highest levels were detected in the sham group in which there was no ischemia. Among the four groups with ischemic anastomosis, lowest levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were obtained from control group. In addition, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were highest in TMQ group than the PRP and Zeolite group on the 10th day. On the other hand, bursting pressure was the highest in the TMQ group.

From the point of view of bursting pressure, reepitelization rate, TNF- $\alpha$  and IL 1 $\beta$  levels, we can say that, on the 10th day of ischemic colonic anastomosis, PRP and TMQ have positive effects on wound healing, while TMQ has the best results. TMQ, PRP and Zeolite were not compared in the previous studies.

The investigated molecules TMQ, PRP and Zeolite positively altered the cytokine levels in different levels. When cytokine levels and bursting pressure values of each group were evaluated together, it was seen that in Zeolite group, the improvement in the cytokine levels were not supported by bursting pressure values. Reepithelization was also better in TMQ and PRP groups when compared with Zeolite group. These findings suggest that inorganic zeolite may have acted like a foreign material hampering wound healing and specifically anastomotic healing.

When inflammatory mediators, OHP and bursting pressures were evaluated, it was seen that OHP levels did not differ among any of the groups. Similarly when inflammation and ischemic necrosis was evaluated,

there were not any differences between the groups. This might be explained by the timing of sacrifice where changes in bursting pressures did not correlate with changes in inflammatory and biochemical parameters.

Although regarding the limited number of animals in our study groups, our data is suggesting that TMQ and PRP have positive effects on ischemic intestinal anastomotic healing, while TMQ has the best results. On the other hand, understanding cytokine action in the wound healing process could help to develop novel and effective therapeutic strategies.

*Acknowledgement:* This study was supported by the xx University Scientific Research Projects Commission, xx, Turkey (2014-66).

*Disclosure statement:* None

*Conflict of interest:* No potential conflict of interest relevant to this article was reported by the authors.

## REFERENCES

1. Li Y, Li H, Xiao L, Zhou L, Shentu J, Zhang X et al. Hemostatic efficiency and wound healing properties of natural zeolite granules in a lethal rabbit model of complex groin injury. *Materials*. 2012;5(12):2586-96.
2. Selçuk CT, Durgun M, Tekin R, Yolbas I, Bozkurt M, Akçay C et al. Evaluation of the effect of TMQ treatment on wound healing in a rat burn model. *J Burn Care Res*. 2013;34:e274-81.
3. Erkut A, Cure MC, Kalkan Y, Balık MS, Güvercin Y, Yaprak E et al. Protective effects of TMQ and alpha-tocopherol on the sciatic nerve and femoral muscle due to lower limb ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(6):1192-202.
4. Karaca G, Aydın O, Pehlivanlı F, Altunkaya C, Uzun H, Güler O et al. Effectiveness of thymoquinone, zeolite, and platelet-rich plasma in model of corrosive oesophagitis induced in rats. *Ann Surg Treat Res*. 2017;92(6):396-401. doi: 10.4174/ast.2017.92.6.396. Epub 2017 May 29.
5. Bakacak M, Bostancı MS, İnanc F, Yaylali A, Serin S, Attar R et al. Protective effect of platelet rich plasma on experimental ischemia/reperfusion injury in rat ovary. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(3):225-31. doi: 10.1159/000440617. Epub 2015 Oct 24.
6. Kontopodis N, Tavlas E, Papadopoulos G, Panditis D, Kafetzakis A, Chalkiadakis G, Iannou C. Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15(1):45-51.
7. Zhou B, Ren J, Ding C, Wu Y, Chen J, Wang G et al. Protection of colonic anastomosis with platelet-rich plasma gel in the open abdomen. *Injury*. 2014;45(5):864-8.
8. Yol S, Tekin A, Yılmaz H, Küçükartallar T, Esen H, Çağlayan O et al. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surg Res*. 2008;146(2):190-4.
9. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014;7(4):189-97.
10. Kuru S, Kismet K, Bağ YM, Barlas AM, Senes M, Durak M et al. Does the application of Ankaferd Blood Stopper rectally have positive effects on the healing of colorectal anastomosis and prevention of anastomotic leakage? An experimental study. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:968-73. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.140.
11. Alzoughaibi MA, Al-Oraini AI, Al-Sagheir AI, Zubaidi AM. Temporal expression of IL 1 $\beta$  and IL 1B0 in rat skin, muscle, small bowel, and colon

- wounds: a correlative study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2014;25(2):205-10.
12. Steed DL. The Role of Growth Factors in Wound Healing. *Surgical Clinics of North America.* 1997;77(3):575-86.
13. Tadros T, Traber D, Heggens JP, Herndon DN. Effects of interleukin-1 $\alpha$  administration on intestinal ischemia and reperfusion injury, mucosal permeability, and bacterial translocation in burn and sepsis. *Annals of Surgery.* 2003;237(1):101-9.

## PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICTIVE BIOMARKER FOR PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF PARATHYROID ADENOMA

### *Paratiroid Adenomunun Ameliyat Öncesi Tanısında Öngörücü Bir Biyobelirteç Olarak Trombosit/Lenfosit Oranı*

Oktay AYDIN<sup>1</sup>, Faruk PEHLİVANLI<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Kırıkkale University School of Medicine, Department of General Surgery, KIRIKKALE, TÜRKİYE

#### ABSTRACT

#### ÖZ

**Objective:** There is a significant increase in studies concerning the use of platelet to lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for diagnosis and prognosis in many inflammatory and malignant diseases. The idea that PLR and NLR can be used as a biomarker attracts many researchers to this area. The aim of this retrospective case control study was to investigate the role of PLR and NLR values in diagnosis of the parathyroid adenoma.

**Material and Methods:** In this study, 17 patients with parathyroid adenoma (PAD group) were included and the PLR and NLR values of these patients were compared with control group (15 participants) consisted of healthy subjects.

**Results:** The lymphocyte count values of the PAD group were significantly higher than those of the CONTROL group. The platelet count and NLR values were not different between the groups. The PLR values of the PAD group were significantly lower than those of the CONTROL groups. ROC-Curve analysis results showed that if platelet to lymphocyte ratio value was <125, it could be a specific and sensitive biomarker in discrimination of patients with parathyroid adenoma from healthy individuals.

**Conclusion:** In conclusion, low PLR values measured in patients with primary hyperparathyroidism could be a new preoperative diagnostic biomarker for parathyroid adenoma.

**Keywords:** Primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio

**Amaç:** Trombosit lenfosit oranı (PLR) ve nötrofilin lenfosit oranı (NLR) değerlerinin pekçok inflamatuvar ve malign hastalığın prognoz ve tanısında kullanımına yönelik çalışmalar her geçen gün artarak devam etmektedir. PLR ve NLR nin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği fikri pek çok araştırmacının ilgisini bu alana çekmektedir. Bu retrospektif vaka kontrol çalışmasının amacı, PLR ve NLR değerlerinin paratiroid adenomu tanısındaki rolünü araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya paratiroid adenomu olan 17 hasta (PAD grubu) dahil edildi ve bu hastalara ait PLR ve NLR değerleri sağlıklı bireylerden oluşan Kontrol grubu (15 katılımcı) değerleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** PAD grubunun lenfosit sayım değerleri CONTROL grubundan anlamlı derecede yüksekti. Trombosit sayısı ve NLR değerleri gruplar arasında farklı değildi. PAD grubunun PLR değerleri Kontrol grubundakilerden anlamlı derecede düşüktü. ROC-Curve analizi sonuçları, trombosit lenfosit oranı değeri <125 olduğunda, paratiroid adenomlu hastaların sağlıklı bireylerden ayrılmasında spesifik ve hassas bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir.

**Sonuç:** Sonuç olarak, primer hiperparatiroidizm hastalarında ölçülen düşük trombosit lenfosit oranı değerleri paratiroid adenomu tanısı için preoperatif yeni bir biyobelirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Primer hiperparatiroidizm, paratiroid adenomu, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı



**Correspondence/Yazışma Adresi:**

Kırıkkale University, School of Medicine, Department of General Surgery 71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Phone / Telefon:** +905327485277

**Received/Geliş Tarihi:** 05.02.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-5728-0128, <sup>2</sup>0000-0002-2175-8756

**Dr. Oktay AYDIN**

**E-mail / E-posta:** droktayaydin@gmail.com

**Accepted/Kabul Tarihi:** 28.02.2019

## INTRODUCTION

Parathyroid hormone (PTH) regulates calcium and phosphorus metabolism through the modulation of osteoblastic and osteoclastic activities, renal tubular calcium reabsorption, vitamin D absorption, and hydroxylation (1,2). Primary hyperparathyroidism (PHPT) is most commonly associated with parathyroid adenoma while parathyroid hyperplasia and carcinoma are two other less common etiological entities (3). While PTH induces the production of interleukin 6 (IL-6) (4,5), vitamin D decreases pro-inflammatory markers such as IL-6 and C-reactive protein (CRP) (6). It has been reported that high serum PTH levels are associated with increased CRP and platelet to lymphocyte ratio (PLR) (1). Furthermore, the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and PLR have been found to decrease after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism (7). To date, a limited number of studies have focused on the relationship between PLR, NLR, parathyroid adenoma size and PTH level in patients who have undergone parathyroidectomy (2,8). To the best of our knowledge, the possible associations of PLR and NLR values with the parathyroid adenoma have not been previously studied.

The aim of this retrospective case-control study was to explore the possible association of NLR and PLR values with the parathyroid adenoma in patients who underwent parathyroidectomy.

## MATERIALS AND METHODS

### *Patient Groups*

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee. Since the study was conducted retrospectively, written informed consent was not required.

This study included patients with primary hyperparathyroidism who underwent parathyroidectomy between January 2014 and

December 2017. The demographic characteristics of the patients, surgical details, and histopathological examination results were recorded. In order to compare the results of the patients with PHPT to the results of the healthy individuals, a control group consisting of 15 individuals who had normal serum calcium level, without active infectious disease over 18 years of age and without systemic or malignant disease was formed. The study groups were described as below:

*CONTROL group* comprising healthy individuals (n=15)

*PAD group* comprising patients with parathyroid adenoma (n=17)

Patients with incomplete data, active infectious diseases, history of other malignancies, systemic inflammatory or autoimmune diseases, or hematological disorders were excluded from the study. Any patients diagnosed with parathyroid or thyroid carcinoma were also excluded from the study.

### *Methods*

The age and gender of all participants included in the study were recorded.

Preoperative values of the serum calcium level, blood leukocyte count, neutrophil count, lymphocyte count, platelet count, NLR and PLR were evaluated. Preoperative and postoperative serum calcium and PTH level values and postoperative histopathological examination results of the parathyroid glands were evaluated in all patients. Parathyroid glands of all patients were evaluated by ultrasonography (USG) preoperatively to show the presence and localization of parathyroid gland lesions. If the lesion could not be identified on USG, magnetic resonance imaging (MRI) was performed. If both radiological methods could not demonstrate the lesion, technetium 99-MIBI scintigraphy was applied to the patients.

### *Surgical Procedure*

All patients underwent standard parathyroidectomy. The PTH level was measured in a venous blood sample 10 minutes after the removal of the pathological

parathyroid tissue and the operation was terminated when the measured PTH level value was confirmed to be less than 50% compared to the preoperative value (9).

#### Biochemical Analysis

Serum calcium (reference range 8.8-10.6 mg/dL) and PTH (reference range 15-65 pg/mL) levels obtained preoperatively and at 24h postoperatively were studied in the biochemistry laboratory using the original commercial kits (Roche) (Roche Diagnostic COBAS c501). Serum PTH levels were measured using the "immunoturbidimetric" method. Serum calcium levels were determined with the ISE (ion selective electrode) method. Blood platelet count (reference range: 150,000-500,000/uL), leukocyte count (reference range: 4,400-11,300/uL), neutrophil count (reference range: 1,100-9,600/uL) and lymphocyte count (reference range: 500-6,000/uL) values were determined using an automatic analyzer (Mindray BC-6800, Shenzhen, China).

#### Statistical Analysis

Non-parametric data were analyzed using the *Mann-Whitney U* test. Parametric data were analyzed using the *Independent Samples t* test. Parametric data of the repeated measures were analysed for each group using the *Paired Samples t* test. Non-parametric data of the repeated measures were analysed for each group using the *Wilcoxon Signed Ranks* test. *ROC-Curve* test was applied to determine the predictive properties of the parameters of the disease and the sensitivity and specificity ratios were determined by setting "cut-off" values. A value of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULTS

The Control group was consisted of 5 male and 10 female. The PAD group contained 4 male and 13 female. No difference was found between the groups in terms of age and gender.

When the preoperative findings of the PAD group were compared with the Control group findings, serum calcium levels ( $p < 0.001$ ) and lymphocyte count values ( $p = 0.012$ ) in the PAD groups were higher than those of the CONTROL group. However, PLR values of the PAD group were lower than Control group's values ( $p = 0.010$ ) (Table 1).

When the postoperative findings of the PAD group were compared with the Control group findings, the neutrophil count ( $p = 0.011$ ), serum calcium level ( $p = 0.001$ ) and PLR level ( $p = 0.005$ ) values were found to be statistically different between the Control and PAD groups. These results revealed that calcium levels and PLR values in the PAD group was lower than those of the CONTROL group, but neutrophil count values were higher than those of the CONTROL group (Table 2).

Statistical analysis of the repeated measures of the variables in the patients of the PAD group demonstrated that postoperative serum PTH levels ( $p = 0.001$ ), calcium levels ( $p < 0.001$ ) and platelet count values ( $p = 0.002$ ) were significantly decreased compared to the preoperative level values (Table 3).

The ROC-Curve analysis results demonstrated that if the PLR value was  $< 125.00$ , it could be 80% sensitive and 76.5% specific in discriminating the patients with parathyroid adenoma from the healthy subjects (area=0.824,  $p = 0.002$ , cut-off value=125.00). (Table 4, Figure 1).

**Table 1:** The table demonstrates the findings of the Control group and preoperative findings of the PAD group. *Independent Samples t test, p<0.05* (Min: minimum, Max: maximum, SD: standart deviation, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, PLR: platelet to lymphocyte ratio)

Variable	CONTROL				PAD				p
	Mean	SD	Min.	Max.	Mean	SD	Min.	Max.	
Age	48.93	15.89	20.00	75.00	56.05	10.79	37.00	71.00	0.144
Neutrophil count	4.52	1.40	2.47	7.05	5.26	1.65	2.45	8.15	0.187
Lymphocyte count	1.88	0.48	1.02	2.82	2.62	0.96	1.45	4.73	0.012
Platelet count	279.93	56.84	210.00	413.00	282.47	102.24	168.00	474.00	0.933
NLR	2.44	0.68	1.46	3.75	2.12	0.73	1.38	3.84	0.206
PLR	158.79	64.21	100.00	374.00	111.28	29.11	74.57	180.25	0.010
Serum calcium	9.34	0.26	8.80	9.74	11.43	0.96	9.36	12.89	<0.001

**Table 2:** The table demonstrates the findings of the Control group and postoperative findings of the PAD group. *Independent Samples T Test, p<0.05* (Min: minimum, Max: maximum, SD: standart deviation, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, PLR: platelet to lymphocyte ratio).

Variable	CONTROL				PAD				p
	Mean	SD.	Min.	Max.	Mean	SD	Min.	Max.	
Neutrophil count	4.52	1.40	2.47	7.05	6.37	2.23	2.24	9.96	0.011
Lymphocyte count	1.88	0.48	1.02	2.82	2.42	0.93	1.40	4.74	0.055
Platelet count	279.93	56.84	210.00	413.00	234.00	73.23	156.00	359.00	0.065
NLR	2.44	0.68	1.46	3.75	2.88	1.31	1.23	5.53	0.262
PLR	158.79	64.21	100.00	374.00	102.61	29.91	56.50	154.76	0.005
Serum calcium	9.34	0.26	8.80	9.74	8.77	0.56	7.98	9.89	0.001

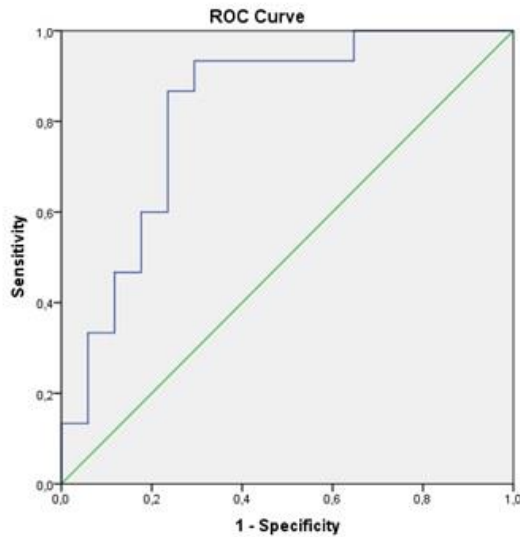
**Table 3:** The table demonstrates the preoperative and postoperative findings of the PAD group. *Wilcoxon Signed Ranks Test and Paired Samples T Test, p<0.05* (Min: minimum, Max: maximum, SD: standart deviation, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, PLR: platelet to lymphocyte ratio, PTH: parathyroid hormon)

Variable	PREOPERATIVE					POSTOPERATIVE					p
	Mean	Median	SD	Min.	Max.	Mean	Median	SD	Min.	Max.	
Neutrophil count	5.26	5.33	1.65	2.45	8.15	6.37	6.14	2.23	2.24	9.96	0.065 <sup>1</sup>
Lymphocyte count	2.62	2.51	0.96	1.45	4.73	2.42	2.21	0.93	1.40	4.74	0.406 <sup>1</sup>
Platelet count	282.47	251.00	102.24	168.00	474.00	234.00	209.00	73.23	156.00	359.00	0.002 <sup>1</sup>
NLR	2.12	1.90	0.73	1.38	3.84	2.88	2.63	1.31	1.23	5.53	0.050 <sup>1</sup>
PLR	111.28	110.55	29.11	74.57	180.25	102.61	100.00	29.91	56.50	154.76	0.491 <sup>1</sup>
Serum calcium	11.43	11.33	0.96	9.36	12.89	8.77	8.80	0.56	7.98	9.89	<0.001 <sup>1</sup>
PTH	184.40	139.85	141.52	62.90	637.00	40.35	26.81	42.65	5.07	196.72	0.001

<sup>1</sup>t test

**Table 4:** The table demonstrates the ROC-Curve test result for platelet to lymphocyte ratio. (PLR: platelet to lymphocyte ratio)

Variable	Area	p	Cut-off value	Sensivity	Specificity
PLR	0.824	0.002	<125	80%	76.5%



**Figure 1:** Figure shows the ROC-Curve analysis result of the platelet to lymphocyte ratio

## DISCUSSION

There have been an increasing number of investigations about the PLR and NLR, which are blood-based laboratory parameters used regularly as diagnostic and prognostic biomarkers in several malignant diseases. Systemic inflammation has been found to have a role in tumor progression and recurrence in various solid malignancies (2,7,8,10,11,12). As a result of this process, the neutrophil and platelet counts increase, while the lymphocyte count decreases. Accordingly, PLR and NLR values are expected to increase. In the current study, the lymphocyte count results were high and PLR values were low in patients with parathyroid adenoma. However, NLR values and neutrophil and platelet count values were similar in all the patients and healthy participants. It was thought with these results that the decreasing of PLR values in patients with parathyroid adenoma could be due to higher lymphocyte count values rather than thrombocytosis. Therefore, it could be said that parathyroid adenoma may induce a systemic inflammatory response and increase circulating lymphocytes as mentioned above.

Cheng et al observed a trend but not a significant association between serum PTH and PLR values (1). PLR and NLR have also been studied in patients with secondary hyperparathyroidism who underwent parathyroidectomy. After successful surgery, the PLR and NLR values and platelet count values were observed to have significantly decreased, although NLR and PLR did not change in patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. However, a causal relationship between PTH levels and PLR or NLR values has not yet been identified (13). In literature, a few studies have reported an association of preoperative PTH with PLR and NLR in secondary hyperparathyroidism, but no such association has been previously demonstrated in primary hyperparathyroidism. However, Kamani et al demonstrated a significant positive correlation between serum PTH and calcium levels and adenoma size and weight (2). In the present study, no correlation was found between the PTH and PLR level values measured preoperatively in patients with parathyroid adenoma. Nevertheless, no association was found between preoperative PTH level value and adenoma size in the present study. As the aim of this study was to determine the etiological cause using simple laboratory tests in patients with PHPT diagnosed using radiological methods, the results of this study could not identify which molecular mechanisms (Such as cytokines, kemokines) could increase circulating lymphocytes while decreasing the PLR value in patients with parathyroid adenoma. On the other hand, platelet count results, serum calcium levels and PTH levels decreased and NLR values were slightly increased after parathyroidectomy in patients with parathyroid adenoma. However, neutrophil count, lymphocyte count and PLR values did not change after surgery. With these results, it could be said that PLR value is the predictive biomarker for distinguishing the patients with parathyroid adenoma from the healthy individuals. Moreover, the ROC-Curve analysis results



which supported this hypothesis demonstrated that when the PLR value was  $<125$ , it could be 80% sensitive and 76.5% specific in differentiating patients with parathyroid adenoma from healthy individuals. Therefore, it can be concluded with these findings that the PLR value could be used as a predictive biomarker for the preoperative diagnosis of parathyroid adenoma in patients with PHPT.

Finally, it was concluded from the results of this preliminary study that the lymphocyte count value was high and PLR level value was low in patients with parathyroid adenoma. Therefore, there is a need for those mechanisms to be investigated in more advanced studies with wider sampling.

#### Limitations

There are some limitations to the current study. *First*, as the study was a retrospective analysis, there could have been selection bias. *Second*, this study was a single center analysis including a limited number of patients because of the relatively rare incidence of PHPT and this small sample size may limit the generalization of the results. However, its findings were unexpected and therefore there is a clear need for more studies to confirm and/or generalize these findings. Finally, systemic inflammatory processes at the molecular level (such as chemokine and/or cytokine release) were not analyzed, because this study was performed using only the radiological, clinical and simple laboratory findings of the patients. In fact, these inflammatory processes may have a predictive effect on the etiological cause, but molecular analysis was far from the aim of this study. Therefore, it could be recommended that the predictive effects of these and other biochemical parameters should be investigated in more advanced studies with wider sampling and long-term follow-up findings.

It was thought at the end of this study that low PLR values measured in patients with PHPT could be a diagnostic biomarker for parathyroid adenoma, preoperatively. Therefore, the findings of this study

could provide a base for further investigations of PLR changes in parathyroid diseases.

**Acknowledgments:** The results of this preliminary study were presented at the 9th National Haseki Medical Congress, Antalya, Turkey, in 2018.

**Funding:** No funding was received for this study

**Conflict of Interests:** The authors have no conflict of interests to declare.

**Ethical approval:** The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (Approval date: 29.05.2018 and Approval number: 13/03).

**Informed consent:** Since the study was conducted retrospectively, written informed consent was not required.

## REFERENCES

1. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:709024.
2. Kamani F, Najafi A, Mohammadi S, Tavassoli S, Shojaei S. Correlation of biochemical markers of primary hyperparathyroidism with single adenoma weight and volume. *Indian Journal of Surgery*. 2013;75(2):102-5.
3. Clark OH, Duh QY. Primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1989;18(3):701-14.
4. Dubest C, Bordier P. The estimation of PTH in primary hyperparathyroidism. *Nouvelle Presse Med*. 1985;7:21-5.
5. Wagner P, Rothmund M. Correlation of tumor weight and typical pathologic laboratory parameters in primary and secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*. 1983;360(2):133-9.
6. Mózes G, Curlee KJ, Rowland CM, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS et al. The predictive

- value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(2):126-30.
7. Yang PS, Liu CL, Liu TP, Chen HH, Wu CJ, Cheng SP. Parathyroidectomy decreases neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Journal of Surgical Research*. 2018;224:169-75.
  8. Zeren S, Yaylak F, Ozbay I, Bayhan Z. Relationship between the neutrophil to lymphocyte ratio and parathyroid adenoma size in patients with primary hyperparathyroidism. *International Surgery*. 2015;100(7):1185-9.
  9. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery*. 2003;134(6):973-9.
  10. Pehlivanlı F, Aydın O. Factors Affecting Mortality in Fournier Gangrene: A Single Center Experience. *Surgical Infections*. 2018;20(1):78-82.
  11. Jiang K, Lei J, Chen W, Gong Y, Luo H, Li Z et al. Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with lymph node metastasis and recurrence in patients with medullary thyroid carcinoma. *Medicine*. 2016;95(40).e5079.
  12. Aydın O, Pehlivanlı F. Is the platelet to lymphocyte ratio a potential biomarker for predicting mortality in peptic ulcer perforation? *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;(Epub 2019 Feb 8).  
Doi: 10.1089/sur.2018.288.
  13. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):206-13.

## POSTERİOR PELVİK HALKA YARALANMALARINDA HANGİ TEKNİK SEÇİLMELİDİR: PERKÜTAN SAKROİLİAK VİDA FİKSASYONU YA DA POSTERİOR PERKUTAN TRANSİLİAK PLAK FİKSASYONU?

*Which Technique Should Be Chosed in Posterior Pelvic Ring Injuries: Percutaneous Sacroiliac Screw Fixation Technique or Posterior Percutaneous Transiliac Plating Technique?*

Cem Yalın KILINC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedic Surgery, MUĞLA, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Sakrum kırıklarının tanı ve tedavisi zor olmakla birlikte, hangi cerrahi prosedürün kullanılacağı tartışmalıdır. Amacımız, kliniğimizde sıkça kullandığımız posterior iliosakral vida ile posterior perkutantransiliak plağın uygulanabilirliğini ve postoperatif sonuçlarını karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2013 – Haziran 2018 arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde stabil olmayan posterior pelvik halka yaralanması nedeniyle opere edilen ve minimum 6 aylık takibi bulunan 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta veri/grafileri, hasta demografisi, travmanın cinsi, posterior cerrahi süresi, skopi görüntüleme sayısı, postoperatif komplikasyonlar açısından incelendi. Hastaların cerrahiden 8 hafta sonra tam yükü basmasına izin verildi. Postoperatif 3. ayda Pelvik Outcome Skor değerlendirildi.

**Bulgular:** Pelvik Outcome Skor ile fiksasyon tipleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>1.0$ ). Pelvik Outcome Skor ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktur ( $p>1.0$ ). Pelvik Outcome Skor ile yaş arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.056$ ).

Cerrahi işlem süresi, posterior perkutan plak uygulanan hastalarda ortalama 35.3 dakika, perkutan vida fiksasyon uygulanan hastalarda ise ortalama 48.56 dakika (32-67 dk) olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Cerrahi sırasında çekilen skopi şüt sayısına bakıldığında perkutan posterior pelvik plak uygulanan grupta ortalama 2.46 şüt, posterior vida fiksasyon yapılan grupta ise ortalama 37.3 şüt olarak bulundu ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Her iki yöntem ile tedavi sonuçları benzer olarak bulunmuştur. Posterior perkutan transiliak plak fiksasyonu kullanılan hastalarda, ameliyat süresi daha kısa olup skopiye maruziyet oldukça azdır.

**Anahtar Kelimeler:** Posterior, pelvis kırığı, sakrum kırığı, plak, vida

### ABSTRACT

**Objective:** Besides the difficulties in both the diagnosis and treatment of sacral fractures, there exists controversy for choosing surgical procedure. The aim of our study is to compare the applicability and the postoperative results of percutaneous sacroiliac screw fixation technique and posterior percutaneous transiliac plating technique, which are the commonly used techniques in our clinic.

**Material and Method:** A total of 29 patients who were operated for unstable posterior pelvic ring injury in Mugla Sıtkı Koçman University Medical Faculty Hospital between May 2013 and June 2018 with a minimum follow-up of 6 months were included in the study. Patient data/radiographs were reviewed for patient demographics, type of the trauma, duration of surgery, operative time, number of intraoperative fluoroscopic imaging, postoperative complications. After the 8<sup>th</sup> postoperative week, full weight bearing was permitted to the patients. Pelvic outcome score was evaluated at the 3<sup>rd</sup> month postoperatively.

**Results:** There was no significant difference between Pelvic Outcome Score and fixation types ( $p>1.0$ ). There was no significant difference between gender and Pelvic Outcome Score ( $p>1.0$ ). There was no significant difference between age and Pelvic Outcome Score ( $p=0.056$ ). The mean duration of surgery was 35.3 minutes in patients who underwent posterior percutaneous transiliac plating, and 48.56 minutes (32-67 min) in patients who had percutaneous sacroiliac screw fixation ( $p<0.001$ ). When the number of intraoperative fluoroscopy imaging was evaluated, it was found that the average number of imaging was 2.46 and 37.3 in the posterior percutaneous transiliac plating technique and percutaneous sacroiliac screw fixation technique, respectively ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Treatment results were similar with both methods. In patients with posterior percutaneous transiliac plate fixation, duration of surgery is shorter and the exposure to the fluoroscopy is quite low.

**Keywords:** Posterior, pelvic fracture, sacrum fracture, plaque, screw



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., MUĞLA, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** +905052549719

**Geliş Tarihi / Received:** 06.02.2019

**Dr. Cem Yalın KILINC**

**E-posta / E-mail:** cykilinc@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 04.03.2019

**ORCID NO:** 10000-0003-2568-0500

## GİRİŞ

Sakrum vücut ağırlığının yaklaşık olarak %70'inin pelvik halkaya iletilmesini sağlayan önemli bir yapıdır (1). Sakrum kırıkları ve ilişkili sakroiliak eklem yaralanmaları, gençlerde yüksek enerjili travma ile, yaşlı hastalarda ise osteoporozla bağlı düşük enerjili travma sonucu oluşabilir. Bu bölgenin yaralanmaları (bu alan posterior pelvik halka olarak da tanımlanır) çoğunlukla anterior pelvis kırıkları ile birliktedir. Anterior pelvis kırıkları x-ray grafiler ve fizik muayene ile kolayca tanınırken, bu yolla posterior halka yaralanmalarını tanımak daha zordur. Ayrıca sakrum kırığı olan hastaların yaklaşık  $\frac{3}{4}$ 'ünde nörolojik bulgu oluşmaz (2,3). Bu nedenlerle sıklıkla tanı atlanmakta ve tedavide yetersizlikler olabilmektedir (4,5).

Sakrum kırıklarında cerrahi; instabil kırıklar, nörolojik defisit varlığı, spinal aksta bozulma, konservatif tedavi sonrası pseudoartroz gelişmesi gibi endikasyonlar için ve dekompresyon amacıyla yapılabilir (6,7). Stabil olmayan pelvik kırıkların cerrahi tedavisinde internal fiksasyon kullanılması önerilmektedir (8-10). Bu işlem posterior perkutan transiliak plak fiksasyonu (PPTPF), perkutan sakroiliak vida fiksasyonu (PSVF) ve posterior sakral bar teknikleri ile uygulanabilir.

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde sıkça kullandığımız posterior iliosakral vida ile posterior perkutan transiliak plağın uygulamalarını ve postoperatif sonuçlarını incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2013-Mayıs 2018 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinde posterior pelvik halka yaralanması bulunan 47 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar incelenirken dosya taraması ve görüntüleme sisteminden hastaya ait preoperatif ve postoperatif filmler kullanıldı. İncelenen hastalardan Tile Tip C instabil posterior pelvik halka yaralanması olan ve minimum 6 aylık takibi bulunan, 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Stabil pelvis kırığı olan hastalar

(n:7), dekompresyon gerektiren sinir lezyonu bulunan hastalar (n:2) ve postoperatif takipleri olmayan (n:9) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif pelvik anteroposterior, inlet, outlet grafiler ile pelvik bilgisayarlı tomografileri görüntüleme sistemi üzerinden incelendi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, travmanın cinsi, posterior cerrahi sırasında geçen süre, skopi şut sayısı (1 sn ekspozur süresi ile alınan görüntü sayısı), postoperatif komplikasyonlar kaydedildi.

Hastaların cerrahiden 8 hafta sonra ful yükü basmasına izin verildi. Postoperatif 3. ayda pelvik outcome skor (POS) değerlendirildi (11). POS'a radyolojik ve klinik skorların kombine edilmesi ile ulaşılmaktadır. Skaladan toplam 7 puan alınabilir. Yedi puan mükemmel sonuç, 6 puan iyi sonuç, 5-4 puan orta sonuç, 3-2 puan kötü sonuç, 1 puan çok kötü sonuç olarak değerlendirilir.

Perkutan sakroiliak vida fiksasyonu için 6,5 mm pullu vida, PPTPF için 3,5-4,5 mm rekonstrüksiyon plaklar kullanılmıştı.

### İstatistiksel Çalışmalar

İstatistiksel analiz, SPSS yazılım versiyonu 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) ile yapıldı. Bütün istatistik testleri için p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Posterior perkutan transiliak plak fiksasyonu ve PSVF fiksasyonu yapılan hasta grupları arasında yaş bakımından bir fark bulunup bulunmadığı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kullanılan fiksasyon materyali ile POS arası ilişkiye bakmak için Chi-square testi kullanıldı. POS ile yaş veya cinsiyet arası ilişkiye bakmak için Chi-square testi kullanıldı. Uygulanan fiksasyon materyali ile skopideki sut sayısı arasındaki ilişki, istatistiksel olarak Fisher's Exact Test kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler için  $X^2$  testi kullanıldı ve beklenen hücre sayıları 5'den az olduğu zaman Fisher's Exact Test kullanıldı. Çalışma için yerel klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan gerekli izin alındı (Tarih: 09.08.2018, karar no: 13/III, 13/IV).

## BULGULAR

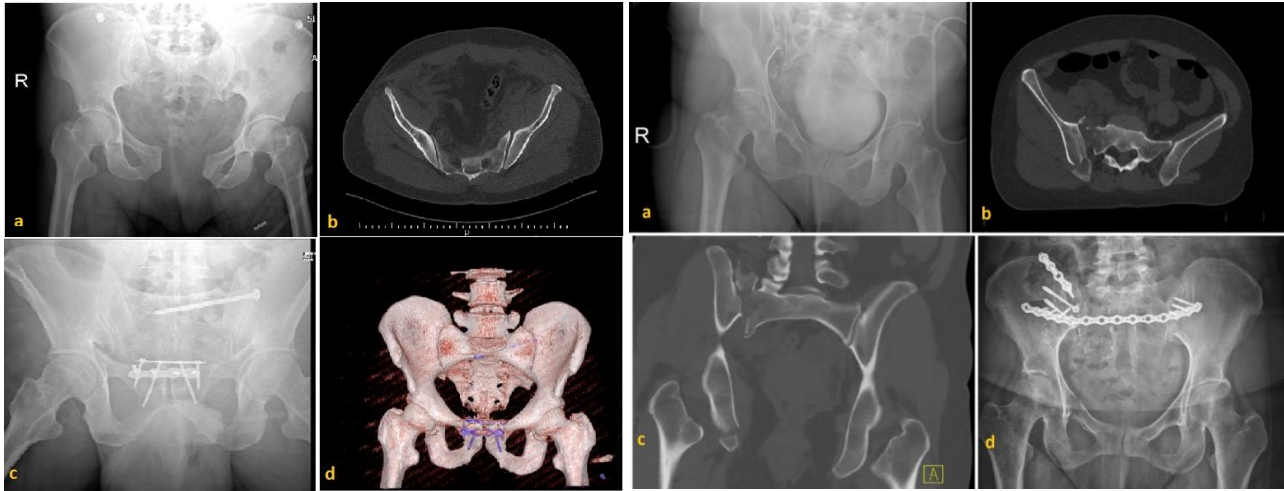
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde posterior pelvik halka yaralanması nedeni ile PSVF (Resim 1) ve PPTPF (Resim 2) kullanılarak opere edilen 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 38'di (19-78 yaş arası). Hastaların 11'i kadın (%38), 18'i erkek di (%62). POS ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.1$ ). POS ile yaş arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.056$ ).

Değerlendirilen 29 hastanın 16'sında (%55) PSVF uygulanmışken, 13'ünde (%45) PPTPF yapılmıştı. PSVF yapılan hastalardan 10 tanesi Tile Tip C1, 5 tanesi Tile Tip C2, 1 tanesi Tile Tip C3 kırığa sahipti. PPTPF yapılan 7 hasta Tile Tip C1, 5 hasta Tile Tip C2

ve 1 hasta Tile Tip C3 kırığa sahipti. Ortalama takip süresi 8.3 ay (6-25 ay arası) olarak belirlendi.

Yirmi dokuz hastadan 21 tanesinde (PSVF kullanılan 12 hasta, PPTPF kullanılan 9 hasta) simfisiz pubis seperasyonu olup bu hastalara anteriordan da plak ile osteosentez yapıldı. POS ile anterior fiksasyon yapılan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.091$ ).

PSVF yapılan hastalarda POS, 5 (%31.25) hastada çok iyi, 6 (%37.5) hastada iyi, 3 (%18.75) hastada orta, 1 (%6.25) hastada kötü ve 1 (%6.25) hastada çok kötü olarak bulundu. PPTPF yapılan hastalarda ise, 5 (%38.4) hastada çok iyi, 4 (%30.8) hastada iyi, 2 (%15.4) hastada orta, 2 (%15.4) hastada kötü olarak bulundu. POS ile fiksasyon tipleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.1$ ).



**Resim 1:** 46 yaş erkek hasta, araç içi trafik kazası. Anterior posterior pelvik grafi, simfisiz pubis seperasyonu, aksial pelvik BT, sağda sakroiliak seperasyon, postoperatif AP grafi, PSVF, anterior çift plak fiksasyon, postoperatif 3 boyutlu BT görüntüsü

**Resim 2:** 38 yaşında bayan hasta, araç dışı trafik kazası. AP pelvik grafi, sağ sakroiliak ayrışma, sağ süperior pubik kol kırığı, aksial pelvik BT, sağ sakroiliak seperasyon, sakral kırık, spina iliaka posterior süperior kırığı, koronal BT kesiti, posterior vertikal shear, postoperatif AP grafi, PPTPF

Cerrahi süre PPTPF uygulanan hastalarda ortalama 35.3 dk (21-44 dk), PSVF uygulanan hastada ise ortalama 48.56 dk (32-67 dk) olarak belirlendi. PPTPF uygulanan hasta grubunda ameliyat süresi istatistiksel olarak anlamlı olarak kısa bulundu ( $p=0.037$ ).

Cerrahi sırasında çekilen skopi şüt sayısına bakıldığında PPTPF uygulanan grupta ortalama 2.46 şüt (1-3 şüt), PSVF yapılan grupta ise ortalama 37.3 şüt (19-68 şüt) olarak bulundu. PPTPF skopi şüt sayısı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.001$ ).

PSVF yapılan 1 hastada mobilizasyon başlanmasını takiben fiksasyon kaybı gerçekleşti, hastada vidanın 3.5 cm laterale doğru yer değiştirdiği görüldü. Bu hastada çok kötü klinik sonlanım oldu. Daha sonra kaynamama nedeni ile posterior perkutan vida ve posterior plak ile revizyon cerrahisi yapıldı.

## TARTIŞMA

Tile tip C instabil kırıkların tedavisinde internal fiksasyon kullanılır (8-10). İnternal fiksasyon amacı ile PPTPF, PSVF ve iliolumbar sakral bar kullanılabilir.

Günümüzde PSVF sıklıkla kullanılmaktadır (12,13). Biyomekanik çalışmalar göstermektedir ki sakral vida anti-shear ve anti-rotasyonel etkinlik olarak sakral bar ve PPTPF den daha başarılıdır (14,15). Ancak PSVF nörolojik ve vasküler hasara yol açabilir (16). Sakral dismorfizm varlığında, hastanın obez olması durumunda sakral vida uygulama oldukça zordur ve tecrübe gerektirir (11). Sakral vida uygulamasında bir öğrenme eğrisi vardır (16). Öğrenme eğrisi nedeni ile hem hastanın hem cerrahin maruz kaldığı skopi şüt sayısı yüksek olabilir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plak uygulanan grupta skopi maruziyeti ortalama 2.89, vida uygulanan grupta 22.1 olarak bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde vida uygulanan grupta ortalama 37.3 şüt, plak uygulanan grupta 2.46 şüt olarak bulunmuştur. Yani plak uygulanan grupta skopi kullanımı anlamlı derecede daha azdır.

Lindhahl ve Hirvansolo %6 hastada sakral vida sonrası redüksiyon kaybı, %2 hastada vidada malpozisyon bildirmişlerdir (17). Rout ve arkadaşları sakral vida kullanılan %8,8 hastada fiksasyon kaybı bildirmiştir (18). Bizim çalışmamızda da perkutan posterior vida fiksasyon yapılan 1 hastada (%6.25) fiksasyon kaybı görüldü.

Posterior perkutan plak cerrahi teknik olarak kolay uygulanabilir bir tekniktir (11). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında posterior plak grubunda ortalama ameliyat süresi 42.6 dk, vida grubunda 58.2 dk olarak bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda bu süreler plak

grubunda 35.3 dk, vida uygulanan grupta 48.56 dakikaydı. Posterior pelvik plak cerrahisi, teknik olarak daha kısa sürede uygulanabilen bir tekniktir. Cerrahi bölgede minimal hasar oluşturur ve plak ilium kontürlerine uygun olarak yerleştirilir. Rekonstrüksiyon plağının (4.5 mm) biyomekanik gücü sakral vidadan daha fazla bulunmuştur (19). Benzer şekilde 3.5 mm sakral plağın biyomekanik gücü zone 1 kırıklarda sakral vidadan daha iyi, zone 2 ve 3 kırıklarda sakral vida ile benzer bulunmuştur (4).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada posterior vida fiksasyon ile posterior plak fiksasyonun fonksiyonel skorları benzer bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda da POS her iki grupta benzer bulunmuş ve istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p=0.091). Yani her iki yöntemde teröpatik olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bazı hastalar sırt üstü yatarken plak varlığından rahatsızlık duyabilir (11). Bu nedenle özellikle posterior da yağ dokusu az olan hastalarda plak yerine tercihen vida kullanılabilir (11).

Her iki yöntem ile postoperatif kaynama sonuçları ve postoperatif fonksiyonel sonuçlar benzer olarak bulunmuştur. Bizim serimizde görülmemesine rağmen literatüre bakıldığında posterior vida fiksasyon ile ciddi nörolojik ve vasküler yaralanma riski bulunmaktadır. Posterior pelvik plak kullanılan hastalarda ameliyat süresi daha kısa olup skopiye maruziyet oldukça azdır.

## KAYNAKLAR

1. Denis F, Davis S, Comfot T. Sacral fractures: an important problem. Retrospective analysis of 236 cases. Clin Orthop Relat Res. 1988;227:67-81.
2. König MA, Jehan S, Boszczyk AA, Boszczyk BM. Surgical management of U shaped sacral fractures: a systematic review of current treatment strategies. Eur Spine J. 2012;21(5):829-36.
3. Williams SK, Quinnan SM. Percutaneous lumbopelvic fixation for reduction and stabilization of sacral fractures with spinopelvic dissociation patterns. J Orthop Trauma. 2016;30(9):318-24.

4. Chen HW, Liu GD, Fei J, Yi XH, Pan J, Ou S et al. Treatment of unstable posterior pelvic ring fractures with percutaneous reconstruction plate and percutaneous sacroiliac screws: a comparative study. *J Orthop Sci.* 2012;17(5):580-7.
5. Hak DJ, Baran S, Stahel P. Sacral fractures: Current strategies in diagnosis and management. *Orthopedics.* 2009;32(10):752-7. Doi:10.3928/01477447-20090818-18.
6. Bydon M, Fredrickson V, De la Garza-Ramos R, Li Y, Lehman RA Jr, Trost GR et al. Sacral fractures. *Neurosurg Focus.* 2014;37(1):E12. Doi:10.3171/2014.5.focus1474.
7. Dalbayrak S, Yaman O, Ayten M, Yılmaz M, Ozer AF. Surgical treatment in sacral fractures and traumatic spino pelvic instabilities. *Turk Neurosurg.* 2014;24(4):498-505.
8. Cole JD, Blum DA, Ansel LJ. Outcome after fixation of unstable posterior pelvic ring injuries. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;329:160-79.
9. Krappinger D, Larndorfer R, Struve P. Minimally invasive transiliac plate osteosynthesis for type C injuries of the pelvic ring: a clinical and radiological follow-up. *J Orthop Trauma.* 2007;21(9):595-602.
10. Tornetta P III, Matta JM. Outcome of operatively treated unstable posterior pelvic ring disruptions. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;329:186-93.
11. Kobbe P, Hockertz I, Sellei RM, Reilmann H, Hockertz T. Minimally invasive stabilisation of posterior pelvic-ring instabilities with a transiliac locked compression plate. *Int Orthop.* 2012;36(1):159-64.
12. Osterhoff G, Ossendorf C, Wanner GA, Simmen HP, Werner CM. Percutaneous iliosacral screw fixation in S1 and S2 for posterior pelvic ring injuries: technique and perioperative complications. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(6):809-13.
13. Iguchi T, Ogawa K, Doi T, Miyasho K, Munetomo K, Hiraki T et al. Computed tomography fluoroscopy-guided placement of iliosacral screws in patients with unstable posterior pelvic fractures. *Skeletal Radiol.* 2010;39(7):701-5.
14. Van Zwienen CM, Van den Bosch EW, Snijders CJ, Kleinrensink GJ, Van Vugt AB. Biomechanical comparison of sacroiliac screw techniques for unstable pelvic ring fractures. *J Orthop Trauma.* 2004;18(9):589-95.
15. Sagi HC, Ordway NR, DiPasquale T. Biomechanical analysis of fixation for vertically unstable sacroiliac dislocations with iliosacral screws and symphyseal plating. *J Orthop Trauma.* 2004;18(3):138-43.
16. Hinsche AF, Giannoudis PV, Smith RM. Fluoroscopy-based multiplanar image guidance for insertion of sacroiliac screws. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;395:135-44.
17. Lindahl J, Hirvensalo E. Outcome of operatively treated type-C injuries of the pelvic ring. *Acta Orthop.* 2005;76(5):667-78.
18. Routt ML Jr, Simonian PT, Mills WJ. Iliosacral screw fixation: early complications of the percutaneous technique. *J Orthop Trauma.* 1997;11(8):584-9.
19. Berber O, Amis AA, Day AC. Biomechanical testing of a concept of posterior pelvic reconstruction in rotationally and vertically unstable fractures. *J Bone Jt Surg Br.* 2011;93(2):237-44.

## TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN ÖNEMİ

### *The Importance of Hematological Parameters in Recurrent Pregnancy Loss*

Mahmut İlkin YERAL<sup>1</sup>, Buğra COŞKUN<sup>2</sup>, Bora COŞKUN<sup>3</sup>, Fatih KARSLI<sup>4</sup>,  
Coşkun CİMŞİR<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>2,3,5</sup>Ankara Liv Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., İSTANBUL, TÜRKİYE

#### ÖZ

#### ABSTRACT

**Amaç:** Tekrarlayan gebelik kaybı hastalarında hematolojik parametre değişikliklerini incelemeyi hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimize başvuran ardışık en az iki düşük yapmış 252 hasta çalışmaya dahil edildi. Ardışık iki düşük yapan hastalar 1. grup (n=198), üç ve üstü düşük yapan hastalar ise 2. grup (n=54) olarak isimlendirildi. Hastaların yatış dosyasındaki demografik veriler ve hematolojik parametreler retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Demografik veriler karşılaştırıldığında; grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.069). Vücut kütle indeksi, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve 2. grupta daha yüksekti (p<0.05). Laboratuvar parametrelerinde ise; 2. grupta antikardiolipin IgM ve IgG değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.05). APTT, PT, INR, fibrinojen, aktive protein-C rezistansı, antitrombin-3, protein C, protein S değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

**Sonuç:** Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda antifosfolipid antikor taramanın, düşük maliyetli ve etkili bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan gebelik kaybı, antikardiolipin antikor, antifosfolipid sendrom

**Objective:** We aimed to investigate hematological parameter changes in recurrent pregnancy loss patients.

**Material and Method:** Two-hundred and fifty-two patients with at least two abortions admitted to our clinic were included in the study. Patients in Group 1 (n=198) had two consecutive pregnancy losses whereas patients in Group 2 (n=54) had at least three consecutive pregnancy losses. Demographic data and hematological parameters were evaluated retrospectively.

**Results:** When the demographic data were compared, there was no statistically significant difference between the mean ages of groups (p=0.069). In terms of body mass index, gravida, parity, number of living children, there was a statistically significant difference between the two groups and Group 2 was significantly higher than Group 1 (p<0.05). The anticardiolipin antibody IgM and IgG values of Group 2 was significantly higher than the values of Group 1 (p<0.05). In terms of APTT, PT, INR, fibrinogen, active protein-C resistance, antithrombin-3, protein C, protein S values, there was no statistically significant difference between the groups (p>0.05).

**Conclusion:** It has been concluded that antiphospholipid antibody screening will be a cost-effective and effective approach in patients with recurrent pregnancy loss.

**Keywords:** Recurrent pregnancy loss, anticardiolipin antibody, antiphospholipid syndrome



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** 05327677565

**Geliş Tarihi / Received:** 08.02.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-8987-1336, <sup>2</sup>0000-00031938-3833

<sup>5</sup>0000-0003-1825-6584

**Dr. Mahmut İlkin YERAL**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** ilkinyeraldr@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.02.2019

<sup>3</sup>0000-0002-2338-7186, <sup>4</sup>000-0001-8524-2428



## GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK); 3 veya daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce kaybedilmesidir (1). Spontan gebelik kaybı oranı %20 iken, ard arda 2 gebelik kaybı oranı %4, TGK oranı ise yaklaşık olarak %0,8'dir (2). Bazı araştırmacılar; üçüncü gebelik kaybını beklemenin hastayı üçüncü kez aynı ruhsal ve fiziksel travmaya maruz bırakacağından, iki gebelik kaybı sonrası etyolojinin araştırılması gerektiğini düşünmektedirler. Ancak göz önünde bulundurulması gereken başka bir olay da TGK sonrası sağlıklı gebelik elde etme oranı %60-70'dir ve pahalı tetkikler için acele edilmemesi gerekmektedir (3). İşte bu nedenle günümüzde hala TGK'ya yaklaşım ile ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır.

TGK tanımı için ASRM (Amerikan Üreme Tıbbi Derneği); 2 ve üstü gebelik kaybını, ESHRE (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği) ise; 3 ve üstü gebelik kaybını şart göstermektedir (4,5). TGK etyolojisinde; konjenital veya akkiz birçok faktör rol oynamaktadır ve etyolojiye yönelik kapsamlı ve pahalı tetkikler gerekebilmektedir (6). Tetkiklere başlamak için ASRM'nin TGK tanımındaki gibi 2 ve üstü gebelik kaybı dikkate alınacak olursa, maliyet çok daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle TGK'lı olgulara yaklaşımda gerek tanı gerekse tedavi aşamalarında seçici davranmak, maliyeti düşürme bakımından faydalı olabilmektedir.

Çalışmamızda; Türk popülasyonunda üst üste 2 kez gebelik kaybı yaşamış hastalar ile 3 ve üstü gebelik kaybı yaşamış hastalarda; koagülasyon ve trombofil parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli etik izinler çalışmanın yapılacağı merkezin etik kurulunda görüşülerek onaylanmıştır (Tarih: 12.02.2019, karar no: 2019/001). Ankara Liv Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğimize Eylül 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında ardı ardına 2

ve üstü gebelik kaybı ile başvuran hastaların yatışına ait dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ardı ardına iki düşük yapmış 198 hasta 1. grubu, üç ve daha fazla düşük yapmış 54 hasta ise 2. grubu oluşturdu. İki grup arası demografik veriler (yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı) ve laboratuvar parametreleri (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT), INR, antikardiolipin Ig G, antikardiolipin Ig M, fibrinojen, aktive protein-C rezistansı, antitrombin-3, protein C, protein S) karşılaştırıldı. Antikardiolipin Ig M ve Ig G değerleri için en az 6 hafta sonra tekrarlanarak doğrulanan sonuçlar kaydedildi. Önceden tespit edilmiş herhangi bir Müllerian anomalisi olan veya hipotiroidi, diabetes mellitus gibi endokrinolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genetik karyotip tayini ve genetik trombofil paneli sonuçları, çalışma kapsamı dışında olduğundan dikkate alınmadı.

Veriler yüzde ve ortalama  $\pm$ SD olarak değerlendirildi. Veri analizleri SPSS 16.0 programında ki-kare ve student-t testleri kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

İncelememiz sonunda 1. grupta 198, 2. grupta 54 olmak üzere toplam 252 hastanın verileri incelendi. Demografik veriler karşılaştırıldığında; her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.069$ ). VKİ, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve 2. grupta daha yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

Laboratuvar parametrelerinde; 2. grupta antikardiolipin Ig M ve Ig G değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). APTT, PT, INR, fibrinojen, aktive protein-C rezistansı, antitrombin-3, protein C, protein S değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Gruplar arası demografik veriler ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	1.grup (n=198)	2. grup (n=54)	p değeri*
Yaş (yıl)	26,35±4,18	28,83±5,06	0.069
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,35±3,69	27,36±4,65	<b>0.001</b>
Gravida	2,78±1,11	3,74±1,28	<b>0.001</b>
Parite	0,35±0,19	0,54±0,21	<b>0.002</b>
Yaşayan	0,32±0,12	0,45±0,19	<b>0.001</b>
APTT	29,63±1,23	31,23±4,25	0.369
PT	12,95±1,98	13,58±2,15	0.259
INR	0,97±0,13	0,95±0,23	0.325
Antikardiolipin IgM +	%4,3(11)	%9,1(23)	<b>0.000</b>
Antikardiolipin IgG +	%5,1(13)	%11,1 (28)	<b>0.000</b>
Fibrinojen	398,36±75,32	425,75±98,37	0.915
Aktive protein C rezistansı	%2,59±0,65	%2,98±0,79	0.836
Antitrombin 3 (%)	101,02±19,32	106,02±21,36	0.327
Protein C (%)	110,96±19,35	115,69±23,67	0.321
Protein S (%)	88,23±15,36	94,21±32,39	0.219

\*p<0.05= istatistiksel olarak anlamlı

## TARTIŞMA

TGK, gebeliğin sık görülen komplikasyonları arasında yer almaktadır ve klinik olarak tanı alan gebelikler içerisinde görülme sıklığı %15'dir (1). Etiyolojisinde; anatomik nedenler, kromozomal anomaliler, endokrin nedenler, endometrial enfeksiyonlar, immünolojik nedenler, genetik faktörler, kalıtsal trombofililer, antifosfolipid sendromu, çevresel faktörler gibi konjenital veya akiz birçok neden bulunmaktadır (6). Bu nedenlerin ortaya çıkarılması önemlidir. Çünkü TGK durumunda nedene yönelik önlem alınması veya tedavi uygulanması, gebeliklerin sağlıklı sonuçlanma ihtimalini arttırmaktadır. Fakat TGK sonrası çoğu olguda hiçbir önlem alınmaksızın, gebeliğin sağlıklı sonuçlanma oranı %60-70'dir. Herhangi bir tetkik yapılmadan profilaktik olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin, asetil salisilik asit veya her ikisi birden kullanılan durumlarda-~~sağlıklı~~ gebelik oranlarında artış

tespit edilmiştir (3). Günümüzde hala TGK sonrası yapılacak tetkikler, alınacak önlemler ve kullanılacak ilaçlar konusunda görüş ayrılıkları vardır. Fakat en azından basit ve maliyeti düşük bir ultrasonografik muayene ile anatomik nedenlerin (Uterin anomali, myoma uteri vs.) ortaya çıkarılması, akılcıl bir yaklaşım olarak düşünülmektedir.

Spontan bir gebelik kaybı sonrası bile hastalar bunun nedenini sorgulamakta, kendilerini veya hekimi suçlamaktadırlar. Nedene yönelik tetkikler yapılmasını ve bir sonraki gebelikte aynı olayın yaşanmaması için önlem alınmasını istemektedirler. Fakat bilinmektedir ki; spontan gebelik kaybı oranı %20'dir (2). Yani hasta beklentilerine cevap vermek istememiz durumunda; her beş gebeden birinde birçok tetkik yapmamız gerekecek ve bu da maliyeti arttıracaktır. Yapılan bir çalışmada; bir kez spontan düşük yaşayan hastaların tekrar düşük yapma olasılığında bir artış olmadığı ve genel

populasyonla aynı oranda (%20) olduğu saptanmıştır fakat ardı ardına 3 kez düşük yapan hastalarda bu oran %50 olarak tespit edilmiştir (7). Bu nedenle günümüzde genel yaklaşım; spontan gebelik kaybında ileri tetkik gerekmediği, TGK'da ise etyolojiye yönelik araştırma yapılması yönündedir. Etiyolojik faktörler fazla olduğundan, istenilecek tetkiklerin maliyeti de fazla olmaktadır. O nedenle gereksiz tetkiklerden kaçınılması gerekmektedir. Bu tetkikler arasında maliyeti en yüksek olanlarsa, kalıtsal trombofililere yönelik olanlardır. Bu konuda birçok çalışma yapılmasına rağmen; günümüzde hala kalıtsal trombofil panelinde yer alıp, TGK'ya neden olduğu ispatlanan herhangi bir gen mutasyonu yoktur. Örneğin ülkemizde yapılan bir çalışmada; 3 ve üstü gebelik kaybı geçiren hastalar ile sağlıklı bir gebelik geçirerek doğum yapan hastalar arasında bakılan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), Faktör V Leiden ve protrombin (G20210A) gen mutasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (8). 2008'de yayınlanan başka bir çalışmada ise; ardı ardına 2 düşük yapan hastalar ile 3 ve üstü düşük yapan hastalar arasında homozigot gen mutasyonları açısından anlamlı bir fark saptanmamış, sadece PAI-1 gen mutasyonunda anlamlı fark saptanmıştır (9). Çalışmamızda maliyeti yüksek genetik analiz sonuçları değerlendirilmemiştir. Çünkü bu çalışmadaki amacımız; maliyeti düşük testlerin, tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisine yönelik fikir verip vermeyeceğini araştırmaktır.

Bizim çalışmamızda, gruplar arasında; TGK etyolojisinde yer alan, gen mutasyonlarına göre maliyeti daha az olan ve birçok laboratuvar da çalışılabilen koagülasyon ve trombofil parametrelerinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmamız sonunda; iki grup arasında düşük sayısı fazla olan grupta antikardiolipin Ig M ve Ig G değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Antikardiolipin antikorlar kardiolipine karşı gelişmiş ve klinik tromboza en sık neden olan antifosfolipid antikorlardır (10). Antifosfolipid Sendromunda (APS)

görülen bu antifosfolipid antikorlar çeşitli yollarla tromboza eğilimi arttırmaktadır (11). APS'li gebelerde yetersiz trofoblastik invazyon sonucu TGK yaşandığı düşünülmektedir. Bu yetersiz trofoblastik invazyon ise kaderin ve integrin adezyon moleküllerindeki ekspresyonun anormal olması hipotezi ile açıklanmaktadır (12). APS'li gebelerde TGK dışında görülebilen preeklampsi, preterm eylem, plasenta dekolmanı, intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi ileri trimester komplikasyonlarının görülme sıklığındaki artış da yine aynı hipoteze dayandırılmaktadır (13,14). APS'li gebelerde komplikasyonları önlemeye yönelik yapılan çalışmalarda; düşük molekül ağırlıklı heparin ve asetil-salisilik asit kullanımı etkili bulunmuştur (15,16).

Sonuç olarak; TGK, spontan gebelik kaybına kıyasla hastayı hem fiziksel hem de psikolojik açıdan daha da yıpratıcı bir durumdur. Bu nedenle TGK durumunda; en başta APS'ye yönelik tetkikler olmak üzere gerekli tetkiklerin yapılması fakat ilişkisi yeterince ispatlanmamış ve maliyeti yüksek testlerden kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. Rev Obstet Gynecol. 2009;2(2):76-83.
2. Ingrid Pabinger. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thrombosis Research. 2009;123(Suppl 3):S16-21.
3. Duckitt K, Qureshi A. Recurrent miscarriage. Am Fam Physician. 2008;78(8):977-8.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2013;99(1):63.

5. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2216-22.
6. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH et al. Evidence based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2005;83(4):821-39.
7. Poland BJ, Miller JR, Jones DC, Trimble BK. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127(7):685-91.
8. Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg.* 2010;20(3):93-7.
9. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yıldırım E, Imirzalioglu N, Kubar A et al. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The enigma continues. *Med Sci Monit.* 2018;24:4288-94.
10. Merrill JT. Which antiphospholipid antibody tests are most useful? *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(3):525-49.
11. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(10):752-63.
12. Di Simone N, Castellani R, Caliendo D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002;77(4):805-11.
13. Isom R, Nickolas TL, Radhakrishnan J. Nephrological and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(6):819-29.
14. Geis W, Branch DW. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):2-10.
15. Valesini G, Pittoni V. Treatment of thrombosis associated with immunological risk factors. *Ann Med.* 2000;32(Suppl 1):41-45.
16. Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(3):633-42.

# KIRIKKALE İLİNDEKİ İKİ HASTANEDE YATAN HASTALARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI: BİR GÜNLÜK NOKTA PREVALANS ÇALIŞMASI

*Antibiotic Usage of Hospitalised Patients in Two Hospitals in Kırıkkale: A One Day Point Prevalence Study*

Doğan Barış ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Birgül KAÇMAZ<sup>2</sup>, Çiğdem TORUN EDİS<sup>3</sup>, Özlem EROL<sup>4</sup>,  
Okan ÇALIŞKAN<sup>5</sup>, Kenan ECEMİŞ<sup>6</sup>, Serdar GÜL<sup>7</sup>, Sedat KAYGUSUZ<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>2,7,8</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>3,4</sup>Sağlık Bakanlığı Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>5</sup>Sağlık Bakanlığı Kars Harakani Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, KARS, TÜRKİYE

<sup>6</sup>Sağlık Bakanlığı Adıyaman Kahta Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, ADIYAMAN, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Antibiyotikler, dünyada en fazla kullanılan ilaçlar arasındadır. Antibiyotiklerin endikasyon dışı ve bilinçsizce kullanımı hem mikroorganizmaların direnç geliştirmesine hem de ekonomik yüke neden olabilir. Bu çalışmada Kırıkkale ilindeki iki hastanede yatan hastaların antibiyotik kullanımları ve uygunsuz antibiyotik kullanım oranları araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma; Kırıkkale ilinde, biri devlet, diğeri üniversiteye bağlı iki büyük hastanede nokta prevalans metoduyla yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı gün hastanelerin doluluk oranı, yatan hasta sayısı, kullanılan antibiyotikler kayıt altına alındı. Hastaların antibiyotik kullanımlarının uygun endikasyonda olup olmadığı çalışma grubunda yer alan enfeksiyon hastalıkları uzmanlarınca değerlendirildi. İstatistiksel ölçümler için SPSS 15.0 programı kullanıldı.

**Bulgular:** İki hastanede toplam 443 hasta yatıyordu ve bunların 221'i antibiyotik tedavisi alıyordu. Hastaların, %92.8'sine antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanmışken, %7.2'si kültür sonuçlarına göre başlanmıştı. Antibiyotik kullanan hastaların 137'sinde (%61.9) antibiyotik kullanımı uygundu. Antibiyotikler, çoğunlukla tedavi amaçlı başlanmıştı. Profilaktik amaçlı tedavi alan hastaların %19.1'ine uygun profilaksi yapılmışken, tedavi amaçlı antibiyotik alan hastaların %73.5'i uygun antibiyotik tedavisi almıştı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yalnızca 53 hastadan istenmişti ve konsültasyon istenmesi antibiyotik kullanımında uygunluk oranını arttırmıştı. Cerrahi klinikler en çok uygunsuz antibiyotik kullanan kliniklerdi.

**Sonuç:** Antibiyotik tedavisine başlanılmadan önce, enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş alınmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik, nokta prevalans, uygunsuz antibiyotik kullanımı, Kırıkkale

**Objective:** Antibiotics are among the mostly used drugs worldwide. Inappropriate antibiotic usage leads to antibiotic resistance and economical losses. In this study, it is aimed to evaluate the inappropriate antibiotic usage rates and factors that effect this, in two hospitals in Kırıkkale.

**Material and Method:** The study was conducted in one state hospital and one university hospital in Kırıkkale by using point prevalence method. Occupancy rates of hospitals, and antibiotics used on the study day were recorded. The appropriateness of the antibiotic usage was evaluated by the infectious disease specialists of our study group. SPSS 15.0 program was used for statistical analysis.

**Results:** There were 443 hospitalized patients in two hospitals and 221 of them were under antibiotic therapy. The antibiotic therapies were initiated empirically in 92.8% and according to culture results in 7.2% of the patients. The overall antibiotic appropriateness rate was 61.9% (221/357). The antibiotics were mostly initiated for therapy. The appropriateness rate was 73.5% for patients using antibiotics for therapy and 19.1% for patients using for prophylaxis and the difference was statistically significant ( $p<0.001$ ). Infectious diseases specialist consultation was requested for only 53 patients and consultations increased the appropriateness rates of antibiotic usage. The rate of inappropriate antibiotic usage was higher in the surgical clinics than the others.

**Conclusion:** According to our results we conclude that infectious diseases specialist consultation is essential before initiating antibiotic therapy.

**Keywords:** Antibiotic, point prevalence, inappropriate antibiotic usage, Kırıkkale



Yazışma Adresi / Correspondence:

Sağlık Mahallesi, Adnan Saygun 2 Cad. No:55 A Blok Kat:1 Oda No:6, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

Telefon / Phone: +905056434048

Geliş Tarihi / Received: 30.11.2018

ORCID NO: <sup>1</sup>0000-0001-7359-8080, <sup>2</sup>0000-0002-5190-7249

<sup>5</sup>0000-0002-7055-1997, <sup>6</sup>0000-0003-1956-9718

Dr. Doğan Barış ÖZTÜRK

E-posta / E-mail: dbarisozturk@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.02.2019

<sup>3</sup>0000-0002-2143-2545, <sup>4</sup>0000-0002-3076-5616

<sup>7</sup>0000-0002-4449-5565, <sup>8</sup>0000-0003-3245-6582

## GİRİŞ

Antibiyotikler, dünyada en fazla kullanılan ilaçlar arasındadır. Ancak uygunsuz antibiyotik kullanımı hem direnç gelişimine sebep olmakta hem de ekonomik kayıplara sebep olabilmektedir (1,2). Ülkemizde 2010 yılında antibiyotikler, tüm ilaç harcamaları içinde %13.9 ile birinci sırada yer almıştır (3). Hastanede yatan hastaların yaklaşık üçte birinin antibiyotik kullandığı, kullanılan antibiyotiklerin de uygunsuz kullanılabileceği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4-7). Ülkemizde de Sağlık Uygulama Tebliği çerçevesinde antibiyotik kullanımı kısıtlanmaya ve denetlenmeye çalışılsa da halen uygunsuz antibiyotik kullanımı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (8). Hastanelerde antibiyotik kullanımı ile ilgili sürveyans yapılması, antibiyotik kullanma alışkanlıkları ile ilgili faydalı bilgiler sağlayabilmektedir. Nokta prevalans çalışması da bu amaçla kullanılabilecek pratik bir sürveyans metodudur. Bu çalışmada Kırıkkale İlindeki iki hastanede antibiyotik kullanım oranlarının, uygunsuz antibiyotik kullanım oranlarının ve enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışmakla, antibiyotik uygun kullanımının nasıl etkilediğinin bir günlük nokta prevalans yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Kırıkkale ilinde, 01.07.2014 tarihinde, iki hastanede nokta prevalans metoduyla yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı gün hastanelerin doluluk oranı, kullanılan antibiyotikler not alındı. Eğer antibiyotik kullanıldıysa bu ilaçların hastalara kullanılış amacı, enfeksiyon hastalıkları kliniğinden konsültasyon istemi olup olmadığı, hastanın hangi klinikte yattığı, tedaviye başlama kararı alan hekimin uzmanlık alanı kayıt altına alındı. Tanı açısından gerekli değerlendirme yapılmadan ve enfeksiyon odak saptanmadan antibiyotik kullanılması, seçilen antibiyotiğin yanlış olması, antibiyotik dozunun yetersiz veya aşırı olması, doz aralıklarının uygunsuz olması durumlarında

antibiyotiklerin uygunsuz kullanıldığı kabul edildi. Antibiyotik kullanımının uygun olup olmadığı çalışma grubumuzdaki enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel ölçümler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için ki kare testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Sağlık Bakanlığı Kırıkkale Yüksek İhtisas Devlet (YİH) Hastanesi, 700 yataklı olup çalışma yapıldığı gün 271 hasta yatıyordu ve bunların 135'i (%49.8) antibiyotik kullanıyordu. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Hastanesi 200 yataklı olup, çalışma yapıldığı gün 172 hasta yatıyordu ve bunların 86'sı (%50.0) antibiyotik kullanıyordu. Hastaların %92.8'inde antibiyotikler kullanımı ampirik olarak, %7.2'sinde ise kültür sonuçlarına göre başlanmıştır. Ayrıca antibiyotikler kullanım amaçlarına göre değerlendirildiğinde hastaların %21.3'ünde profilaksi amaçlı, %78.7'sinde tedavi amaçlıydı.

İki hastanede antibiyotik başlanan toplam 221 hastanın 137'sinde (%61.9) antibiyotik kullanımı uygundu. Tedavi amaçlı başlanan antibiyotiklerde uygunluk oranı, profilaksi amaçlı başlanana göre daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1).

Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun olması antibiyotik kullanımı uygunluk oranını arttırmıştı (Tablo 1). Profilaksi antibiyotik başlanan hastaların hiçbirinden enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmediği saptandı. Yoğun bakım ünitelerinde uygun antibiyotik kullanma oranı %82.3, dahili kliniklerinde %71.8 ve cerrahi kliniklerde %38.9 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 1). Kliniklerin enfeksiyon hastalıkları konsültasyon isteme oranları cerrahi kliniklerde %9.1, dahili kliniklerde %23.6, yoğun bakım ünitelerinde ise %58.8 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Enfeksiyon hastalıkları uzmanları haricinde tedaviye başlayan klinisyenler incelendiğinde cerrahi branş uzmanlarının

başladıkları antibiyotiklerdeki uygunluk oranı %33.3 iken, dahili birim uzmanlarında bu oran %70.3 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1).

İki hastane birlikte değerlendirildiğinde en sık ampisilin/sulbaktam (SAM), sefazolin ve moksifloksasinin kullanıldığı gözlenirken, hastaneler tek tek incelendiğinde, YİH'de sırasıyla sefazolin ve

ciprofloksasinin KÜTF'de ise moksifloksasin, sefazolin ve meropenemin en sık kullanılan antibiyotikler olduğu gözlemlendi.

Hastalarda her iki hastanede de sıklık sırasına göre solunum sistemi (%33.9), üriner sistem (%19.1) ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonu (18.5) düşünülerek antibiyotik başlandığı tespit edildi.

**Tablo 1:** Kullanılan antibiyotiklerin uygun şekilde olup olmadığının kullanım amacı, hastanın yattığı klinik ve tedaviye başlayan hekime göre değerlendirilmesi

	Tedavi Uygun n (%)	Tedavi Uygun Değil n (%)	p değeri
<b>Kullanım Amacı</b>			
Tedavi (n=174)	128 (73,6)	46 (26,4)	p<0,001
Proflaksi (n=47)	9 (19,1)	38 (80,9)	
<b>Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu</b>			
Evet (n=53)	50 (94,3)	3 (5,7)	
Hayır (n=168)	87 (51,8)	81 (48,2)	p<0,001
<b>Klinik</b>			
Cerrahi (n=77)	30 (39,0)	47 (61,0)	
Dahili (n=110)	79 (71,8)	31 (28,2)	p<0,001
Yoğun Bakım (n=34)	28 (82,4)	6 (17,6)	
<b>Tedavi Başlayan Hekim</b>			
Cerrahi (n=78)	26 (33,3)	52 (66,7)	p<0,001
Dahili (n=108)	76 (70,4)	32 (29,6)	

## TARTIŞMA

Uygun antibiyotik kullanmak, hastaların ihtiyacını karşılayacak en uygun antibiyotiğin, en uygun dozda, en uygun sürede, en uygun yolla verilmesini kapsamaktadır. Bu şekilde kullanım hem antibiyotik direncini engeller hem de mali bir külfete engel olur (1,2). Ülkemizde de bütçe uygulama talimatlarıyla antibiyotik kullanımını kontrol altında tutmak istenmektedir.

Ülkemizden bildirilen çalışmalarda yatan hastalarda antibiyotik kullanım oranlarının %36.2 ile 63.2 arasında değiştiği bildirilmektedir (4-11).

Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde, yatan hastaların yaklaşık yarısının antibiyotik kullanıldığı gözlenmiştir. Antibiyotik kullanımının bu şekilde yüksek olması, uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığını daha önemli hale getirmiştir. Bu konunun incelendiği çalışmalar değerlendirildiğinde, uygun kullanım oranının %32 ile 87 gibi geniş bir aralıkta olduğu gözlenmiştir (4-11). Bizim çalışmamızda da antibiyotik kullanımında uygunluk oranı %61.9 idi.

Yatan hastalarda antibiyotikler profilaktik amaçlı ya da tedavi amaçlı kullanılabilir, özellikle dahili kliniklerde ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi amaçlı, cerrahi servislerde ise profilaktik amaçlı kullanım oranları yükselir. Genel olarak ülkemizde bildirilen çalışmalarda, en sık uygunsuzluk nedeni profilaktik amaçlı başlanan antimikrobiyal ajanlarda olup, en çok uygunsuz kullanan da cerrahi klinikleridir (4-7,9,11,12). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde uygunsuzluk en fazla profilaktik amaçlı kullanılan antibiyotiklerde ve cerrahi kliniklerdeydi. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu uygun antibiyotik kullanımını arttırmaktadır (10-12). Bizim çalışmamızda da enfeksiyon hastalıkları uzmanının konsültasyonunun uygun antibiyotik kullanım oranlarını artırdığı gözlenmiştir.

Hastanelerde yatan hastalarda en sık sefalosporinler, SAM, kinolonlar antibiyotik olarak seçilmektedir (6,7,9), bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak bu antibiyotik grupları ön plandaydı.

Antibiyotiklerin uygun kullanımı hem ekonomik hem de direnç gelişimi açısından çok önemlidir. Çeşitli hastanelerden yapılan yayınlarda antibiyotik kullanım oranlarının neredeyse tüm hastaların yarısına denk geldiği, bunların da yarıya yakınının uygun olmayan şekilde antibiyotik kullandığı gözlemlenmektedir. Özellikle cerrahi servislerde, profilaktik amaçlı kullanılan antibiyotiklere dikkat edilmesinin ve daha fazla enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuna başvurulmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

**Çıkar Çatışması:** Yayının hiçbir kurum veya kuruluşlarla bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. Arch Intern Med. 2003;163(8):972-8.

Doi:10.1001/archinte.163.8.972. PubMed PMID: 12719208.

2. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis. 2009;49(8):1175-84. Doi: 10.1086/605630. PubMed PMID: 19739972.
3. Pınar N. Drug expenditures in our country. Journal of İnönü University Medical Faculty. 2012;19(1):59-65.
4. Ruhsar Yılmaz G, Bulut C, Yıldız F, Arslan S, Yetkin MA, Pekcan Demiröz A. Examining antibiotic use at an education and research hospital in Turkey: point prevalence results. Turk J Med Sci 2009;39(1):125-31. Doi:10.3906/sag-0802-33.
5. Karahocagil MK, Er A, Kırıkçı AD, Sünnetçioğlu M, Yapıcı K, Bilici A ve ark. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde yatan hastalarda antibiyotik kullanımının incelenmesi. Van Tıp Derg. 2007;14(2):46-51.
6. Ertugrul MB, Özgün H, Saylak MÖ, Sayım N. Bir üniversite hastanesi cerrahi servislerinde antibiyotik kullanımı ve maliyeti: bir günlük nokta prevalans çalışması. Klimik Derg. 2009;22(2):44-7.
7. Gul HC, Karakaş A, Artuk C, Özbek G, Kılıç S, Eyigün CP. Antibiotic usage and appropriateness at a university hospital in Turkey: Point prevalence results. Nobel Med. 2013;9(3):98-103.
8. Demirtürk N, Demirdal T, Kuyucuoğlu N. Bir üniversite hastanesinde uygunsuz antibiyotik kullanımlarının araştırılması. Klimik Derg. 2006;19(1):18-21.
9. Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, Gulsun S, Deveci O, Dayan S et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. J Infect Public Health. 2014;7(2):161-9. Doi: 10.1016/j.jiph.2013.09.007. PubMed PMID: 24290073.



10. Saçar S, Toprak Kavas S, Asan A, Hırçın Cenger D, Turgut H. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. ANKEM Derg. 2006;20(4):217-21.
11. Mutlu Yılmaz E, Atilla A, Demirhan B, İmat S, Kılıç SS. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. ANKEM Derg. 2013;27(3):124-9. Doi:10.5222/ankem.2013.124.
12. Devrim İ, Gülfidan G, Oruç Y, Yaşar N, Sorguç Y, Ayhan FY ve ark. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması: 2008 ile 2012 verilerinin karşılaştırılması. J Pediatr Inf. 2012;6:46-9. Doi: 10.5152/ced.2012.11.

## KOLESİSTEKTOMİ PLANLANAN HASTALARDA KOLELİTİYAZİSİN VE KOLESİSTEKTOMİNİN TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİ'NE ETKİSİ

*The Effect of Cholelithiasis and Cholecystectomy on Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients Undergoing Cholecystectomy*

Oktay AYDIN<sup>1</sup>, Faruk PEHLİVANLI<sup>2</sup>, Gökhan KARACA<sup>3</sup>, Çağatay Erden DAPHAN<sup>4</sup>,  
Kuzey AYDINURAZ<sup>5</sup>, Hakan BOYUNAĞA<sup>6</sup>, Salim NEŞELİOĞLU<sup>7</sup>, Özcan EREL<sup>8</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>6</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>7,8</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., ANKARA, TÜRKİYE

### ÖZ

### ABSTRACT

**Amaç:** Bu prospektif kontrollü klinik çalışmanın amacı yetişkinlerde komplike olmamış kolelitiyazisin ve buna yönelik uygulanan laparoskopik kolesistektomi ameliyatının hastalarda tiyol/disülfid dengesine etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18-80 yaş arası sağlıklı gönüllü katılımcılar (Kontrol grubu, n=30) ve 18-80 yaş arasında semptomatik safra taşı tanısı konulup laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalar (KLS grubu, n=30) alındı. Çalışmada sağlıklı gönüllülerden bir defaya mahsus ve tüm hastalardan ameliyattan 1 saat önce ve ameliyattan 24 saat sonra iki kez olmak üzere 2 mL venöz kan örnekleri alındı ve serumlarda tiyol/disülfid düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** Çalışmanın sonunda Kontrol grubunun Nativ Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid değerleri KLS grubunun ameliyat öncesi ölçülen değerlerine göre daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). KLS grubuna ait ameliyat sonrası bakılan Nativ Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid değerlerinin Kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). Ayrıca Kontrol grubunda Disülfid/Nativ Tiyol ve Disülfid/Total Tiyol oranları KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine kıyasla daha yüksek ve Nativ Tiyol/Total Tiyol oranı daha düşük olarak ölçüldü. Diğer yandan KLS grubunun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası laboratuvar değerleri arasında da farklılık olmadığı görüldü.

**Sonuç:** Bu sonuçlarla kolelitiyazis hasta grubunda hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası doğal tiyol, toplam tiyol, disülfid seviyelerinin düşük olması kolelitiyazis kaynaklı oksidatif stres nedeniyle bu bileşiklerin bu hastalarda tüketildiğini düşündürdü. Diğer yandan bu hastalarda oksidatif metabolizmada olan bu değişikliklerin safra kesesinde taş oluşumunu provoke edebileceği de düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kolelitiyazis, kolesistektomi, tiyol/disülfid dengesi

**Objective:** The aim of this prospective controlled clinical research study is to investigate the effects of noncomplicated cholelithiasis and laparoscopic cholecystectomy surgery for cholelithiasis in adults on thiol/disulfide balance.

**Material and Method:** The study included healthy volunteers aged 18-80 years (Control group, n=30) and patients with symptomatic gallstones between 18-80 years of age who underwent laparoscopic cholecystectomy (KLS group, n=30). In this study, 2 mL venous blood samples were taken from healthy volunteers for only one time, 1 hour before the operation and 24 hours after the operation from all patients, and thiol/disulfide levels in the serum were examined.

**Results:** At the end of the study, Native Thiol, Total Thiol and Disulfide values of the control group were higher than the preoperative values of the KLS group ( $p<0.001$ ). The postoperative values of Native Thiol, Total Thiol and Disulfide in the KLS group was found to be lower than the control group ( $p<0.001$ ). Also in the control group, Disulfide/Native Thiol and Disulfide/Total Thiol ratios were higher than the postoperative values of KLS group and Native Thiol/Total Thiol ratio was measured lower. On the otherhand, there was no difference between the preoperative and postoperative laboratory values of the KLS group.

**Conclusion:** These results suggest that both the pre-operative and post-operative native thiol, total thiol, and disulfide levels were lower in the cholelithiasis patient group because they were consumed in these patients due to the oxidative stress caused by cholelithiasis. On the otherhand, these changes in oxidative metabolism in these patients were thought to provoke stone formation in gallbladder.

**Keywords:** Cholelithiasis, cholecystectomy, thiol/disulfide homeostasis



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., 71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** +905327485277

**Geliş Tarihi / Received:** 24.02.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-5728-0128, <sup>2</sup>0000-0002-2175-8756

<sup>5</sup>0000-0003-3345-233X, <sup>6</sup>0000-0002-7845-1480

**Dr. Oktay AYDIN**

71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** droktayaydin@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 17.03.2019

<sup>3</sup>0000-0002-5107-5999, <sup>4</sup>0000-0003-2887-3332

<sup>7</sup>0000-0002-0974-5717, <sup>8</sup>0000-0002-2996-3236

## GİRİŞ

Safra taşı (kolelitiazis) hastalığının görülme sıklığı ülkelere göre belirgin değişiklik göstermekte olup Avrupa ülkelerinde bu sıklık yaklaşık %20 civarındadır (1). Literatürde safra taşı oluşumuna katkıda bulunabilecek birçok metabolizma anormallikleri (Özellikle hepatik kolesterolün anormal düzenlenmesi, safra kesesi disfonksiyonu, oksidatif stres ve prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması gibi) tarif edilmiş olmasına rağmen halen safra taşı oluşumunun mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır (2-5).

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, bir karbon atomuna bağlı bir kükürt atomu ve bir hidrojen atomundan oluşan ve sülfhidril grubu (-SH) içeren organik bileşiklerdir (6,7). Bu disülfür bağları tiyol gruplarına geri döndürülebilir; bu nedenle, tiyol/disülfid dengesi sürdürülebilir bir reaksiyondur (8). Tiyoller hızlı elektron alıcıları olarak hareket ederler ve vücutta bulunan toplam antioksidanların büyük bir kısmına katkıda bulunarak reaktif oksijen türlerine karşı savunmada önemli bir rol oynar (9,10). Plazma tiyoller, fizyolojik olaylar üzerinde prooksidan veya antioksidan etkilere sahiptir; ama genel olarak antioksidan olarak kabul edilirler (11). Ayrıca programlanmış hücre ölümü, detoksifikasyon, antioksidan koruma ve hücrel enzimsel aktivitenin düzenlenmesi konusunda kritik rol oynar (12,13). Serumdaki tiyollerin ölçülmesi, antioksidan savunmanın dolaylı bir yansımaları gösterebilir (10,12-15). Bu sebeple plazma total tiyol, doğal tiyol ve disülfid seviyeleri rutin klinik teşhis ve çeşitli insan hastalıklarının ve metabolizma bozukluklarının izlenmesinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (9). Ancak safra taşı olan hastalarda bu tiyollerin düzeyleri hakkında literatürde sınırlı sayıda çalışma olup safra taşı oluşumu üzerinde olası etkileri net olarak bilinmemektedir.

Diğer yandan literatürde safra taşı tedavisine yönelik uygulanan cerrahi girişimlerden sonra ortaya çıkan travmanın inflamatuvar, endokrin, metabolik ve

immünolojik mediatörlerin aktivasyonunu içeren kompleks fizyolojik stres cevabını oluşturduğu ortaya konmuş ve yapılan çalışmaların çoğunda minimal invaziv cerrahi ile oksidatif strese azalma olabileceği gösterilmiştir (16-20).

Bu prospektif kontrollü klinik çalışma aşağıdaki amaçlar doğrultusunda yapıldı:

Yetişkinlerde komplike olmamış safra taşının ve buna yönelik uygulanan laparoskopik kolesistektomi ameliyatının hastalarda ortaya çıkan oksidatif stres üzerine olası etkilerini araştırmak

Semptomatik kolelitiazis olgularında tiyol/disülfid dengesi ilişkisini belirlemek.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### *Hasta Grupları*

Yerel etik kurul onayı alınmasını takiben (Tarih: 07.11.2017, karar no: 21/4) çalışmaya başlandı. Çalışmaya 18-80 yaş arası sağlıklı gönüllü katılımcılar ve 18-80 yaş arasında olup ultrasonografi ile kolelitiazis saptanan ve semptomatik kolelitiazis tanısı ile laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalar dahil edildi.

Çalışma grupları aşağıdaki gibi planlandı:

Kontrol grubu (Sağlıklı gönüllülerden oluşan grup)

KLS grubu (Kolelitiazis saptanan ve semptomatik kolelitiazis tanısı ile laparoskopik kolesistektomi planlanan hasta grubu)

Komplike kolelitiazisi olan (perfore safra kesesi, safra kesesi nekrozu), aktif kolesistit ya da kolanjit atağı olan, tıkanma sarılığı ya da aktif enfeksiyon bulgusu olan, onkolojik ya da metabolik tanımlanmış hastalığı olan ve daha önceden abdominal ameliyat geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan “bilgilendirilmiş onam formu” alındı.

### *Materyal*

Sağlıklı gönüllülerden bir defaya mahsus olmak üzere tiyol/disülfid düzeylerini ölçmek için 2 mL venöz kan

örneği alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalardan ameliyattan 1 saat önce ve ameliyattan 24 saat sonra olmak üzere tiyol/disülfid düzeylerini ölçmek için 2 mL venöz kan örnekleri alındı. Her iki gruptan tiyol/disülfid düzeyleri için alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve -80 °C kuru ortamda dondurularak saklandı.

#### *Tiyol/Disülfidler Homeostaz Parametrelerinin Ölçümü*

Tiyol/Disülfid Homeostaz testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından tarif edildiği şekilde spektrofotometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi (12). Disülfür bağları önce sodyum borohidrid içeren serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgendi. Kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrid, 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin (DTNB) azalmasını önlemek için formaldehit ile tüketildi ve çıkarıldı. DTNB ile reaksiyondan sonra indirgenmiş ve "disülfid", "nativ tiyol" ve "total tiyol" grupları dahil tüm tiyol grupları belirlendi. Nativ ve total tiyollerin belirlenmesinden sonra disülfid miktarları

Disülfid/Total Tiyol yüzde oranları

Disülfid/Nativ Tiyol yüzde oranları

Nativ Tiyol/Total Tiyol oranları şeklinde hesaplandı.

#### *Cerrahi Tedavi Yöntemi*

Cerrahi işlem genel anestezi altında konvansiyonel 4 port laparoskopik kolesistektomi tekniğine uygun olarak yapıldı ve hastalara uygulanan girişimin tamamı laparoskopik olarak tamamlandı (21).

#### *İstatistiksel Analiz*

Demografik veriler ve laboratuvar verilerinden normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırması *Independent Samples t* testi ve normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırması *Mann Whitney U* testi ile kullanılarak yapıldı ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde *Paired Sample t* testi ve *Wilcoxon Signed Ranks* testi kullanıldı ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 30 tane sağlıklı gönüllü katılımcı ve 30 tane kolelitiazis hastası olmak üzere toplam 60 kişi alındı. Katılımcıların 32 tanesi kadın ve 28 tanesi erkek cinsiyette idi. Katılımcıların yaş ortalaması kontrol grubunda 31 (18-50), KLS grubunda 50 (18-80) idi. Yaş açısından gruplar arası farklılık olduğu görüldü (Tablo 1).

Kontrol grubu ile KLS grubunun ameliyat öncesi laboratuvar bulguları incelendiğinde Kontrol grubunun Nativ Tiyol (314,26±43,70), Total Tiyol (348.66±51.85) ve Disülfid (16.05 (2.45-55.20) değerleri KLS grubunun ameliyat öncesi ölçülen değerlerine (sırası ile 192.84±62.05; 210.03±61.81 ve 7.70 (1.75-25.70)) göre daha yüksek olduğu bulundu (p<0.001). Diğer yandan Disülfid/Nativ Tiyol (p=0,137), Disülfid/Total Tiyol (p=0,129) ve Nativ Tiyol/Total Tiyol (p=0,135) oranlarında Kontrol grubu ile KLS grubu arasında farklılık olmadığı görüldü (Tablo 1, Figür 1).

Kontrol grubu ile KLS grubunun ameliyat sonrası laboratuvar bulguları incelendiğinde KLS grubuna ait Nativ Tiyol (203,74±60,55), Total Tiyol (218,87±62,01) (p<0.001) ve Disülfid (4.93 (1.05-31.90)) değerlerinin Kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi (p<0.001). Ayrıca Kontrol grubunda Disülfid/Nativ Tiyol değeri (4.70 (0.90-18.20)), KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine (2.90 (0.40-40.90)) kıyasla daha yüksek olarak ölçüldü (p=0.002). Kontrol grubunda Disülfid/Total Tiyol değeri (4.30 (0.90-13.30)), KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine (2.75 (0.40-22.50)) kıyasla daha yüksek olarak bulundu (p=0.002). Kontrol grubunda Nativ Tiyol /Total Tiyol değeri (91.50 (73.40-98.20)), KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine (94.55 (55.00-99.20)) kıyasla daha düşük olarak saptandı (p=0.003) (Tablo 2, Figür 1).

Diğer yandan KLS grubunun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası laboratuvar değerleri arasında farklılık olmadığı görüldü (Tablo 3, Figür 1).

**Tablo 1:** Kontrol grubuna ait çalışma verileri ile KLS grubuna ait ameliyat öncesi çalışma verilerinin karşılaştırma tablosu

Değişkenler	Gruplar		p
	Kontrol	KLS	
Yaş	31.00 (18.00-50.00)	50.00 (18.00-80.00)	<0.001**
Cinsiyet	Kadın	14.00 (%46.67)	18.00 (%60.00)
	Erkek	16.00 (%53.33)	12.00 (%40.00)
Nativ Tiyol	314.26±43.70	192.84±62.05	<0.001*
Total Tiyol	348.66±51.85	210.03±61.81	<0.001*
Disülfid	16.05 (2.45-55.20)	7.70 (1.75-25.70)	<0.001**
Disülfid/Nativ Tiyol	4.70 (0.90-18.20)	3.45 (0.70-47.80)	0.137**
Disülfid/Total Tiyol	4.30 (0.90-13.30)	3.25 (0.70-24.40)	0.129**
Nativ Tiyol/Total Tiyol	91.50 (73.40-98.20)	93.50 (51.10-98.50)	0.135**

\*Independent Samples t testi \*\*Mann-Whitney U testi

**Tablo 2:** Kontrol grubuna ait çalışma verileri ile KLS grubuna ait ameliyat sonrası elde edilen çalışma verilerinin karşılaştırma tablosu

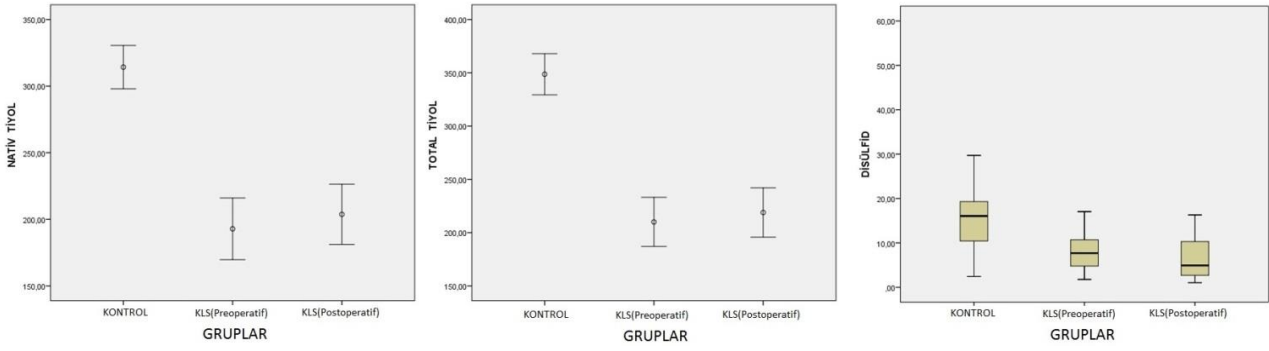
Değişkenler	Gruplar		p
	Kontrol	KLS	
Nativ Tiyol	314.26±43.70	203.74±60.55	<0.001*
Total Tiyol	348.66±51.85	218.87±62.01	<0.001*
Disülfid	16.05 (2.45-55.20)	4.93 (1.05-31.90)	<0.001**
Disülfid/Nativ Tiyol	4.70 (0.90-18.20)	2.90 (0.40-40.90)	0.002**
Disülfid/Total Tiyol	4.30 (0.90-13.30)	2.75 (0.40-22.50)	0.002**
Nativ Tiyol/Total Tiyol	91.50 (73.40-98.20)	94.55 (55.00-99.20)	0.003**

\*Independent Samples t testi \*\*Mann-Whitney U testi

**Tablo 3:** KLS grubuna ait ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası çalışma verilerinin karşılaştırma tablosu

Değişkenler	KLS		p
	Preoperatif	Postoperatif	
Nativ Tiyol	192.84±62.05	203.74±60.55	0.316*
Total Tiyol	210.03±61.81	218.87±62.01	0.402*
Disülfid	7.70 (1.75-25.70)	4.93 (1.05-31.90)	0.245**
Disülfid/Nativ Tiyol	3.45 (0.70-47.80)	2.90 (0.40-40.90)	0.141**
Disülfid/Total Tiyol	3.25 (0.70-24.40)	2.75 (0.40-22.50)	0.144**
Nativ Tiyol/Total Tiyol	93.50 (51.10-98.50)	94.55 (55.00-99.20)	0.141**

\*Paired Sample t testi \*\*Wilcoxon Signed Ranks testi



**Figür 1:** Nativ Tiyol, Total Tiyol, Disülfid değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafisi

## TARTIŞMA

Literatürde kolelitiyazis ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen deneysel ve klinik çalışmalarda oksidatif stresin, serbest radikallerinin, pro-oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasının safra taşı oluşumunda önemli katkılarına olabileceği gösterilmiştir (2-5,22). Son zamanlarda literatürde çeşitli akut ve kronik hastalıkların fizyopatogenezinde anormal tiyol/disülfid dengesinin rol alabileceği savunulmaktadır (7,12,14). Nitekim çeşitli çalışmalarda serumdaki tiyollerin düzeylerinin ölçülmesinin antioksidan savunmayı dolaylı bir şekilde yansıtabileceği ileri sürülmekte ve oksidatif stres altında, tiyol seviyesi azaldıkça disülfid seviyesinin artması gerektiği savunulmaktadır (7,10,12-15). Bununla ilgili olarak Yılmaz ve ark ile Dumlu ve ark çalışmalarında, apandisit olan hastalarda tiyol seviyelerinde kontrol gruplarına kıyasla azalma olduğunu göstermiştir (23,24). Özyazıcı ve ark çalışmasında nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranı değerlerinin kontrol grubuna göre akut apandisiti olan hastalarda azaldığını, buna karşılık disülfid seviyesi ve disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının akut apandisit hastalarında kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (7). Laparoskopik cerrahinin oksidatif stres üzerine etkisini değerlendiren Polat ve arkadaşları hem açık fitik onarımı hem de laparoskopik preperitoneal fitik onarımı ameliyatında sülfhidril seviyelerinin anlamlı derecede azaldığını bildirilmiştir (25). Yine Polat ve

arkadaşları laparoskopik kolesistektomi ameliyatı sırasında doğal tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin anlamlı düzeyde azaldığını ve laparoskopik cerrahiden 24 saat sonra bu seviyelerde artış olmasına rağmen preoperatif seviyelerine dönmediğini bildirmişlerdir (9).

Yapılan bu çalışmada, semptomatik kolelitiyazis olgularında tiyol/disülfid dengesinin durumunu incelemek amaçlandı. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma kolelitiyazis hastalarında oksidatif stresin yeni bir belirteci olabilecek tiyol/disülfid dengesini inceleyen ve elde edilen sonuçları sağlıklı bireylerin değerleri ile karşılaştıran ilk çalışma oldu. Çalışmanın sonunda kolelitiyazis hastalarında ameliyat öncesi ölçülen doğal tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin kontrol grubu değerlerine oranla daha düşük olduğu görüldü. Bu sonuçlarla bu hastalarda plazma antioksidan kapasitesinin azalmış olabileceği ve bu azalmanın kolelitiyazis kaynaklı oksidatif stres nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Ancak kolelitiyazis uygulanan grubun ameliyat sonrası erken dönemde doğal tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin halen Kontrol grubu sonuçlarına göre düşük olduğu ve buna karşılık Disülfid/Nativ Tiyol, Disülfid/Total Tiyol seviyelerinde düşme Nativ Tiyol/Total Tiyol oranlarında artma olduğu görüldü. Her ne kadar bu hastalara ait uzun dönem sonuçları bu çalışmada yer almamış olsa da elde edilen sonuçlar bu hastalarda sözkonusu bileşiklerin ameliyat sonrası erken dönemde cerrahi girişime ikincil olarak düşük kalmış

olabileceğini düşündürdü. İlâveten uygulanan laparoskopik kolesistektominin de hastalara anlamlı düzeyde ek oksidatif yük getirebildiği savunuldu. Ancak kolesistektomi yapılan grupta ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası erken dönem laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık bulunamamış olması bu hasta grubunda ameliyattan bağımsız şekilde zaten bu çalışma parametrelerinin düşük olduğunu ve aslında bu parametrelerin ameliyattan sonra değişmeyebileceğini de düşündürdü. Ayrıca elde edilen bulgular bu hastalarda sağlıklı kişilerden farklı olarak oksidatif metabolizmada değişiklikler olabileceğini ve bu değişikliklerin safra kesesinde taş oluşumunu provake edebileceğini de düşündürdü. Bu nedenle de bu çalışmanın sonunda bu parametrelerin daha büyük hasta gruplarında ve ameliyat sonrası uzun dönemde daha detaylı incelenmesi ve araştırılması gereği savunuldu.

## KAYNAKLAR

1. Rebholz C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(7):12935.
2. Sanikidze T, Chikvaidze E. Role of the free radicals in mechanisms of gallstone formation: An EPR Study. *Radiation Protection Dosimetry*. 2016;172(1-3):317-24.
3. Koppiseti S, Jenigiri B, Terron MP, Tengattini S, Tamura H, Flores LJ et al. Reactive oxygen species and the hypomotility of the gall bladder as targets for the treatment of gallstones with melatonin: a review. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(10):2592-603.
4. Kaur T, Kaur S. Pathophysiological conditions in cholelithiasis formation in North Indian population: spectroscopic, biophysical, and biochemical study. *Biological Trace Element Research*. 2010;138(1-3):79-89.
5. Worthington HV, Hunt LP, McCloy RF, Ubbink JB, Braganza JM. Dietary antioxidant lack, impaired hepatic glutathione reserve, and cholesterol gallstones. *Clinica Chimica Acta*. 2004;349(1-2):157-65.
6. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(2):653-69.
7. Ozyazici S, Karateke F, Turan U, Kuvvetli A, Kilavuz H, Karakaya B et al. A novel oxidative stress mediator in acute appendicitis: thiol/disulphide homeostasis. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:6761050. Doi:10.1155/2016/6761050.
8. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.
9. Polat M, Ozcan O, Sahan L, Üstündag Y, Alisik M, Yılmaz N, Erel Ö. Changes in thiol-disulfide homeostasis of the body to surgical trauma in laparoscopic cholecystectomy patients. *Journal of Laparoendoscopic&Advanced Surgical Techniques*. 2016;26(12):992-6.
10. Chianeh YR, Prabhu K. Protein thiols as an indication of oxidative stress. *Arsiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(3):443-56.
11. Çaylak E. Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, oksidatif stres ve tiyo bileşiklerin antioksidan etkisi. *Çocuk Dergisi*. 2010;10(1):13-23.
12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(18):326-32.
13. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(6):749-62.
14. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, Alışık M, Erel Ö, Saygılı F et al. The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016;31(6):1229-31.

15. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA et al. Thiol/disulfide homeostasis: a prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Report*. 2016;21(5):197-203.
16. Kehlet H. Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? *World Journal of Surgery*. 1999;23(8):801-7.
17. Arsalani-Zadeh R, Ullah S, Khan S, MacFie J. Oxidative stress in laparoscopic versus open abdominal surgery: a systematic review. *Journal of Surgical Research*. 2011;169(1):59-68.
18. Madsen MT, Küçükakin B, Lykkesfeldt J, Rosenberg J, Gögenur I. Oxidative stress response after laparoscopic versus conventional sigmoid resection: A randomized, double-blind clinical trial. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2012;22(3):215-9.
19. Pappas-Gogos G, Tellis C, Lasithiotakis K, Tselepis AD, Tsimogiannis K, Tsimoyiannis E et al. Oxidative stress markers in laparoscopic versus open colectomy for cancer: a double-blind randomized study. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(7):2357-65.
20. Tsuchiya M, Sato EF, Inoue M, Asada A. Open abdominal surgery increases intraoperative oxidative stress: can it be prevented? *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(6):1946-52.
21. Phillips E, Daykhovsky L, Carroll B, Gershman A, Grundfest WS. Laparoscopic cholecystectomy: instrumentation and technique. *Journal of Laparoendoscopic Surgery*. 1990;1(1):3-15.
22. Sipos P, Krisztina H, Blázovics A, Fehér J. Cholecystitis, gallstones and free radical reactions in human gallbladder. *Medical Science Monitor*. 2001;7(1):84-8.
23. Yılmaz FM, Yılmaz G, Erol MF, Köklü S, Yücel D. Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2010;24(2):63-6.
24. Dumlu EG, Tokaç M, Bozkurt B, Yildirim MB, Ergin M, Yalçın A et al. Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis. *Clinics*. 2014;69(10):677-82.
25. Polat C, Kahraman A, Yılmaz S, Koken T, Serteser M, Akbulut G et al. A comparison of the oxidative stress response and antioxidant capacity of open and laparoscopic hernia repairs. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2003;13(3):167-73.



## THE INFLAMMATION OF EPIPLOIC APPENDIX: PRIMARY EPIPLOIC APPENDAGITIS

### *Epiplöik Apendiks Enflamasyonu: Primer Epiplöik Apandajit*

Sevilay VURAL<sup>1</sup>, Figen COŞKUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yozgat Bozok Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp A.D., YOZGAT, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D., İZMİR, TÜRKİYE

#### ABSTRACT

#### ÖZ

Epiplöic appendices are extensions of omentum which covers most of the colon. Most of the pathologic changes are related with spontaneous torsion or venous thrombosis culminating with inflammation and is referred as primary epiplöic appendagitis (PEA). There is no pathognomonic symptom, finding or laboratory test for this relatively rare intra-abdominal inflammation. A non-toxic patient with acute onset localized abdominal pain in the right or left lower quadrant is the typical presentation. Imaging studies such as ultrasound and tomography with the awareness of PEA in differential diagnoses of intra-abdominal pathologies are the key to correct diagnosis. Since the conservative treatment is sufficient in most of cases, accurate and timely diagnosis can ensure the appropriate patient management and can prevent unnecessary hospitalizations and interventions.

Epiplöik apendiks kolonun çoğunu kaplayan omental uzantılardır. Patolojik değişikliklerin çoğu spontan torsiyon veya venöz tromboz sonrası oluşan enflamasyon ile ilişkilidir ve primer epiplöik apandajit olarak adlandırılır. Nispeten nadir görülen bu intra-abdominal patoloji için herhangi bir patognomonik semptom, bulgu veya laboratuvar testi yoktur. Sağ veya sol alt kadranda akut başlangıçlı lokalize karın ağrısı olan non-toksik görünümdeki hasta tipik prezentasyondur. İntra-abdominal patolojilerin ayırıcı tanısında primer epiplöik apandajit farkındalığı ile ultrason ve tomografi gibi görüntüleme çalışmaları doğru tanı koymada anahtar role sahiptir. Konservatif tedavi çoğu durumda yeterli olduğundan doğru ve zamanında tanı ile uygun hasta yönetimi sağlanıp gereksiz hastane yatışları ve girişimler önlenir.

**Keywords:** *Appendix epiplöica, appendagitis, fat necrosis, acute abdomen, differential diagnosis*

**Anahtar Kelimeler:** *Apendiks epiplöica, apandajit, yağ nekrozu, akut batın, ayırıcı tanı*



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Harbiye Mah. Dikmen Cad. 118/2, Ankara, ANKARA, TÜRKİYE

**Phone / Telefon:** 05063669227

**Received / Geliş Tarihi:** 23.02.2019

**Dr. Sevilay VURAL**

**E-mail / E-posta:** sevilayvural@yahoo.com

**Accepted / Kabul Tarihi:** 13.03.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-1722-7987, <sup>2</sup>0000-0002-7027-8169

## INTRODUCTION

There are many alternatives in nomenclature for epiploic appendix (EA) like epiploic appendices, appendices epiploicae, epiploic appendages, appendix epiploica, or omental appendices. The medical definition of “epiploic” is omental or associated with the omentum, and “appendage” relates to extensions or a smaller part that is attached to something larger or more important. EA can be described as omental fatty extensions that distribute on the external surface of colon from the cecum to the rectosigmoid junction.

The embryology and anatomy of EA have been described firstly by Vesalius in 1543 (1). The cumulative knowledge from that time reveals much more detailed anatomical features. For example, an average adult body contains high number of these structures as many as 50-100 (2). They are generally 1-2 cm thick and 0.5-5 cm long, but they can be extremely long up to 15 cm (3). They originate from anterior and the posterior taenia coli and are localized throughout the external surface of the whole colon while the majority are found around the sigmoid colon and the caecum. They have a limited circulation system that consists of 1 or 2 arterioles and a small draining vein within a stalk, with or without lymphatic drainage. The pedunculated shape, excessive mobility and limited blood supply make EA prone to ischemia and/or torsion. The function of EA is not certain but the bacteriostatic potential, being a part of colonic absorption and mechanical protection of the colon are the most advocated theories (4,5).

EA pathologies are a rare cause of acute abdominal pain. EAs are mainly affected by spontaneous torsion, primary or secondary inflammation, thrombosis, calcification and strangulation in hernias. The most common pathology is a self-limiting condition called epiploic appendagitis, which can be primary or secondary. While secondary epiploic appendagitis develops following the inflammatory processes in adjacent structures, such as in cases of any intra-abdominal inflammation like appendicitis, diverticulitis

or cholecystitis, the main focus of our review will cover primary epiploic appendagitis (PEA) (6,7).

PEA results from spontaneous torsion of the EA or thrombosis of the venule of the EA followed by ischemic or haemorrhagic infarction and inflammation. The histopathologic investigations generally reveal necrosis in adipose tissue, haemorrhage and lymphoplasmacytic infiltrate without involvement of bowel wall. The PEA may also detach from the omentum and become a loose intraperitoneal body as Virchow suggested in 1853.

### *Clinical Manifestations*

The typical age range for PEA is found as 12-76 years with a peak of incidence at the age of 40 years with male gender dominancy (2,8-10). The literature incidence ranges between 1,65-7,1% in cases of acute abdominal pain (8,11-13). The reported colonic involvement sites for PEA are mainly indicating the sigmoid colon and the cecum respectively as EAs are larger in size and more abundant on the left side of the colon compared to the right side (2,7,8,11). PEA is an extremely rarer entity in the paediatric age group (14).

Some risk factors like obesity, sudden weight loss and strenuous exercise are defined, however without a clear mechanism. This is still a subject to debate (2,9,13,15).

The time between the onset of the symptoms and the admission to the hospital can be 4 hours-7 days (2,8,13). The general appearance of the patients with PEA is not indicative of any toxins. A localized abdominal pain lasting less than one week is the mostly observed symptom in patients as opposed to anorexia, nausea fever or vomiting. Pain is localized, steady, non-migratory, non-radiating with an intensity of 4-8 in the visual analogue scale (VAS) and the rating may be increased by coughing, deep breathing or stretching due to the proximity with adherent parietal peritoneum. The physical examination generally reveals a localized abdominal tenderness which can be right-sided or left-sided, sometimes associated rebound ( $\leq 25\%$ ) or

abdominal mass, but abdominal rigidity is not expected (8-10,16-17). Fever, especially higher than 38.0°C is rarely seen contrary to expectations (2,8-10).

The blood tests are not very useful as leukocytosis (12.9%) and bandemia are relatively rare and the other inflammatory markers are normal compared to other common intra-abdominal pathologies (2,8,9).

The differential diagnosis of PEA should include acute appendicitis, diverticulitis, cholecystitis, haemorrhagic ovarian cyst, ovarian torsion, ectopic pregnancy, colorectal cancer and mesenteric lymphadenitis. It is not surprising that PEA is mostly misdiagnosed as diverticulitis and acute appendicitis due to their higher incidence and the shared location of pain. In a study with 660 cases suspected of having appendicitis or diverticulitis, only 2% of them were found positive for PEA (11). Considering that PEA is not generally preferential for the presumptive diagnosis of acute abdomen, it should be included in differential diagnoses of these more common conditions.

## DIAGNOSIS

Since the clinical presentation is nonspecific and the lack of pathognomonic laboratory tests for PEA, it is rarely diagnosed prior to imaging. With the increased awareness of PEA and its imaging features, the numbers of incidental diagnoses during laparotomy are now declining.

The imaging options for PEA are ultrasound (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). A healthy EA is not visible on US or CT, except in the presence of an intraperitoneal fluid such as ascites or haemoperitoneum. When the EA is inflamed, it can be detected by its pathognomonic properties on different imaging techniques.

The characteristic US features are an oval non-compressible hyperechoic mass adjacent to the colonic wall under the location of maximum tenderness while Colour Doppler US reveals no central blood flow within this mass (17-20). US has certain advantages

such as its relative low cost, lack of ionizing radiation and its portable nature, but it is highly operator-dependent. As the interpretation of US is challenging and the findings are not very stable, physicians generally prefer CT as the first imaging choice or as the second choice after US to confirm the diagnosis.

PEA on CT appears as an oval fatty mass less than 5 cm in diameter which has slightly higher attenuation than the peritoneal fat adjacent to the colon, mostly with perilesional inflammatory changes. The CT appearance of PEA has some characteristic radiological findings like “the hyper-attenuating ring sign” and “central dot sign”. The “central dot sign” also known as the “dense central vessel sign” is attributed to engorged or thrombosed vascular pedicle within the inflamed epiploic appendage. Although it is highly pathognomonic for PEA, it cannot be observed in all patients (21,22). Conversely, the hyperattenuating ring sign is a more frequent imaging feature. It forms due to serosal oedema that encloses a well-defined rounded or ovoid focus of paracolic fat (21-24). A lobulated appearance is possible and calcification within the infarcted lesion may be seen in time. The CT findings are expected to resolve in 6 months after the acute presentation (13,21).

MRI findings are very similar with CT and include an oval-shaped fat intensity mass with a central dot on T1 and T2-weighted images which show an enhancing rim on postgadolinium T1-weighted fat saturated images (20).

## MANAGEMENT

PEA had been mainly treated with surgery in the past because of the lack of advanced imaging modalities, non-specific clinical presentation of the patients and the misdiagnoses as acute appendicitis, diverticulitis, cholecystitis or other acute abdominal condition. Naturally, the non-specific presentation of PEA has not changed, but alternative and more advanced imaging techniques provide a more accurate diagnosis of intra-

abdominal pathologies. Nowadays, unnecessary surgery is mostly related with the unfamiliarity of physicians to the diagnosis of PEA. Fortunately, the presumptive and accurate diagnosis of PEA is increasing day by day over the last two decades (8).

Conservative treatment with analgesia is usually sufficient in most patients due to the self-limiting nature of the condition which lasts 4-10 days. Antibiotics are not routinely required except in rare cases which colonic bacteria infiltrate and cause localized abscess formation or generalized peritonitis. Surgical treatment is necessary if PEA results in adhesions due to inflammation in adjacent tissues, subsequent ileus, intussusceptions, peritonitis, or abscess formation (25). The recurrence rate after conservative therapy which is reported up to 40% in a study is still a controversial topic (2). Some authors support surgery in recurrent cases.

Isolated PEA has a benign prognosis and mortality due to PEA is quite rare but can be seen in patients with extreme co-morbid conditions and seconder epiploic appendagitis (26).

## CONCLUSION

EAs are small adipose structures that are extensions of omentum on the colonic surface. They can cause significant abdominal pain if they are inflamed. The clinical prognosis of PEA is generally benign and self-limiting. EA should be especially considered in differential diagnoses of sigmoid diverticulitis and appendicitis. An accurate and timely diagnosis can be achieved by awareness of this diagnosis and familiarity with imaging features.

## REFERENCES

1. Vesalius A. De humanis corporis fabrica libri septem. Basileae: (ex officina Ioannis Oporini), (Anno salutis reparatae 1543). Digitized 1543 Edition. Doi:10.3931/e-rara-20094.
2. Sand M, Gelos M, Bechara FG, Sand D, Wiese TH, Steinstraesser L et al. Epiploic appendagitis: clinical characteristics of an uncommon surgical diagnosis. *BMC Surg.* 2007;7:11. Doi:10.1186/1471-2482-7-11. PubMed PMID:17603914.
3. Saad J, Mustafa HA, Elsani AM, Alharbi F, Alghamdi S. Primary epiploic appendagitis: reconciling CT and clinical challenges. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33:420-426. Doi:10.1007/s12664-014-0466-y. PubMed PMID:24934824.
4. Schnedl WJ, Krause R, Tafeit E, Tillich M, Lipp RW, Wallner-Liebmann SJ. Insights into epiploic appendagitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(1):45-49. Doi:10.1038/nrgastro.2010.189. PubMed PMID:21102533.
5. Vinson DR. Epiploic appendagitis: a new diagnosis for the emergency physician. Two case reports and a review. *J Emerg Med.* 1999;17:827-32. Doi:10.1016/S0736-4679(99)00090-6. PubMed PMID:10499697.
6. Jalaguier A, Zins M, Rodallec M, Nakache JP, Boulay-Coletta I, Jullès MC. Accuracy of multidetector computed tomography in differentiating primary epiploic appendagitis from left acute colonic diverticulitis associated with secondary epiploic appendagitis. *Emerg Radiol.* 2010;17(1):51-6. Doi:10.1007/s10140-009-0822-x. PubMed PMID:19517148.
7. Fieber SS, Forman J. Appendices epiploicae: clinical and pathological considerations: report of three cases and statistical analysis on one hundred five cases. *AMA Arch Surg.* 1953;66:329-38. PubMed PMID:13030059.
8. Choi YU, Choi PW, Park YH, Kim JI, Heo TG, Park JH et al. Clinical characteristics of primary epiploic appendagitis. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011;27:114-

21. Doi:10.3393/jksc.2011.27.3.114. PubMed PMID:21829765.
9. Son HJ, Lee SJ, Lee JH, Kim JS, Kim YH, Rhee PL et al. Clinical diagnosis of primary epiploic appendagitis: differentiation from acute diverticulitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:435-8. Doi:10.1097/00004836-200204000-00010. PubMed PMID:11907356.
10. Legome EL, Belton AL, Murray RE, Rao PM, Novelline RA. Epiploic appendagitis: the emergency department presentation. *J Emerg Med.* 2002;22:9-13. Doi: 10.1016/S0736-4679(01)00430-9. PubMed PMID:11809550.
11. Rao PM, Novelline RA. Case 6: primary epiploic appendagitis. *Radiology.* 1999;210:145-8. Doi: 10.1148/radiology.210.1.r99ja33145. PubMed PMID:9885599.
12. Molla E, Ripolles T, Martinez MJ, Morote V, Rosello-Sastre E. Primary epiploic appendagitis: US and CT findings. *Eur Radiol.* 1998;8:435-8. Doi:10.1007/s003300050408. PubMed PMID:9510579.
13. Golash V, Willson PD. Early laparoscopy as a routine procedure in the management of acute abdominal pain: A review of 1320 patients. *Surg Endosc.* 2005;19:882-5. Doi:10.1007/s00464-004-8866-1. PubMed PMID:15920682.
14. Redmond P, Sawaya DE, Miller KH, Nowicki MJ. Epiploic Appendagitis: A Rare Cause of Acute Abdominal Pain in Children. Report of a Case and Review of the Pediatric Literature. *Pediatr Emerg Care.* 2015;31(10):717-9. Doi:10.1097/PEC.0000000000000565. PubMed PMID:26427946.
15. Ghahremani GG, White EM, Hoff FL, Gore RM, Miller JW, Christ ML. Appendices epiploicae of the colon: radiologic and pathologic features. *Radiographics.* 1992;12:59-77. Doi:10.1148/radiographics.12.1.1734482. PubMed PMID:1734482.
16. Cakiroglu B, Sinanoglu O, Abci I, Tas T, Dogan AN, Aksoy SH et al. An unusual cause of hematuria; primary epiploic appendagitis. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(12):902-5. Doi:10.1016/j.ijscr.2014.09.012. PubMed PMID:25460432.
17. Rioux M, Langis P. Primary epiploic appendagitis: clinical, US, and CT findings in 14 cases. *Radiology.* 1994;191:523-6. Doi:10.1148/radiology.191.2.8153333. PubMed PMID:8153333.
18. Hollerweger A, Macheiner P, Hubner E, Rettenbacher T, Gritzmam. Epiploic appendagitis: sonographic findings in 28 cases. *Ultraschall Med.* 2002;4:239-44. Doi:10.1055/s-2002-34057. PubMed PMID:12226761.
19. Danse EM, Van Beers BE, Baudrez V, Pauls C, Baudrez Y, Kartheuser A et al. Epiploic appendagitis: Color Doppler sonographic findings. *Eur Radiol.* 2001;11:183-6. Doi:10.1007/s003300000672. PubMed PMID:11218011.
20. Barbier C, Denny P, Pradoura JM, Bui P, Rieger A, Bazin C et al. Radiologic aspects of infarction of the appendix epiploica. *J Radiol.* 1998;79:1479-85. PubMed PMID:9921450.
21. Singh AK, Gervais DA, Hahn PF, Rhea J, Mueller PR. CT appearance of acute appendagitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1303-7. Doi:10.2214/ajr.183.5.1831303. PubMed PMID:15505294.
22. Giambelluca D, Dimarco M, Vaccaro Notte MR, Lo Re G, Midiri M. The "central dot sign" in acute epiploic appendagitis. *Abdom Radiol.* 2018. (Epub 2018 September 25, ahead of print). Doi:10.1007/s00261-018-1785-8. PubMed PMID:30255443.
23. Subramaniam R. Acute appendagitis: emergency presentation and computed tomographic appearances. *Emerg Med J.* 2006;23:e53.

Doi:10.1136/emj.2005.033704. PubMed  
PMID:16988291.

24. Han Q, Nair RT, DiSantis DJ. The hyperattenuating ring sign of acute epiploic appendagitis. *Abdom Radiol.* 2016;41:1431-2. Doi:10.1007/s00261-016-0641-y. PubMed PMID:27315096.
25. Romaniuk CS, Simpkins KC. Case report: pericolic abscess secondary to torsion of an appendix epiploica. *Clin Radiol.* 1993;47:216-7. PubMed PMID:8472491.
26. Kulacoglu H, Tumer H, Aktimur R, Kusdemir A. Internal herniation with fatal outcome: herniation through an unusual apertura between epiploic appendices and greater omentum. *Acta Chir Belg.* 2006;106:109-11. Doi:10.1080/00015458.2006.11679849. PubMed PMID:16612930.

## HİPOKALSEMİ İLE BAŞVURAN BİR OTOİMMUN POLİGLANDÜLER SENDROM TIP 1 OLGUSU

*A Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 Presenting with Hypocalcemia*

Özlem KORKMAZ<sup>1</sup>, Samim ÖZEN<sup>2</sup>, Damla GÖKŞEN<sup>3</sup>, Şükran DARCAN<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Endokrinoloji B.D., İZMİR, TÜRKİYE

### ÖZ

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (OPS tip 1) oldukça nadir görülen monogenik, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm ve otoimmün adrenal yetmezlikten oluşan major bulguların ikisinin varlığı ile tanımlanır. Sekonder otoimmün bozukluklar farklı şekillerde ve geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. Bu yazıda ilk olarak başvurusunda hipokalsemi saptanması üzerine hipoparatiroidizm tanısı alan ve izleminde otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 olarak değerlendirilen bir olgu sunulmuştur. 14 yaşında kız hastada ilk olarak 8 yaşında iken hipokalsemi ve hipoparatiroidi tespit edilmiş, izleminde kronik mukokutanöz kandidiazis, tiroidit ve hipergonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Otoimmün hipoparatiroidizm OPS tip 1'in başlangıç bulgusu olabilir. Bu nedenle erken yaşlarda hipokalsemi ile başvuran olgular zaman içerisinde ortaya çıkabilecek eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar açısından düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün poliglandüler sendrom tip1, hipoparatiroidi, otoimmün tiroidit

### ABSTRACT

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 is a very rare monogenic autosomal recessive disease, defined by the presence of at least two of three major diseases: Chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and autoimmune adrenal failure. The range of these secondary autoimmune disorder is broad and variable. In this paper, we presented a case of autoimmune polyglandular syndrome type 1 whose initial diagnosis was hypoparathyroidism presenting with hypocalcemia. A 14 year old girl presented with hypocalcemia and hypoparathyroidism at the age of 8, and chronic mucocutaneous candidiasis, thyroiditis and hypergonadotropic hypogonadism was detected at follow-up. Autoimmune hypoparathyroidism may a first sign of OPS type 1. Therefore, young patients with hypocalcemia should be followed on regular basis for related other autoimmune disease that may occur over time.

**Keywords:** Autoimmune polyglandular syndrome type 1, hypoparathyroidism, autoimmune thyroiditis



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Endokrinoloji B.D., İZMİR, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** +902323901230

**Geliş Tarihi / Received:** 23.05.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-9093-6205, <sup>2</sup>0000-0001-7037-2713

**Dr. Özlem KORKMAZ**

**E-posta / E-mail:** ozlem-korkmaz@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.02.2019

<sup>3</sup>0000-0001-6108-0591, <sup>4</sup>0000-0002-1330-6397

## GİRİŞ

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (OPS tip1); otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal displazi (APECED) olarak da ifade edilen birden fazla organın etkilendiği otoimmün özellikte nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu gen 21. kromozomun uzun kolunda (21q22.3) bulunan otoimmün regülatör AIRE genidir. OPS tip 1; kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm, otoimmün adrenal yetmezlikten oluşan 3 major kriterden en az ikisinin varlığı ile tanımlanır (1). Sendroma; gonadal yetmezlik, tip1 diyabet, hipotiroidizm, alopesi, vitiligo, pernisiyöz anemi, kronik diyare, otoimmün hepatit, keratokonjonktivit gibi çok sayıda diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir (2,3). Hastalarda OPS ile ilgili bulguların klinik olarak ortaya çıkışının değişkenlik göstermesi erken tanıyı güçleştirmektedir. Bu nedenle hastalık genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkmasına rağmen çoğu hasta erişkin döneme kadar tanı alamamaktadır. Özellikle erken çocukluk çağında majör klinik bulgulardan birisi ortaya çıkan olgularda otoimmün poliglandüler sendrom düşünülmeli ve olgular yakın takip edilmelidir (4). Bu yazıda; önce hipoparatiroidi tanısı alan, izlemde kronik mukokutanöz kandidiyazis, otoimmün tirodit ve gonadal yetmezlik gelişmesi üzerine OPS tip 1 tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

14 yaş kız olgunun ilk kez 8 yaşında iken ellerde kasılma yakınmasıyla başka bir merkeze başvurusunda bakılan tetkiklerinde kalsiyum: 7.6 mg/dL (8.8-10.8 mg/dL), fosfor: 6.7 mg/dL (4.5-5.5 mg/dL) ve paratiroid hormon: 4.5 pg/mL (15-65 pg/mL) saptanmış olup hipoparatiroidi tanısıyla aktif D vitamini ve kalsiyum tedavileri başlandığı öğrenildi. Olgunun öyküsünde düzenli olarak takiplere devam etmediği ve 12 yaşında iken el ve ayak tırnaklarındaki distrofik değişimlerin ortaya çıkması nedeniyle çeşitli

dermatologlar tarafından değerlendirilerek mantar enfeksiyonlarına yönelik tedavi aldığı ifade edildi. Özgeçmişinde miadında 3200 gr S/C ile doğum öyküsü olan olgunun motor-mental gelişimi yaşıyla uyumlu olarak değerlendirildi. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık belirtilmedi. Olgunun gelişinde yapılan fizik muayenesinde ağırlık: 61 kg (84.8 persentil) (Standart deviasyon skoru (SDS): 1.03), boy: 163 cm (67 persentil) (SDS: 0.44), vücut kitle indeksi: 22.9 (79.9 persentil) (SDS: 0.84), pubertal gelişim Tanner evrelemesine göre yapıldığında telarş evre 4, pubik kıllanma evre 4, aksiler kıllanma (+) idi. Puberte bulguları 9 yaşında başlamasına rağmen halen menstrüasyon görmediği belirtilen olgu primer amenore olarak değerlendirildi. Olgunun tiroid bezi muayenesinde evre 1a guatrı mevcuttu. Her iki el ve ayak tırnaklarında ektodermal distrofik değişiklikler izlendi. APECED ön tanısıyla istenen laboratuvar tetkiklerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık plazma glikozu, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, magnezyum düzeyleri normal sınırlarda saptandı (Tablo 1). İdrar kalsiyum atılımı normal sınırlardaydı. Paratiroid hormon düzeyi: <3 pg/mL (10-65 pg/mL) saptandı. Adrenal yetmezlik açısından bakılan kortizol: 15 µg/dL (4.82-19.5 µg/dL), adrenokortikotropik hormon (ACTH): 28 pg/mL (<46pg/mL) ile normal sınırlardaydı. Eşlik edebilecek endokrinopatiler açısından bakılan serbest tiroksin: 1.27 ng/dL (0.89-1.76 ng/dL), tiroid stimüle edici hormon: 3.60 mIU/L (0.35-5.5 mIU/mL) ile normal sınırlarda saptanmakla birlikte anti-tiroglobulin antikor: >500 IU/mL (<46 IU/mL), anti-mikrozomal antikor: 294 IU/mL (<60 IU/mL) bulundu. Greulich - Pyle atlasına göre yapılan kemik yaşı tayini 13 yaş ile uyumlu idi. Tiroid ultrasonografisi otoimmün tirodit ile uyumlu saptandı. Folikül stimüle edici hormon: 71 mIU/mL (1.5-11.7 mIU/mL), lüteinizan hormon: 21 mIU/mL (0.4-11.7 mIU/mL), östradiol: 20 pg/mL (40-180pg/mL) olan olguda hipergonadotropik hipogonadizm saptandı. Hipergonadotropik



hipogonadizme yönelik olarak steroid sentez bozukluklarının ayırıcı tanısı için istenen 17-hidroksiprogesteron, androstenedion, serbest ve total testesteron ile dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri normal sınırlardaydı (Tablo 2). Çekilen pelvik ultrasonografide uterus uzun aksı 30 mm (>35-40 mm), sağ over volümü 1.8 cm<sup>3</sup> (>2.5cm<sup>3</sup>), sol over volümü 1.7 cm<sup>3</sup> (>2.5 cm<sup>3</sup>) idi. Karyotip analizi 46 XX ile uyumluydu. Olgu hipoparatiroidi, kronik mukokutanöz

kandidiyazis ve eşlik eden tiroidit, hipergonadotropik hipogonadizm bulguları ile OPS tip1 olarak değerlendirildi. Başlanmış olan aktif D vitamini 10 ng/kg/gün ve kalsiyum 50 mg/kg/g tedavilerine devam edildi. Hipergonadotropik hipogonadizme yönelik cinsiyet steroidleri ile (Siklik östrojen + progesteron) hormon replasman tedavisi başlandı. Olgunun ailesinden onam alınmıştır.

**Tablo 1.** Hastanın tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Referans aralığı
Kalsiyum (mg/dL)	7.6	8.8	8.8-10.8
Fosfor (mg/dL)	6.7	4.7	4.5-5.5
Alkalen Fosfataz(U/L)	467	265	70-230
Magnezyum (mg/dL)	2.1	2.3	1.9-2.5
Albumin (g/dL)	4.1	4.3	4-5.3

**Tablo 2.** Hastanın hormon düzeyleri sonuçları

	Sonuç	Referans aralığı
Paratiroid hormon (pg/mL)	<3	10-65
25(OH) D3 vitamini (ng/dL)	21	20-80
Kortizol (µg/dL)	15	4.82-19.5
ACTH (pg/mL)	28	<46
Serbest T4 (ng/dL)	1.27	0.89-1.76
TSH (mIU/mL)	3.60	0.35-5.5
Anti-Tg (IU/mL)	>500	<46
Anti-TPO (IU/mL)	294	<60
FSH (mIU/mL)	71	1.5-11.7
LH (mIU/mL)	21	0.4-11.7
E2 (pg/mL)	20	40-180
17-OH-Progesteron (ng/mL)	0.8	0.11-1.55
Serbest testesteron (pg/mL)	0,6	0,99-4.30
Total testesteron (ng/dL)	11.2	10.7-15.6
DHEA-S (mcg/dL)	116	58-260
Androstenedion (ng/mL)	0.63	0.47-2.08

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, Serbest T4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikor, Anti-TPO: Anti-mikrozomal antikor, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinizan hormon, E2: Östradiol, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat.

## TARTIŞMA

APECED sendromlu olguların çoğunda klinik bulgular tipik bir kronolojik sıraya göre ortaya çıkar. Genellikle ilk bulgu olan kandidiyazis çoğu olguda 5 yaşından önce bulgu verir. Sonrasında 10 yaşından önce hipoparatiroidizm, en son olarak da adrenal yetmezlik tablosu genellikle 15 yaşından önce görülür (5). Klasik triadın görüldüğü vakalar tüm vakaların %57' sini oluşturmaktadır (6). Hipoparatiroidizm ile kandidiyazis arasındaki ilişki ilk olarak 1929 yılında tanımlanmış olup 1946 yılında adrenal yetmezlik ile olan ilişkisi belirlenmiştir. Kronik mukokutanöz kandidiyazis vakalarının yaklaşık %73-100'ünde, hipoparatiroidizm %73-90'ında, Addison hastalığı da %60-100'ünde gözlenir (2,6). Bizim olgumuzda belirtilen 3 major klinik bulgudan kronik mukokutanöz kandidiyazis ve hipoparatiroidizm saptanmış olup adrenal yetmezlik gelişim açısından olgu takip edilmektedir. İlk bulgu olarak hipoparatiroidizmin saptanan olgumuzda el ve ayak tırnaklarındaki distrofik değişimlerin yaklaşık 12 yaşında ortaya çıktığı ve bu nedenle çeşitli dermatologlar tarafından değerlendirilerek tırnaklardaki mantar enfeksiyonlarına yönelik antifungal tedavi verildiği belirtilmiştir. Deri, tırnak, oral, anal ve genital bölgeyi içeren, tekrarlayan *Candida* enfeksiyonları OPS tip 1'in major kriterlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Ektodermal displazi terimi; tırnak anormallikleri, diş minesi hipoplazisi, alopesi, vitiligo ve keratopatiji içermektedir. Bu bulguların tüm OPS tip 1 olgularında görülmesi şart değildir. Bununla birlikte, alopesi ve vitiligo spesifik otoimmünitelerden kaynaklanırken, tırnak deformitelerinin kronik *Candida* enfeksiyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir. Diş minesi hipoplazisinin OPS tip 1 olgularındaki görülme nedeni ise henüz tam olarak belirlenememiştir (7,8). Olgumuzda bu bulgulardan sadece el ve ayak tırnaklarında değişiklikler mevcuttu.

APECED sendromuna neden olan moleküler genetik anormalliklerin tanımlandığı AIRE geni; fetal karaciğer, periferik kan hücreleri ile dalak, lenf nodları ve timusta eksprese olmaktadır. Timusta T hücre toleransının gelişmesinde AIRE proteini rol oynamaktadır (7). OPS tip 1 hastalarında T hücre aracılı immün tolerans kaybının erken bir belirteci olarak, hastalığa bağlı organa özgü otoantikolar ortaya çıkabilir ve sıklıkla etkilenen organlarda anahtar fonksiyonlara sahip olan hücre içi proteinleri hedef alabilir. Hastalığın bir bulgusu olan *Candida* enfeksiyonlarından korunmada T hücre aracılı immün yanıtın etkili olduğu belirtilmektedir. Bu olgularda *Candida albicans* antijenlerine karşı IL-17F ve IL-22 yanıtının bozulduğu gösterilmiştir (9).

Klasik bulgulara eşlik eden sekonder otoimmün hastalıkların görülme sıklıkları heterojen ve çok farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilmektedir. Olgumuz ötiroid durumda olmasına rağmen tiroid otoantikör pozitifliği ve ultrasonografi bulguları kronik otoimmün tiroidit ile uyumlu bulunmuştur. OPS olgularında kronik otoimmün tiroidite sahip olan hastaların çoğunun ötiroid olduğu belirtilmekle birlikte hipotiroidizm veya hipertiroidizmin de nadir olarak gelişebileceği rapor edilmiştir. Anti-tiroid peroksidaz yüksek oranda pozitif olan olguların hipotiroidizm yönünden yakın izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (10-12). Kadınlarda total veya parsiyel olabilen hipogonadizm, OPS tip 1'e eşlik eden sık görülen otoimmün endokrinopatilerden biridir. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Ovaryan yetmezliğin, adrenal kortekste steroid hormon salgılayan hücrelere, testislerin leydig hücrelerine, granulosa/teka hücrelerine, korpus luteuma karşı otoantikörlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (13). Otoantikörlerin hastalığın ortaya çıkmasından yıllar önce saptanabildiği ve hastalığın erken bir belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak otoimmün patolojik süreci başlatan olaylar net olarak belirlenememekle birlikte

genetik ve çevresel etkenlerin rolü olduğu belirtilmektedir (14). Otoimmün ooforitinin adrenal yetmezlik gelişiminden birkaç yıl önce ortaya çıktığı ve bu olguların %3'ünde asemptomatik adrenal yetmezlik geliştiği rapor edilmiştir (15). Olgumuzun adrenal yetmezlik açısından bakılan kortizol ve ACTH düzeyleri normal sınırlardaydı. Ovaryan yetmezliğin çoğunlukla gençlerde veya erken yetişkinlik döneminde bulgu verdiği belirtilmiştir. Olgularda duraklamış pubertal gelişim, primer amenore veya prematür menapoz görülebilir ve ilerleyen dönemlerde infertilite gelişebilir (12). Bizim olgumuzun puberte bulguları 9 yaşında başlamış olmasına rağmen halen menstrüasyon görmediği öğrenildi. Bu nedenle olgu primer amenore olarak değerlendirildi. Bakılan laboratuvar tetkikleri hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu saptandı. Hipergonadotropik hipogonadizme yönelik olarak steroid sentez bozukluklarının ayırıcı tanısı için istenen 17-hidroksiprogesteron, androstenedion, serbest ve total testosteron ile dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri normal sınırlardaydı. Karyotip analizi 46 XX ile uyumluydu. Olguya cinsiyet steroidleri ile hormon replasman tedavisi başlandı.

Sonuç olarak, hipokalsemi nedeniyle başvuran olgularda OPS tip 1'in ilk bulgusu olabileceğini, eşlik eden diğer patolojiler açısından olguların ayrıntılı olarak ele alınması gerektiğini ve zaman içerisinde ortaya çıkabilecek bulgular yönünden dikkatli izlemin önemini vurgulamaya çalıştık.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar finansal destek veya çıkar çatışması bildirmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2002;31(2):295-320.
2. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G et al. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidosis-Ectodermal Dystrophy Syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3146-8.
3. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1114-24.
4. Bruserud O, Oftedal BE, Landegren N. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):2975-83.
5. Owen CJ, Cheetham TD, Pearce SHS. Polyglandular Syndromes. Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, eds. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* 6th ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. 2009:327-42.
6. Brun JM. Juvenile autoimmune polyendocrinopathy. *Horm Res.* 1982;16(5):308-16.
7. Husebye SE, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378:1132-41. Doi: 10.1056/NEJMra1713301.
8. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1018-28.
9. Puel A, Doffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med.* 2010; 207(2): 291-7.
10. Betterle C, Zancetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes. *Acta Biomed.* 2003;74(1):9-33.
11. Dilek E, Iscan B, Ekuklu G, Tutunculer F. Retrospective evaluation of the cases diagnosed

- as Hashimoto's Thyroiditis. J Child. 2000;11(2):73-7.
12. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2843-50.
13. Maclaren N, Chen QY, Kukreja A, Marker J, Zhang CH, Sun ZS. Autoimmune hypogonadism as part of an autoimmune polyglandular syndrome. J Soc Gynecol Investig. 2001;8(1):52-4.
14. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev. 2002;23:327-64.
15. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod. 2002;17(8):2096-100.

## HİPOFİZ SAPI KESİLME SENDROMU MR GÖRÜNTÜLEME BULGULARI: ÜÇ OLGU SUNUMU

### *MR Imaging Findings of Pituitary Stalk Interruption Syndrome: Report of Three Cases*

Adem YOKUŞ<sup>1</sup>, Sercan ÖZKAÇMAZ<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, VAN, TÜRKİYE

#### ÖZ

#### ABSTRACT

Hipofiz sapı kesilme sendromu (HSKS), hipofiz glandının nadir bir konjenital anomalisidir. HSKS pituitary stalk yokluğu veya ince olması, ektopik posterior hipofiz glandı ve hipoplastik veya aplastik anterior hipofiz glandı triadı ile karakterize bir antitedir. Klinik olarak ortaya çıkışı hormonal eksikliklerin derecesine bağlıdır ve semptomlar yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu izole büyüme hormonu eksikliği olabileceği gibi multipl ön hipofiz hormon yetmezliği olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Bu sendrom hipofizer yetmezlik olan çocukların değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin yaygın kullanımı sonrası tanımlanmıştır. Manyetik rezonans görüntülemenin kullanımı ile hastalığın erken tanısı kolaylaşmıştır. Erken tanı ve tedavi ile bu nadir hastalığın boy kısalığı gibi kalıcı etkileri önlenebilir. Bu yazıda, boy kısalığı ve gecikmiş puberte şikayeti olan üç olgu, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile birlikte sunulmuştur.

Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is a rare congenital abnormality of the pituitary gland. PSIS is an entity that is characterized by thin or absent pituitary stalk, ectopic posterior pituitary and hypoplastic or aplastic anterior pituitary gland triad. Clinical presentation depends on the extent of the hormonal deficiencies and symptoms vary according to age. PSIS is associated with various pituitary endocrin deficiencies, which may be isolated growth hormone deficiency or multiple anterior pituitary hormone deficiencies. This syndrome was defined after the widespread use of magnetic resonance imaging in the evaluation of children with pituitary insufficiency. Early diagnosis of the disease was facilitated by the use of magnetic resonance imaging. With early diagnosis and treatment, permanent effects such as short stature of this rare disease can be prevented. In this report, three cases with short stature and delayed puberty were presented with magnetic resonance imaging (MRI) findings.

**Anahtar Kelimeler:** Hipofiz sapı, boy kısalığı, hipofizer yetmezlik

**Keywords:** Pituitary stalk, Short stature, pituitary deficiency



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Van EAH, Radyoloji Kliniği, İpekyolu Cad., Hava Yolu Kavşağı 1. Km, 65300 Edremit, VAN, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** 05363453256

**Geliş Tarihi / Received:** 30.07.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-3415-3377, <sup>2</sup>0000-0002-9245-0206

**Dr. Adem YOKUŞ**

**E-posta / E-mail:** drademyokus@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.02.2019

## GİRİŞ

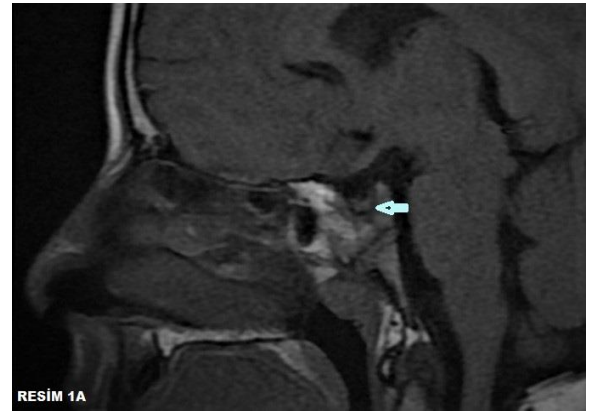
Hipofiz sapı kesilme sendromu (HSKS) hipofiz glandının nadir bir konjenital anomalisi olup, anterior pituitar yetmezlikten sorumludur. Pituitar stalk yokluğu veya ince olması, ektopik posterior hipofiz glandı ve hipoplastik veya aplastik anterior hipofiz glandı triadı ile karakterizedir (1). HSKS farklı derecelerde pituitar hormon eksikliğine neden olup, bu izole büyüme hormonu (BH) eksikliği olabileceği gibi çoklu ön hipofiz hormon eksikliği olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Posterior hipofiz fonksiyonları genellikle normaldir. Prevalansı kesin olarak bilinmemekle beraber 0.5/1.000.000 olarak tahmin edilmektedir (2). Olguların kliniği tanı aldıkları yaşa bağlı olarak değişmektedir. Neonatal dönemde neonatal hipoglisemi, uzamış yenidoğan sarılığı ve kriptorşidizm iken; çocukluk çağı ve adolesan dönemde boy kısalığı karakteristik bulgudur. Klinik bulgulardan yararlanarak HSKS'den şüphelenilebilir, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kesin bir tanı sağlayabilir (2). Bu yazıda, klinik ve radyolojik bulguları eşliğinde üç olgu sunulmuş ve HSKS tartışılmıştır.

## OLGULAR

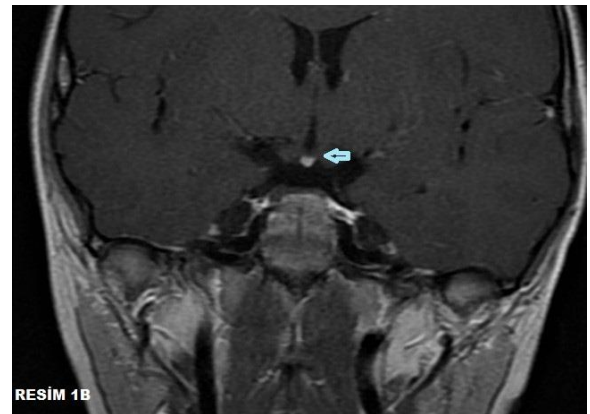
### OLGU 1:

Boy kısalığı ve gecikmiş puberte şikayeti ile hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran 12 yaşındaki erkek olgu yapılan tetkiklerinde büyüme hormonu eksikliği saptanmış olup, Hipofiz MR tetkiki için bölümümüze referans edilmiştir. Fizik bakıda boy: 132 cm, kilo: 24 kg ölçüldü. Hastanın yapılan tetkiklerinde ayrıca Tiroid stimulan hormon (TSH): 0.053 (N: 0.27-4.2 uIU) ve somatomedin-C: 34.2 (N: 55-327 ng/ml) normalden düşük, prolaktin: 32,9 (N: 4.6-29.9 ng/dl) normalden yüksek saptandı.

Diğer laboratuvar bulguları normaldi. Kemik yaşı el bilek grafisine göre 9 yaş ile uyumlu idi. Aksiller ve pubik kıllanma izlenmedi (Tanner Evre 1). Olgunun yapılan hipofiz MR tetkikinde anterior hipofiz glandı normal lokalizasyonda olup boyutları normalden küçük, gland yüksekliği 3 mm ölçülmüştür. Nörohipofiz infundibuler reses seviyesinde T1A serilerde hiperintens görünümle karakterize nodül şeklinde ektopik yerleşimlidir. İfundibuler stalk izlenmemiştir (Resim 1A, 1B).



**Resim 1A:** T1 ağırlıklı sagittal görüntüde parasagittal düzeyde normal lokalizasyonda boyutu azalmış anterior hipofiz izlenmektedir (ok).



**Resim 1B:** T1 ağırlıklı koronal görüntüde ektopik yerleşimli nörohipofiz görülmekte (ok), ancak infundibular stalk izlenmemiştir.

## OLGU 2:

Boy kısalığı şikayeti olan 10 yaşındaki erkek olgu hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurmuştur. Yapılan fizik bakıda boy: 118 cm, kilo: 20 kg ölçüldü. Hastanın yapılan tetkiklerinde TSH: 0.043 (N: 0.27-4.2 uIU), serbest T4: 9.4 (N: 12-22 pmol/l), serbest T3: 2.7 (N: 3.1-6.8 pmol/l) ve Somatomedin-C: 32.1 (N: 55-327 ng/ml) normalden düşük, Prolaktin: 22.9 (N: 4.6-29.9 ng/dl) normal sınırlarda saptandı. Diğer laboratuvar bulguları normaldi. Kemik yaşı el bilek grafisine göre 7 yaş ile uyumluydu. Aksiller ve pubik kıllanma izlenmedi (Tanner Evre 1). Olgunun yapılan hipofiz MR tetkikinde anterior hipofiz glandı normal lokalizasyonda olup boyutları normalden küçük, gland yüksekliği 2.3 mm ölçülmüştür. Nörohipofiz infundibuler reses seviyesinde T1A serilerde hiperintens görünümle karakterize nodül şeklinde ektopik yerleşimlidir. İfundibuler stalk belirgin incelmış olup, orta segmentte izlenmemiştir (Resim 2A, 2B).



**Resim 2A:** T1 ağırlıklı sagittal görüntüde midsagittal düzeyde normal lokalizasyonda boyutu azalmış anterior hipofiz (mavi ok) ve ektopik yerleşimli hiperintens nörohipofiz izlenmektedir (kırmızı ok).

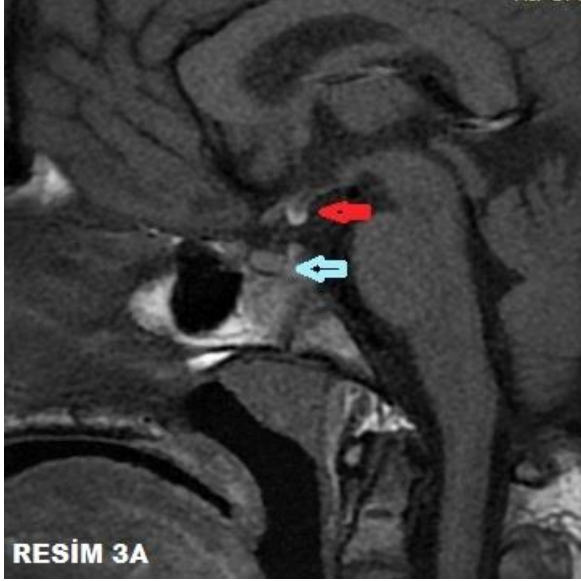


**Resim 2B:** T1 ağırlıklı koronal görüntüde ektopik yerleşimli nörohipofiz görülmekte (ok), ancak infundibuler stalk belirgin incelmış ve orta kesimde izlenmemektedir.

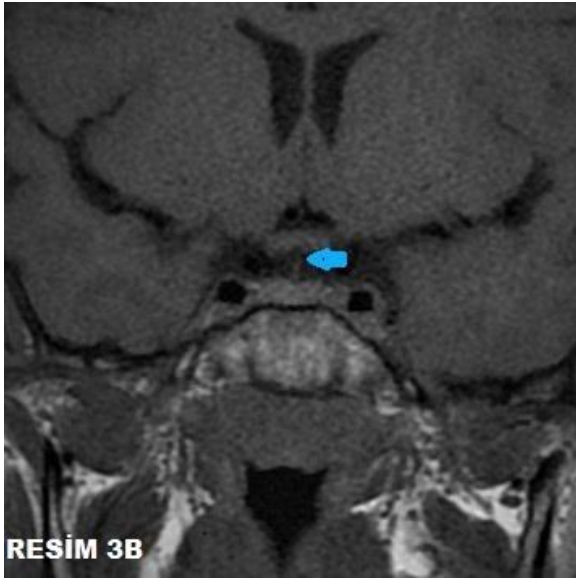
## OLGU 3:

Boy kısalığı ve gecikmiş puberte şikayeti olan 14 yaşındaki erkek olgu hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurmuştur. Yapılan fizik bakıda boy: 135 cm, kilo: 32 kg ölçüldü. Hastanın yapılan tetkiklerinde TSH: 2.02 (N: 0.27-4.2 uIU), serbest T4: 13 (N: 12-22 pmol/l), serbest T3: 3.5 (N: 3.1-6.8 pmol/l) normal değerlerde saptandı. Somatomedin-C: 37.9 (N: 55-327 ng/ml), LH 0.673 (N: 1.7-8.6 mIU/ml), total testosteron: 0.067 (N: 2.84-8.0 ng/ml) normalden düşük, FSH:2.62 (N: 1.5-12.4 mIU/ml) normal olarak tespit edildi. Prolaktin: 18.4 (N: 4.6-29.9 ng/dl) normal sınırlarda saptandı. Diğer laboratuvar bulgularında özellik saptanmadı. Kemik yaşı el bilek grafisine göre 12 yaş ile uyumluydu. Aksiller ve pubik kıllanma izlenmedi (Tanner Evre 1). Olgunun yapılan hipofiz MR tetkikinde anterior hipofiz glandı normal lokalizasyonda olup boyutları normalden küçük, gland yüksekliği 3.3 mm ölçülmüştür. Nörohipofiz infundibuler reses seviyesinde T1A serilerde hiperintens görünümle karakterize nodül şeklinde ektopik yerleşimlidir.

İfundibuler stalk belirgin incelmıştır (Resim 3A, 3B).



**Resim 3A:** T1 ağırlıklı sagittal görüntüde midsagittal düzeyde normal lokalizasyonda boyutu azalmış anterior hipofiz (mavi ok) ve ektopik yerleşimli hiperintens nörohipofiz izlenmektedir (kırmızı ok).



**Resim 3B:** T1 ağırlıklı koronal görüntüde infundibular stalk belirgin incelmış olarak izlenmektedir (ok).

## TARTIŞMA

HSKS, ilk kez 1987 yılında Fujisawa ve ark. tarafından tanımlanmış hipofiz glandının nadir görülen konjenital bir anomalisidir (3). Klasik triadı; pitüiter stalkın yokluğu veya ince olması, ektopik posterior hipofiz glandı ve hipoplastik veya aplastik anterior hipofiz glandı ile karakterizedir. HSKS erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı farklı çalışmalarda 2.3 ve 6.9/1 arasında bildirilmiştir (1). Ortalama tanı yaşı 4-9 olarak belirtilmiştir (4). HSKS patogenezi net olarak bilinmemektedir. Etiyolojide düşünülen hipotezlerden biri, makat geliş başta olmak üzere travmatik doğuma bağlı stalkın kesilmesi sonucu proksimal aksonların hipertrofisi ve reorganizasyonuna bağlı olarak ektopik posterior hipofize neden olduğunu öne süren travmatik hipotezdir (4). Ancak HSKS ile birlikte görülebilen septooptik displazi, corpus kallozum disgenезisi gibi malformasyonların ve ailesel formlarının bulunması etiyojide organogenezisten sorumlu genetik değişikliklerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı HSKS olgularında HESX1, LHX4, SOX3 ve PROKR2 gen mutasyonları saptanmıştır (2,5,6).

Klinik prezentasyon tanı anında yaşa bağlı olarak değişmektedir. Neonatal dönemde neonatal hipoglisemi, uzamış yenidoğan sarılığı, mikropenis ve kriptorşidizm iken; çocukluk ve adolesan dönemde boy kısalığı karakteristik bulgudur. Ayrıca olgularda hipotiroidi gibi diğer hormon eksiklikleri de eşlik edebilir. Pitüiter stalk defekti nedeniyle prolaktinin dopaminerjik inhibisyonu bozulduğundan hiperprolaktinemi görülebilmektedir (4). Çin'de 55 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hormonal eksiklik prevalansı büyüme hormonu için %100, gonadotropinler için %95.8, kortikotropin için %81.8 ve TSH için %76.3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hiperprolaktinemi prevalansı %36.4 bulunmuştur (5). Bizim üç olgumuzda da çoklu hormon eksikliği mevcut olup, bir olgumuzda prolaktin normalden yüksek saptandı.



HSKS'nin MRG bulguları aplazik veya hipoplazik anterior hipofiz, median eminens düzeyinde ektopik yerleşimli posterior hipofiz ve pituiter stalk yokluğu veya ince olmasını içermektedir (2, 5, 7). Mevcut bulgular HSKS tanısının kesin olarak tespit edilmesini sağlayabilir. Bizim üç olgumuzda da anterior hipofiz hipoplazikti, posterior hipofiz median eminens düzeyinde ektopik yerleşimliydi. Pituiter stalk ilk olgumuzda tamamen yoktu, ikinci olgumuzda belirgin incelmış ve orta segmentte parsiyel olarak izlenmedi, üçüncü olgumuzda ise belirgin incelmış olarak izlendi.

Nadir görülen bir durum olan HSKS, yeteri kadar tanınmadığından hastalar genellikle idiopatik büyüme hormonu eksikliği tanısı almaktadırlar. Boy kısalığı, gelişme geriliği ve gecikmiş puberte gibi büyüme hormonu eksikliği ön tanılı olgularda ayırıcı tanıda HSKS akılda tutulmalıdır. Hastalar çoklu hormon eksikliği yönünden araştırılmalı, erken teşhis ve eşlik edebilecek santral sinir sistemi patolojileri yönünden MR görüntüleme yararlanılmalıdır.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar finansal destek veya çıkar çatışması bildirmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Saran S, Gupta KK. Pituitary stalk interruption syndrome: Case report of three cases with review of literature. J Pediatr Neurosci. 2014;9(2):188-91.
2. Ram N, Ali SA, Hussain SZ. Pituitary stalk interruption syndrome presenting as short stature: a case report. J Med Case Rep. 2014;8:445. Doi: 10.1186/1752-1947-8-445.
3. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S et al. Transection of the pituitary stalk: Development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. Radiology. 1987;165(2):487-9.
4. Kan EK, Ecemiş GC, Bahadır ÇT, Atmaca H. Hipofiz sapı kesilme sendromu: Üç olgu sunumu. Türkiye Klinikleri J Case Rep. 2014;22(2):112-6.
5. Guo Q, Yang Y, Mu Y, Lu J, Pan C, Dou J et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: Clinical characteristic analysis of 55 cases. PLoS One. 2013;8(1):e53579.
6. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(10):3450-4.
7. van der Linden AS, van Es HW. Case 112: pituitary stalk transection syndrome with ectopic posterior pituitary gland. Radiology. 2007;243(2):594-7.

## UZUN SPİNAL KORD LEZYONU OLAN HASTADA BİYOPSİ İLE NÖROMİYELITİS OPTİKA TANISI: OLGU SUNUMU

### *The Diagnosis of Neuromyelitis Optica by Biopsy in a Patient with Long Spinal Cord Lesion: A Case Report*

Ceyda TANOĞLU<sup>1</sup>, Ruhsen ÖCAL<sup>2</sup>, Münire KILINÇ TOPRAK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ERZİNCAN, TÜRKİYE

<sup>2,3</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

#### ÖZ

Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalıkları (NMOSH) tekrarlayan optik nörit ve longitudinal uzun segment transvers miyelit atakları ile seyreden, Aquaporin-4 antikor pozitifliği ile karakterize inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Uzun segment longitudinal transvers miyelit, NMOSH dışında; sistemik otoimmün hastalıklarda, spinal kord tümörlerinde, spinal vasküler patolojilerde de saptanabilmektedir. NMOSH, genç popülasyonda ağır disabiliteye neden olduğu için erken teşhis ve tedavi çok önemlidir. Bu sunumda, akut parapleji ve idrar inkontinansı şikayeti ile polikliniğimize başvuran yirmi üç yaşındaki kadın hasta tartışılmıştır. Spinal Manyetik Rezonans Görüntüleme’de C<sub>7</sub>-T<sub>7</sub> arasında kord içinde kontrast tutan longitudinal uzun ödemli lezyon saptandı. Astrocitom olarak raporlanması nedeniyle lezyondan biyopsi yapıldı ve tümör düşünülmedi. NMOSH tanısı sonradan doğrulanan Aquaporin-4 pozitifliği ile kesinleşti. Uzun segment spinal lezyonlar, NMOSH’da nadir olmasa da lezyonun ödematöz ve beklenenden uzun olması nedeniyle bu olguyu sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Aquaporin-4, nöromiyelitis optika, transvers miyelit

#### ABSTRACT

Neuromyelitis Optica Spectrum Diseases (NMOSD) is an inflammatory demyelinating disease, which is characterized by recurrent optic neuritis, longitudinal long-segment transverse myelitis attacks and Aquaporin-4 antibody positivity. Except NMOSD, long-segment longitudinal transverse myelitis can be also detected in systemic autoimmune diseases, spinal cord tumors, spinal vascular pathologies, Early detection and treatment of NMOSD is very important as the disease may cause severe disability in young population. A 23-year-old female patient was admitted to our clinic with acute paraplegia and urine incontinence. Spinal Magnetic Resonance Imaging showed a densely edematose, contrast enhanced lesion longitudinally extending between C<sub>7</sub> and T<sub>7</sub> in the spinal cord. As the lesion was reported to be an astrocytoma, a biopsy was performed. However, pathological stainings revealed no tumor. NMOSD was verified later with Aquaporin-4 positivity. Although longitudinally extending spinal cord lesions are not rare in NMOSD, our patient’s lesion was very edematose and longer than expected that deserved reporting.

**Keywords:** Aquaporin-4, neuromyelitis optica, transverse myelitis



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji

Telefon / Phone: 05335433400

Geliş Tarihi / Received: 16.08.2018

**ORCID NO:** <sup>1</sup> 0000-0002-4303-6797, <sup>2</sup> 0000-0002-2440-2421

**Dr. Ceyda TANOĞLU**

Anabilim Dalı, Başbağlar Mah., 24100, ERZİNCAN, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** ceydatanoglu@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.02.2019

<sup>3</sup> 0000-0001-7979-0276

## GİRİŞ

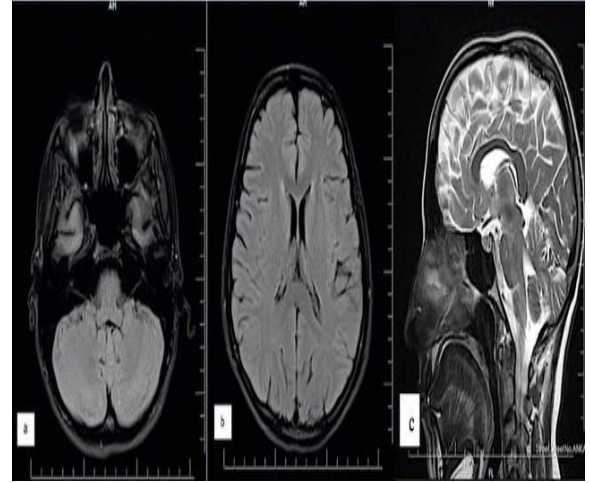
Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalıkları (NMOSH), tekrarlayıcı optik nörit ve longitudinal uzun segment transvers miyelit (3 veya daha fazla spinal segment) ataklarının yanısıra, aquaporin-4 antikorunun (AQP4-IgG) pozitifliği ile karakterize, inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır (1). Uzun spinal kord lezyonları, NMOSH için patognomonik olmamakla birlikte diğer otoimmün hastalıklar, spinal kord tümörleri, spinal spondiloz gibi durumlarda da benzer lezyonlar görülebilmektedir. Bu nedenle NMOSH tanısını kesinleştirmek için; klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularının, özellikle de NMOSH için patognomonik olan AQP4-IgG pozitifliği bir arada değerlendirilmelidir (2).

## OLGU

Yirmi üç yaşında bayan hasta, iki hafta önce bacaklardan başlayıp yukarı doğru yayılan hipoestezi, parapleji ve idrar yapamama yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın dış merkezde çekilen spinal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları astrositom ile uyumlu olarak bulunmuş ve kliniğimize yönlendirilmişti. Hastanın görme ile ilgili şikayeti yoktu ve görme muayenesinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın nörolojik muayenesinde üst ekstremitelerde kas kuvveti bilateral 3/5 iken, alt ekstremitelerde bilateral 0/5 (paraplejik) olarak değerlendirildi. Duyu muayenesinde, T<sub>4</sub> hizasında arka kordon bulguları ön planda olacak şekilde duyu seviyesi saptandı. Derin tendon refleksleri bilateral artmıştı ve plantar yanıt negatifti. Karın cildi refleksi bilateral alınamıyordu ve glob vezikale mevcuttu.

Hastanın rutin kan tetkikleri (Biyokimya, hemogram, C-reaktif protein, sedimentasyon, tam idrar tetkiki, vitamin B12) normal sınırlardaydı.

Hastanın kontrastlı Beyin ve Spinal MRG yapıldı. Beyin MRG'de herhangi bir patoloji izlenmedi. (Resim 1).

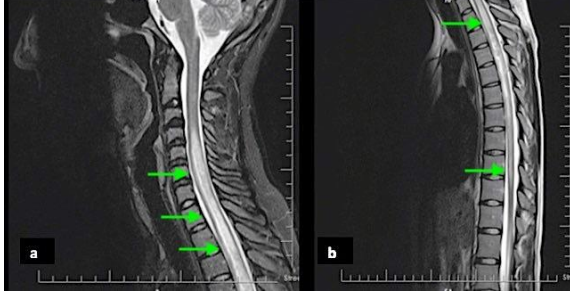


**Resim 1:** Serebellar T2 FLAIR MRG (a), Serebral T2 FLAIR MRG (b) Serebral T2 Saggital MRG (c)

Kontrastlı spinal MRG'de C<sub>7</sub>-T<sub>7</sub> arasında kord içinde kontrast tutan, longitudinal, uzun, ödemli lezyon saptandı (Resim 2). Radyoloji raporunda, bu lezyonun neden olduğu yoğun ödem etkisinin öncelikle astrositom ile uyumlu olabileceği; ancak, ayırıcı tanıda demiyelinizan karakterli lezyonların düşünülmesi gerektiği belirtilmişti. Vaskülit ayırıcı tanısı için vaskülit belirteçleri (Antinükleer antikor, Sm antikor, antids-DNA, p-ANCA ve c-ANCA, U1RNP, SS-A, SS-B, Jo-1, antifosfolipid antikor) incelendi ve sonuçlar negatif bulundu. Lyme, sarkoidoz, HIV ve sifiliz tanısını destekleyen laboratuvar bulgusu izlenmedi. Lomber ponksiyon yapıldı, Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde protein: 204 mg/dl (15-45), IgG: 390 mg/L (5-60), IgG index: 0.9 (serum IgG: 15 gr/dl) değerleri dışında diğer değerlerin normal sınırlar içerisinde olduğu izlendi. Oligoklonal bant, kanda ve serumda negatifti. Tümör belirteçleri negatif olarak bulundu ve Torako-abdominal Bilgisayarlı Tomografisinde patoloji izlenmedi.

Tetkik sonuçlarına göre hastada öncelikli olarak demiyelinizan hastalık düşünülmesine rağmen, dış merkez radyoloji raporundaki astrositom tanısının dışlanması amacıyla lezyona biyopsi yapıldı. Hastanın biyopsi sonucu; histiyositten zengin, kronik

inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile uyumlu bulgular (kullanılan boyalar: CD68, S100, CD1a, NF) olarak değerlendirildi.



**Resim 2:** Servikal spinal T2 MRG'de C7 seviyesinden itibaren longitudinal, uzun, ödemli hiperintens lezyon (a), Torakal spinal MRG'de T7 seviyesine uzanan ödemli hiperintens lezyon (b)

Hastaya başvuru anından itibaren 10 gün süreyle 1 gr/gün pulse steroid uygulandı. Hastanın takibinin 3. haftasında başvuru sırasında istenmiş olan AQP4-IgG pozitif, anti-MOG antikor ise negatif olarak saptandı. Hastaya NMOSH tanısı konuldu. Pulse steroid tedavisi 10 güne tamamlanmasına rağmen, klinik düzelme olmaması nedeniyle hastaya beş kez güneşarı plazmaferez tedavisi uygulandı. Plazmaferez sonrası bilateral üst ekstremit motor kuvveti 4/5'e yükseldi fakat alt ekstremit motor kuvvetinde değişiklik izlenmedi. T4 duyu seviyesi ve glob vezikale devam ediyordu.

Uzun segment tutulumu, ağır nörolojik klinik, pulse steroid ve plazmaferez tedavilerine rağmen klinik düzelme görülmemesi nedeni ile endikasyon dışı form düzenlenerek hastaya Rituksimab tedavisi başlandı. Hastaya ilk gün 1000 mg/gün dozu takiben, on beş gün sonra 1000 mg/gün ikinci doz ve 6. ayında 1000 mg/gün üçüncü doz olacak şekilde Rituksimab tedavisi verildi.

Hasta kliniğimize yatışından itibaren pasif ve aktif fizik tedavi almasına rağmen, 6. ay takibinde paraparezisinde düzelme gözlenmedi. Hastanın 1 yıllık takibinde çift koltuk değneği ile mobilize

olabildiği; ancak idrar ve gaita inkontinansının devam ettiği gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Hastamız tümör gibi görüntü veren uzun segment longitudinal transvers miyelit tutulumu ile nadir görülen bir NMOSH olgusu idi. Tanı, Wingerchuk ve ark.'nın tanı kriterlerine göre en az 1 tane ana klinik kriter (Optik nörit, akut miyelit, area postrema sendromu, akut beyin sapı sendromu, tipik diensefalik MRG lezyonu ile smptomatik narkolepsi veya diensefalik klinik sendrom, tipik beyin lezyonu olan NMOSH semptomatik serebral sendrom), AQP4 pozitifliği ve diğer tanıların dışlanması ile tanı konmuştur. (3). NMOSH tanısı klinik, nöroradyolojik bulgular ve laboratuvar tetkikleri eşliğinde konulur (3). Sistemik lupus eritematozus, Sjögren, sarkoidoz, behçet, tüberküloz, paraneoplastik sendrom gibi bir çok hastalık NMOSH' u taklit edebilir (2). Hastanın tanısı klinik ve laboratuvar olarak NMOSH ile uyumlu olmasına rağmen radyolojik olarak spinal MRG'de lezyon boyutu oldukça büyüktü. Hastamızın atak öncesi enfeksiyon öyküsü belirtmemesine rağmen, NMOSH tanısında atak öncesi geçirilmiş enfeksiyon öyküsü sıklıkla bildirilmektedir (1). Wingerchuk ve ark.'nın, 2015 yılında tanımladığı NMOSH yeni tanı kriterlerinde, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların ve özellikle malignitenin dışlanması önerilmektedir (3). Hastanın öyküsünde NMOSH öncesi immün sistemi tetikleyici bir faktörün bulunmaması ve görüntüleme yöntemlerinde tipik lezyonların izlenmemesi nedeniyle malignitenin dışlanması amacıyla hastaya tanıya yönelik biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucunda malignite tanısını destekleyen atipik hücreler, vaskülit düşündürülen damar duvarı infiltrasyonu ve sarkoidoza spesifik granülom yapısı saptanmadı. Biyopsi sonucu, demiyelinizan hastalık ile uyumlu inflamasyonu destekler nitelikte bulundu.

Multipl skleroz (MS)'da spinal lezyonlar genellikle servikal bölgede izlenmekte olup, sıklıkla kısa segment, periferik ve aksiyel kesitlerde parsiyel özelliktedir (4). Spinal lezyonlar, idiopatik transvers miyelitte en sık torakal, MS'te servikal ve NMOSH'da serviko-torakal bölge yerleşim olarak izlenmektedir (4). Miyelopati olgularında T2 MRG'de kontrast tutulum paterni genellikle farklıdır. T2 MRG'de spondilolitik miyelopati transvers bant veya "pancake" benzeri, spinal kord sarkoidozunda lineer dorsal subpial, dural arteriovenöz (AV) fistülde kord çevresi venlerde, spinal kor infarktında "baykuş gözü" tarzında ve paraneoplastik miyelopatilerde diffüz rostrakaudal kontrastlanmalar sıklıkla görülür (5). NMOSH ve MS de halka şeklinde kontrastlanmalar izlenebilir; bu kontrastlanmalar, MS de daha halkasal ve NMOSH'da ise daha lens benzeri görünümündedir (6). NMOSH vakalarının %14'ünde 3 segmentten daha az spinal tutulum gözlenebilir (4). Bu nedenle kısa transvers miyelit izlenmesi, NMOSH tanısını dışlamaz. Hastamızda oldukça uzun segment spinal tutulum mevcut olması nedeniyle ayırıcı tanıda longitudinal transvers miyelit yapabilecek enfeksiyon, romatoid artrit, sarkoidoz, dural AV fistül, vaskülit gibi nedenler laboratuvar ve radyolojik olarak dışlanmıştır (7).

Görme muayenesinde patolojik bulgusu olmayan hastamıza orbita MRG yapılmadı ancak göz tutulumu ile giden NMOSH'da yağ baskılı T2 kesitlerde bilateral veya tek taraflı sinyal artışı, T1 ağırlıklı kesitlerde gadolinyum tutulumu izlenebilmektedir (8). NMOSH'da Beyin MRG sıklıkla bizim hastamızda olduğu gibi normal olmakla beraber, dorsal medulla, beyin sapı, serebellum, 4. ventrikül yüzeyinde ve derin beyaz cevherde, bilateral veya unilateral subkortikal, talamik, hipotalamik, korpus kallozum, serebral pedinkül veya internal kapsülü içeren uzun kortikospinal T2 hiperintens lezyonlar saptanabilir (8).

AQP4-IgG, 2004 yılında keşfedilmiş ve NMOSH tanısında %99'un üzerinde özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (8). Ancak literatürde özellikle immünsüpresan tedavi alan hastalarda duyarlılığının %60-80 düzeyinde olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9). AQP4-IgG, %5 oranında yalnızca pozitiflik gösterebilmektedir (10). İlk atakta uzun segment tutulumu olan hastalarda AQP4-IgG pozitifliğinin saptanması relapsların habercisidir (11). AQP4-IgG negatif vakaların %50'sinde anti-MOG pozitif olarak saptanabilir (12). Literatürde anti-MOG pozitif hastaların, AQP4-IgG pozitif hastalara göre daha genç yaşta oldukları, daha iyi klinik seyir gösterdikleri ve atak sıklığının daha az olduğu belirtilmektedir (12).

ANA, Anti ds-DNA gibi organ spesifik olmayan otoantikorların pozitifliği; NMOSH hastalarının %15'inde saptanabilmektedir fakat bu pozitiflik eşlik eden diğer hastalıklar için tanısal değildir (9). Hastamızda ANA ve Anti ds-DNA değerleri negatif saptanmıştır.

NMOSH, agresif tedaviye rağmen sıklıkla kalıcı sekillere yol açabilmektedir. İlk basamak tedavi olarak önerilen 3-5 gün süreyle (Hastanın kliniğine göre süre uzatılabilir) yüksek doz intravenöz metilprednizolon (İVMP) tedavisidir. Steroide yanıtız ve hızlı ilerleyen olgularda plazmaferez önerilmektedir. NMOSH, kompleman aktivasyonu sonucu oluşan otoantikor aracılı bir hastalık olmasına rağmen tedavisinde, sistemik dolaşımdan hümorale bağışıklık yanıtı ürünlerinin uzaklaştırılmasını sağlayan plazmaferez yönteminden de sıklıkla yararlanılmaktadır (14). Hastamıza 10 gün süreyle uyguladığımız İVMP tedavisi sonrası klinik düzelme olmaması nedeniyle takip eden dönemde 5 kez gūnaşırı plazmaferez tedavisi uygulanmıştır. Bu tedaviler sonucunda hastanın üst ekstremit motor kuvveti 4/5'e yükselirken, alt ekstremit motor kuvvetinde değişiklik izlenmedi.

Uygulanan tedavilere klinik yanıtı sınırlı olması nedeni ile hastamıza rituksimab tedavisi başlandı. Rituksimab, bir anti CD-20 monoklonal antikorudur (14). Antikor ilişkili sitotoksosite ile periferel B hücrelerinin sayısını, 3 hafta içerisinde ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürebilmektedir (8). Bazı çalışmalarda, Rituksimab tedavisinin plazmafereze göre uzun dönem remisyonda daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (14). Rituksimab sonrası ilk ay relapsları önlemek için eş zamanlı kortikosteroid tedavisi de önerilmektedir. Hastalık sonrası bir yıllık takipte hastada relaps izlenmemiştir (8).

Literatürde doğru endikasyonlarla uygulanmayan biyopsiler sonucu NMOSH hastalarında artmış morbidite ve komplikasyonlar bildiren çalışmalar mevcuttur (15). Bu nedenle, spinal kord biyopsisinin, özellikle laboratuvar bulguları ile kesin tanı konulamayan uzun segment spinal kord lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılmasını önermekteyiz. Hastanın lezyon boyutunun, NMOSH için nadir görülen uzunlukta olması nedeniyle bu olguyu sunmak istedik.

*Çıkar Çatışması:* Çalışmanın yazarları arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-an update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195-200.
2. Tuncel D, Özay E, Yücesan C, Aydın N. Nöromiyelitis Optika: Olgu Sunumu. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2008;14(3):200-3.
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-89.
4. Dumrikarnlert C, Siritho S, Chulapimphan P, Ngamsombat C, Satukijchai C, Prayoonwivat N. The characteristics of spinal imaging in different types of demyelinating diseases. *J Neurol Sci.* 2017;372:138-43. Doi: 10.1016/j.jns.2016.11.035.
5. Flanagan EP, Kaufmann TJ, Krecke KN, Aksamit AJ, Pittock SJ, Keegan BM et al. Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis. *Ann Neurol.* 2016;79(3):437-47.
6. Zalewski NL, Morris PP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Guo Y, Pittock SJ, Krecke KN et al. Ring-enhancing spinal cord lesions in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(3):218-25.
7. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, Orman G, Lee IH, Newsome SD et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler.* 2016;22(3):302-11.
8. Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):483.
9. Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008;65(1):78-83.
10. Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, Shen L, McKeon A, Quach H et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71(11):1433-6.
11. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006;59(3):566-9.

12. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012;79(12):1273-7.
13. Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. In: Pittock S, Vincent A, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. 3<sup>rd</sup> ed. 133: 327 Elsevier. 2016:327-51.
14. Bourre B, Lefaucheur R, Girault C. Treatment of NMO relapse in the elderly: rituximab when plasma exchange fails? *Acta Neurol Belg*. 2013;113(3):335-6.
15. Ringelstein M, Metz I, Ruprecht K, Koch A, Rappold J, Ingwersen J et al. Contribution of spinal cord biopsy to diagnosis of aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2014;20(7):882-8.

## SERVİKAL LAMİNEKTOMİ SONRASI EPİDURAL HEMATOM VE LHERMITTE BULGUSU: OLGU SUNUMU

### *Lhermitte's Sign Due to Epidural Hematoma after Cervical Laminectomy: A Case Report*

Mustafa ÖGDEN<sup>1</sup>, Süleyman AKKAYA<sup>2</sup>, Alemiddin ÖZDEMİR<sup>3</sup>, Mehmet Faik ÖZVEREN<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

#### ÖZ

Boyun fleksiyonu ile ekstremitelere ve gövdeye yayılan elektriklenme hissi Lhermitte bulgusu olarak tanımlanmaktadır ve spinal kordun servikal bölgede etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Altmış dokuz yaşında erkek hastaya servikal spinal stenoz ve myelopati nedeniyle yapılan C<sub>3-4-5</sub> unilateral hemilaminectomi bilateral dekompresyon sonrası 12. saatte hastanı kollara ve bacaklara yayılan elektriklenme hissi tariflemesi üzerine yapılan servikal manyetik rezonans görüntülemesinde operasyon bölgesinde hematoma görülmesi üzerine tekrar operasyona alındı. Hematom boşaltılmasını takiben bu bulgu kayboldu. Lhermitte bulgusunun görüldüğü klinik durumlar çok çeşitli olabilmektedir. Servikal kordun posterior kısımlarındaki demiyelinizasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülür. Sensitif bir bulgu olmamasına rağmen servikal kompresif myelopati için spesifitesi yüksektir. Operasyon sonrası Lhermitte bulgusunun görülmesi kord kompresyonuna işaret edebileceğinden dikkatli olunmalı ve ileri tetkikler düşünülmelidir.

#### ABSTRACT

Lhermitte's sign describes an electric shock-like sensation that radiates down the trunk and limbs with flexion of the neck. This symptom may show injury of spinal cord at cervical levels. A 69-years-old male had C<sub>3-4-5</sub> cervical spinal stenosis and myelopathy. The patient described an electric shock-like sensation which radiated to limbs at postoperative 12th hour after C<sub>3-4-5</sub> left sided unilateral hemilaminectomy and bilateral decompression. There was an epidural hematoma that compressed spinal cord at the level of hemilaminectomy in magnetic resonance imaging. We performed an immediate surgery and evacuated the hematoma. Lhermitte's sign disappeared after surgery. Lhermitte's sign could be seen in various conditions and the pathophysiology is described as the demyelination of dorsal column of the spinal cord, at the cervical level. It has poor sensitivity but good specificity in cervical compressive myelopathy. Postoperative new onset Lhermitte's sign can indicate cord compression. The patient must be evaluated with further examinations.

**Anahtar Kelimeler:** Lhermitte bulgusu, laminectomi, spinal hematoma

**Keywords:** Lhermitte's sign, laminectomy, spinal hematoma



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, 71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** +905058540296

**Geliş Tarihi / Received:** 26.10.2018

**Dr. Mustafa ÖGDEN**

**E-posta / E-mail:** mustafaogden38@gmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.02.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-7129-0936, <sup>2</sup>0000-0003-0597-1861

<sup>3</sup>0000-0002-5431-7287, <sup>4</sup>000-0001-7768-1519



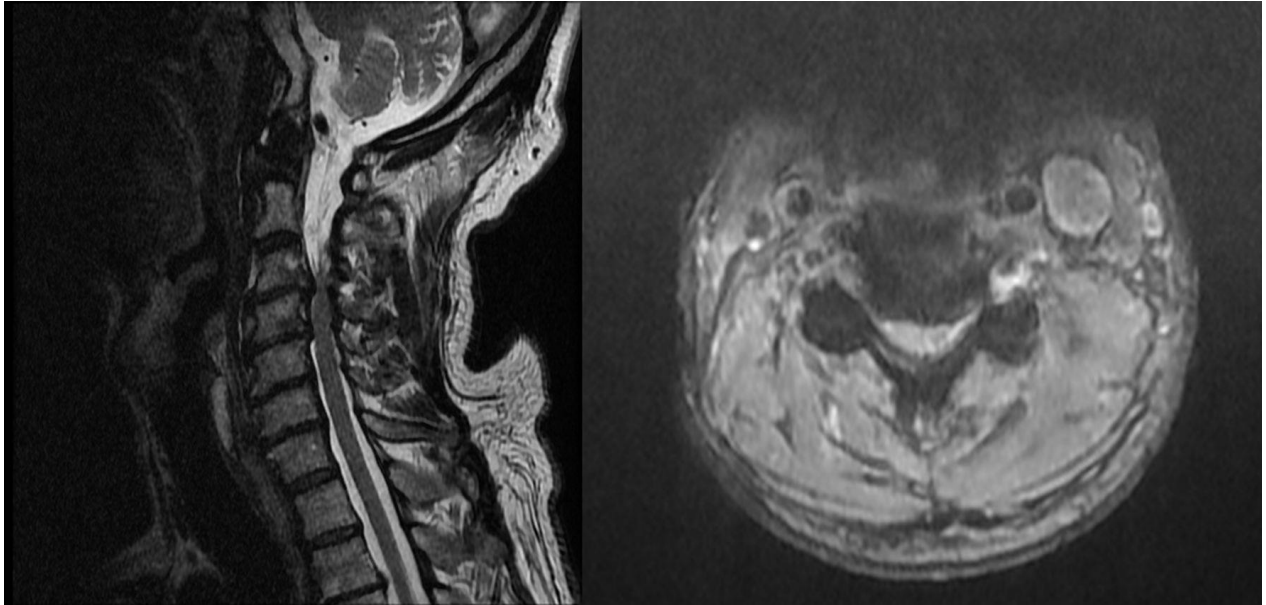
## GİRİŞ

Lhermitte bulgusu boyun fleksiyonu ile kollara ve bacaklara nadir olarak da gövdeye yayılan elektriklenme hissini tanımlar. İlk olarak 1917 yılında Marie ve Chathelin tarafından tanımlanan bu bulgunun medulla spinalisin servikal bölgesindeki nöronların demiyelinizasyonu sonucu kolay uyarılabilir hale gelmesi ve gerilme sonrası anormal deşarj ile ortaya çıktığı düşünülmüştür (1). Bu yazıda posterior servikal dekompresyon sonrası gelişen hematomun neden olduğunu Lhermitte bulgusu tartışılmaktadır.

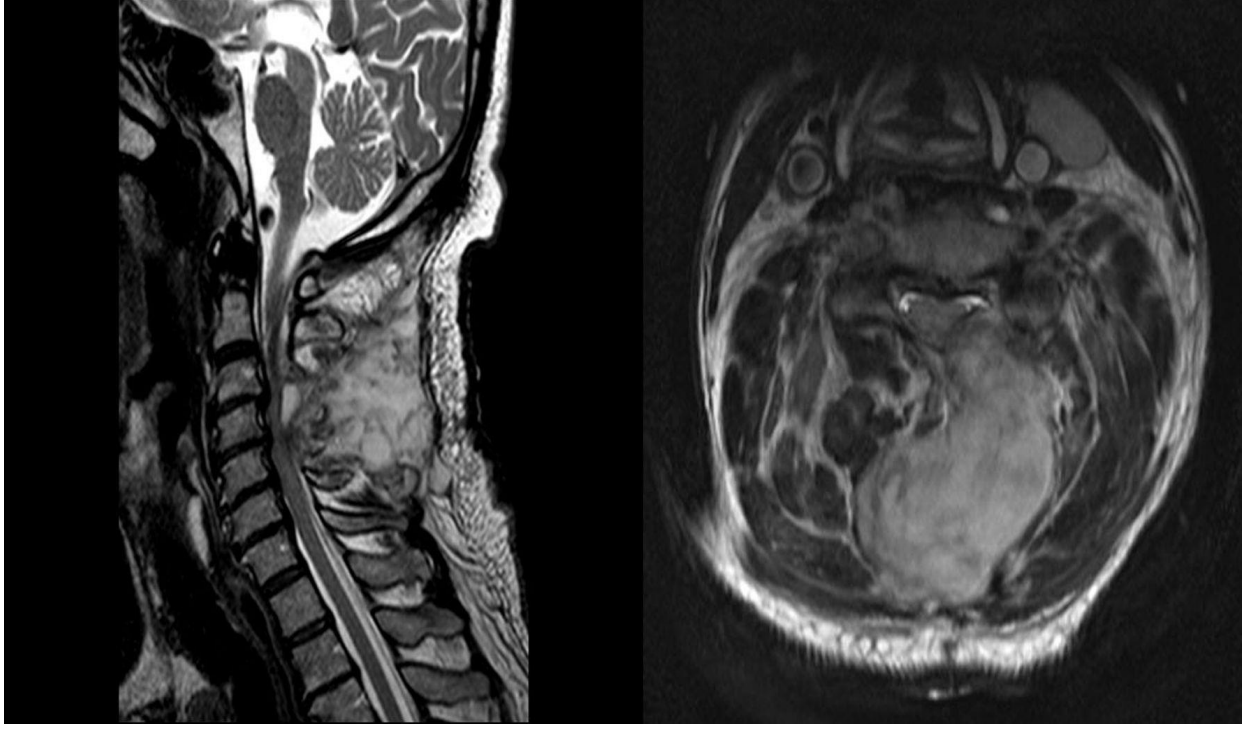
## OLGU

69 yaşında erkek hasta, 15 gündür artan sol omuzda hareket kısıtlılığı, ağrı, his kaybı ve yürürken adımını boşa atma hissi şikâyetleri ile başvurdu. Solda omuz abduksiyonu 1/5, sol ön kol fleksiyonu 4/5 olarak değerlendirilen hastada derin tendon refleksleri bilateral hiperaktif olarak değerlendirildi. Lhermitte ve spurling bulgusu izlenmedi. Servikal Manyetik Rezonans Görüntülemesinde (MRG) C<sub>3-4-5</sub> mesafelerinde spinal dar kanal ve omurilikte

myelopatik değişiklikler izlendi (Resim 1). C<sub>3-4-5</sub> mesafelerine soldan tek taraflı hemilaminektomi ve bilateral flavektomi ile dekompresyon uygulandı. Operasyon sonrası ağrısı azalan ek nörolojik defisit gelişmeyen hasta, postoperatif 6. saatte kendi başına yürütüldü. Takiplerinde epidural drenen 20 ml hemorajik mayı geldi. Post-op 12. saatte bilateral üst ve alt ekstremitede valsalva ile artan elektriklenme hissi gelişti. Bu şikâyeti gövdeye de yayılıyor ve boyun fleksiyonu ile artıyordu. Muayenesinde yürüyüş ataksik, Romberg testi pozitif. Acil servikal MRG' de operasyon sahasında hematoma ile uyumlu görüntü izlenmesi üzerine hasta acil operasyona alındı (Resim 2). Ameliyat sahasından organize ve aspiratöre kolay gelmeyen hematoma boşaltıldı. Ameliyat sonrası elektriklenme şikâyeti gerileyen hastanın, muayenesinde sol omuz abduksiyonu 3/5, sol ön kol fleksiyonu 4/5 olarak sebat etmekteydi. Ataksik yürüyüş gözlenmedi. Romberg testi negatif. Takiplerinde ek sorun olmaması üzerine rehabilitasyona yönlendirildi. Taburculuk sonrası 3. ay kontrolünde sol omuz abduksiyonu 3/5, ön kol fleksiyonu 5/5, yürüyüş normal olarak değerlendirildi.



**Resim 1:** Pre-op T2 ağırlıklı Servikal MRG. C<sub>3-4-5</sub> spinal stenoz ve omurilikte sinyal değişiklikleri



**Resim 2:** Post-op T2 ağırlıklı Servikal MRG. Operasyon sahasında omuriliği baskılayan hematoma

## TARTIŞMA

Lhermitte bulgusu servikal spinal kordun, özellikle arka kolonunun etkilenmesi ile ortaya çıkan bulgudur. Etiyolojisi çok farklı olsa da temel patofizyoloji bu bölgedeki nöronların demiyelinizasyon sonucu kolay uyarılabilir hale gelmesi ve uygunsuz deşarjlarıdır. Arka kolondaki 1 mm'lik etkilenme ile önceden sessiz olan duyuşal liflerde spontan aksiyon potansiyelleri oluştuğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda ekstremitelere ve gövdeye uzanan elektriklenme benzeri bir şikâyet ortaya çıkmaktadır (1,2). Bu bulgu multipl skleroz (MS), servikal spondilozis, kord kompresyonu, subakut kombine dejenerasyon, radyasyon ilişkili myelopati, cisplatin toksisitesi, Behçet hastalığı gibi çok farklı klinik durumlarda ortaya çıkabilir (3,4). Demiyelinizasyonun ana patoloji olduğu MS hastalığında Lhermitte bulgusu %33'lerde bildirilmiştir (5). Bu bulgu vitamin B12 eksikliğine bağlı görülen subakut kombine dejenerasyonda, servikal intradural kitle lezyonlarında, radyoterapi ve

kemoterapi ilişkili olgu sunumlarında bildirilmiş olsa da bulgunu insidansı net olarak belirlenememiştir (6).

**Tablo 1:** Lhermitte Bulgusu Etiyolojisi

### Lhermitte bulgusu etiyojisi

- Multipl skleroz
- Servikal spondilozis
- Subakut kombine dejenerasyon
- Behçet hastalığı
- Radyasyon myelopatisi
- Arnold-Chiari malformasyonu
- Kitle etkisi ile spinal kord kompresyonu
- Cisplatin nörotoksitesitesi
- Nitrikoksit nörotoksitesitesi

Valsalva manevrası ile bu bulgunun ortaya çıkması hemen her zaman spinal kanalı baskılayan yapısal lezyonlarda görülür. Santral kanaldaki BOS akımını tıkayıcı lezyonlarda güçlü bir valsalva manevrası intrakranial basıncı artırarak santral kanalın baskılandığı seviyede basınç farkı oluşturur (4).

Lhermitte bulgusunun bu varyant formu spinal kordun dışarıdan baskılandığı kitle etkisi yaratan lezyonlarda görülmektedir. C<sub>1</sub> posterior arkusunun konjenital yokluğunda, boyun ekstansiyonu ve esneme sırasında geçici quadriparazi ve Lhermitte bulgusu bildirilmiştir. Paravertebral dokuların boyun ekstansiyonu ve esneme ile korda doğru yer değiştirerek baskı etkisi yarattığı dinamik BT myelografi ile gösterilmiştir (7). Olgumuzda yapılan operasyonun yapısal sonucu bu durum ile mekanik olarak benzerlik göstermektedir.

Olgumuzda ameliyat sonrası ek nörolojik defisit olmamasına rağmen bu bulgunun gelişmesi, spinal kord kompresyonunu düşündürerek bizi ileri görüntülemeye ve acil cerrahi tedaviye yönlendirdi.

Lhermitte bulgusu servikal spinal kordun arka kolonunun etkilendiği kompresyon ve/veya demiyelinizasyon durumlarında görülebilen bir bulgudur. Bu bulgunun ameliyat sonrası erken dönemde görülmesi spinal kord kompresyonunu düşündürmeli ve ileri incelemeye yöneltmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Khare S, Seth D. Lhermitte's Sign: The current status. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(2):154-6.
2. Newton HB, Rea GL. Lhermitte's sign as a presenting symptom of primary spinal cord tumor. *J Neuro-Oncology.* 1996;29(2):183-8.
3. Mul VE, de Jong JM, Murrer LH, van den Ende PL, Houben RM, Lacko M et al.. Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinal cord in radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(1):71-6.
4. Kempster PA, Rollinson RD. The Lhermitte phenomenon: Variant forms and their significance. *J Clin Neurosci.* 2008;15(4):379-81.
5. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of

the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45(4):308-12.

6. Teive HA, Haratz S, Zavala J, Munhoz RP, Scola RH, Werneck LC. Lhermitte's sign and vitamin B12 deficiency: Case report. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(3):171-3.
7. Sagiuchi T, Tachibana S, Sato K, Shimizu S, Kobayashi I, Oka H et al. Lhermitte sign during yawning associated with congenital partial aplasia of the posterior arch of the atlas. *AJNR.* 2006;27(2):258-60.