

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Eylül 2018, Cilt:9 Sayı:3





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editör

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Editorial Board/ Yayın Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Pinar OZISIK, Prof Dr

Mehmet Ali ONUR, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakat TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

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

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Eylül 2018, Cilt: 9, Sayı: 3 Üç Ayda Bir Yayınlanır

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



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, USA
Terrence GOURLAY, Prof Dr, England
Youry OSTROVSKY, Prof Dr, Belarus

Konstadinos PLESTIS, Prof Dr, Greece
Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, Greece
Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, Italy
Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, Switzerland

Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, Germany
Thomas MODINE, Prof Dr, France
Thomas HIRNLE, Prof Dr, Poland

ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Aydın ACAR (Ankara)
Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)
Nermin AKDEMİR (Sakarya)
Ramazan AKDEMİR (Sakarya)
Murat ALBAYRAK (Ankara)
Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)
Murat ALTAY (Ankara)
Mustafa ALTAY (Ankara)
Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)
Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)
Koray AYDOĞDU (Ankara)
Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)
Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)
Lütfü BEKAR (Çorum)
Rasim BENGİ (Çorum)
Serap BİBEROĞLU (Karabük)
Murat BOZLU (Mersin)
Salih CESUR (Ankara)
İsmail CEYHAN (Ankara)
Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)
Selim ÇOLAK (Kırıkkale)
Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)
Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)
Seher DEMİRER (Ankara)
Turgut DENİZ (Kırıkkale)
Adem İlkay DİKEN (Çorum)
Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)
Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)
Mete DOLAPÇI (Çorum)
Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)
Salim ERKAYA (Ankara)
Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)
Göktürk FINDIK (Ankara)
Metin GÖRGÜ (Bolu)
Ümit GÖRKEM (Çorum)
Ülker GÜL (Antalya)
Osman GÜLER (Ankara)
Serdar GÜLER (Çorum)
Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)
Yunus GÜRBÜZ (Ankara)
Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)
Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)
Eyüp HORASANLI (Ankara)
Mehmet İBİŞ (Ankara)
Mehmet İLERİ (Ankara)
Erdem KARABULUT (Ankara)
Serdar KARACA (Ankara)
Asım KALKAN (Rize)
Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)
Göksal KESKİN (Ankara)
Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)
Mitat KOZ (Ankara)
Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)
Suna OĞUZOĞLU (Ankara)
Mustafa ÖGDEN (Kırıkkale)
Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)
Muhit ÖZCAN (Ankara)
Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)
Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)
Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)
Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)
Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)
Mustafa PAÇ (Ankara)
Cem Kaan PARSAK (Adana)
Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)
Remzi SAĞLAM (Ankara)
Meral SAYGUN (Kırıkkale)
Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)
Mehmet ŞAHİN (Isparta)
Dilek ŞENEN (Antalya)
İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)
Neriman ŞENGÜL (Bolu)
Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)
Özgür TATLI (Trabzon)
Selami Koçak TOPRAK (Ankara)
Mehmet TÜRKER (Sakarya)
Serhat ÜNAL (Ankara)
Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)
Özge VERGİLİ (Kırıkkale)
Aydın YAĞMURLU (Ankara)
Bülent YALÇIN (Ankara)
Soner YAVAŞ (Ankara)
Neziha YILMAZ (Yozgat)
Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)
Sinan ZEHİR (Çorum)
Tevfik ZİYPAK (Erzurum)
İbrahim DOĞAN (Ankara)

INDEX

İÇİNDEKİLER

Editorial / Editörden

- Evaluation of bone mineral density as an indicator of possible osteoporosis in patients with rib fracture.....158**
Kaburga kırığı olan hastalarda olası osteoporozun bir göstergesi olarak kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi
Huseyin YILDIRAN
- Acil kolorektal cerrahi yapılan hastalarda mortaliteyi öngörmeye Amerikan Anesteziyoloji162**
Derneği Sınıflaması ve Charlson Komorbidite İndeksi'nin karşılaştırılması
Comparison of American Society of Anesthesiology Classification and Charlson's Comorbidity Index for predicting mortality in emergency colorectal surgery
Deniz TİKİCİ, Sadettin ER, Mesut TEZ
- Prevalence of metabolic syndrome according to different metabolic syndrome definitions in.....166**
children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia: a single center study
Konjenital adrenal hiperplazi tanılı çocuk ve adolesanlarda farklı metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı: tek merkez çalışması
Pelin Celik BABALIOĞLU, Meliksah KESKİN, Zehra AYCAN
- Clinical use of specific markers TAS, TOS, PON and IL-6 by the evaluation of kidney damage in.....173**
patients receiving SWL treatment
SWL tedavisi alan hastalarda böbrek hasarının değerlendirilmesinde özel markörler: TAS, TOS, PON ve IL-6
Ercan YUVANC, Devrim TUĞLU, Serhan GUR, Tunc OZAN, Ucler KISA, Ertan BATISLAM, Erdal YILMAZ,
- Comparison of effect of antegrade with combined antegrade-retrograde cardioplegia on inflammatory.....179**
response and left ventricular systolic function in coronary bypass surgery: A prospective randomized Study
Koroner bypass cerrahisinde antegrad kardiyopleji yönteminin antegrad-retrograd kardiyopleji yöntemi ile inflamatuvar cevap ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından kıyaslanması: Prospektif randomize çalışma
Mustafa Cüneyt CİCEK, Niyazi GORMUS, Kadir DURGUT, Mehmet KAYRAK, Aysun TOKER, Isik Solak GORMUS, Omer Faruk CİCEK
- Hastanenin tekrar tercih edilebilirliğinin lojistik regresyon ile incelenmesi.....185**
Analyzing the re-preference of the hospital by logistic regression
Serap YORUBULUT, Funda ERDUGAN
- Investigation of whole body extract metabolites of Lucilia sericata larvae and potential antibacterial effects.....191**
Lucilia sericata larvalarının tüm vücut ekstrakt metabolitlerinin araştırılması ve potansiyel antibakteriyel etkileri
Ali Korhan SIG, Ozgur KORU, Engin ARAZ
- İzole ulna cisim kırıklarında konservatif ve cerrahi tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması.....199**
Comparison of conservative and surgical treatment methods in isolated ulna shaft fractures
Tolga TOLUNAY, Mehmet Orçun AKKURT
- Konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntülerinde pnömatize artiküler tüberkül prevalansı ve.....205**
karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesi
Evaluation of pneumatized articular tubercle prevalence and characteristic features on cone-beam computed tomography images
Mehmet Zahit ADIŞEN, Melda MISIRLIOĞLU
- Koroner yavaş akımın ortalama trombosit hacmi/lenfosit oranı ile ilişkisi.....210**
Relationship between coronary slow flow and mean platelet volume / lymphocyte ratio
Murat GÖK, Alparslan KURTUL
- The effect of pain management in laparoscopic cholecystectomy on recovery parameters.....216**
Laparoskopik kolesistektomide ağrı yönetiminin derlenme parametreleri üzerine etkisi
Betül Guven AYTAÇ, İsmail AYTAÇ, Ayşe LAFCI, Aysun POSTACI, Bayazit DIKMEN
- The effectiveness of intramedullary nailing on the fixation of tibia diaphyseal fractures: Biomechanical point of view221**
Biyomekanik bakış açısıyla, intramedüller çivilemenin tibia diyafiz kırıklarının fiksasyonu üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi
Tolga TOLUNAY, Mehmet Orcun AKKURT, Ahmet Sukru SOLAK
- Yenidoğan izole konjenital kalp bloklarında pacemaker implantasyonu: Tek merkez deneyimi.....227**
Pacemaker implantation in newborn isolated congenital heart blocks: A single center experience
Murak KOÇ
- Yaşlılarda hipertansiyon yaklaşım.....233**
Approach to hypertension in the elderly
Çağlar ALP, Taner SARAÇ, Aydın ÇIĞÇI, Mehmet KABALCI
- Elektromanyetik Navigasyon Diyagnostik Bronkoskopi (ENB).....237**
Electromagnetic Navigation Diagnostic Bronchoscopy (ENB)
Serda Kanbur METİN, Çağatay TEZEL
- İleri yaşta saptanan fibröz displazi: olgu sunumu.....244**
Fibrous displasia in elderly; case report
Koray DURAL, Nesimi GÜNAL, Ekin ZORLU, Salih KÜR, Pınar ATASOY, Berkant ÖZPOLAT
- Epidural ve paravertebral apseler ile seyreden bruselloz olgusu.....247**
Epidural and paravertebral abscesses in a case of brucellosis
Duygu ÇERÇİOĞLU, Çiğdem Ataman HATİPOĞLU, Salih CESUR, Esra YÜKSEKKAYA, Haydar ÇELİK, Kader DOĞAN, Esra Kaya KILIÇ,
Ayşe BÜYÜKDEMİR, Sami KINIKLI, Mehmet Akif BAYAR
- Maksiller sinüsün Mantle hücreli lenfoması: olgu sunumu.....250**
Mantle cell lymphoma of the maxillary sinus: case report
Neşet AKAY, Gökçe ŞİMŞEK, Selim YALÇIN, Mikail İNAL, Mahi BALCI, Zafer ONARAN
- Instructions /Yazım Kuralları**

■ Original Article

Evaluation of bone mineral density as an indicator of possible osteoporosis in patients with rib fracture

Kaburga kırığı olan hastalarda olası osteoporozun bir göstergesi olarak kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi

Huseyin YILDIRAN

Konya Numune Hospital, Department of Thoracic Surgery, Konya/Turkey.

ABSTRACT

Aim: The most common pathology after thoracic trauma is rib fracture. In this study, it was aimed to determine whether there is a correlation between characteristics of fractures and bone mineral densities of patients treated with rib fracture after trauma.

Material and Methods: All patients were classified into the following two categories: i) Major trauma (traffic accident, stomping, and fall from height) and minor trauma (falls on a single level, after coughing, and after chopping wood); ii) Patients were also divided into two groups, single rib fracture and multiple rib fractures. In all patients, bone Hounsfield Unit (HU) measurements of L1, L2, and L3 corpuscles entering the thoracic tomography crosssections were performed and their average was recorded. The results were statistically analyzed using the t-test.

Results: Of the 23 patients included in the study (4 women, 19 men), all were over 18 years of age and the mean age was 52.1 (32-89) years. There were 12 patients with major trauma, 11 patients with minor trauma. There were only one rib fracture in 7 patients and multiple rib fractures in 16 patients. The mean bone density of all patients was 177.82.

Conclusion: The detection of significantly lower densities in a single rib fracture suggests that an injury that may not cause fracture in normal bone densities is likely to cause a single rib fracture in these patients. Patients whose bone mineral density average was lower than 160 were more likely to have rib fractures with minor trauma.

Keywords: Rib fracture, bone mineral density, trauma.

Corresponding Author*: Huseyin YILDIRAN, Konya Numune Hospital, Department of Thoracic Surgery, Konya/Turkey.

E-Mail: h-yildiran@hotmail.com

Received 15.08.2018 accepted 12.09.2018

Doi: 10.18663/tjcl.453669

ÖZ

Amaç: Göğüs travması sonrası acile başvuran hastalarda en sık tespit edilen patoloji kaburga kırığıdır. Bu çalışmada, travma sonrası kaburga kırığı tanısıyla yatarak tedavi edilen hastaların ve kırıklarının özellikleriyle kemik dansiteleri arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastalar, i) Majör travma (trafik kazası, hayvan ezmesi, yüksekten düşme) ve minör travma (ayaktayken düşme, öksürük sonrası, odun kırma sonrası) geçirenler; ile ii) Kaburga kırığı sayılarına göre tek ve çoklu kaburga kırığı olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların hepsinde toraks tomografisinde L1, L2 ve L3 vertebra korpuslarının kemik Hounsfield Ünitesi (HU) ölçümleri yapılarak ortalamaları alındı. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın (4 kadın, 19 erkek) hepsi 18 yaş üzerinde ve yaş ortalaması 52,1 (32-89) idi. 12 majör travma, 11 minör travma hastası saptandı. 7 hastada tek kaburga, 16 hastada çoklu kaburga kırığı mevcuttu. Tüm hastaların kemik dansiteleri ortalaması 177,82'ydi.

Sonuç: Tek kaburga kırığında anlamlı olarak daha düşük dansiteler saptanması, kemik dansitesi normal bireylerde kırık oluşturmayabilecek bir yaralanmanın bu hastalarda tek kaburga kırığı neden olabileceği ihtimali olduğunu düşündürmüştür. Kemik dansite ortalaması 160'tan düşük olan hastaların minör travmalar ile kaburga kırığı geçirme ihtimali daha yüksek saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kaburga kırığı, kemik dansitesi, travma.

Introduction

Thoracic trauma is presently one of the causes of serious mortality and morbidity. The most frequently occurring pathology that is encountered in the practice of thoracic surgery after blunt traumas is rib fracture [1]. Bone mineral density has an effect on the occurrence of fractures. It has been shown that more than half of patients sustaining fractures as a result of low-energy trauma suffer from osteopenia [2]. The routine measurement method of bone density is "dual energy X-ray absorptiometry" (DEXA) [3]. In this way, bone densities of femur, vertebra, and hip are measured and the diagnoses of osteopenia and osteoporosis are established and patients are monitored according to the bone mineral density. However, studies have also used tomographic measurements for evaluating bone mineral density [4]. In the present study, the patients who were admitted to our clinic and treated for rib fracture caused by different types of trauma were compared with regard to average vertebrae density evaluated by tomography and the severity of trauma. According to these results, we aimed to investigate whether a relationship exists between the average bone mineral density and the occurrence of rib fracture.

Material and Methods

Patients who were admitted between November 2017 and January 2018 after sustaining thoracic trauma were included in the study. All patients were classified into the following two categories: i) Patients were divided into two groups as those with major trauma (traffic accident, stomping, and fall from height) and those with minor trauma (falls on a single level, after coughing, and after chopping wood). ii) Patients were also divided into two groups as

those with a single rib fracture and those with multiple rib fractures.

In all patients, bone Hounsfield Unit (HU) measurements of L1, L2, and L3 corpuscles entering the thoracic tomography cross-sections were performed (Threshold: -1000 +1000) and their average was recorded (Figure 1). The results were statistically analyzed using the t-test.

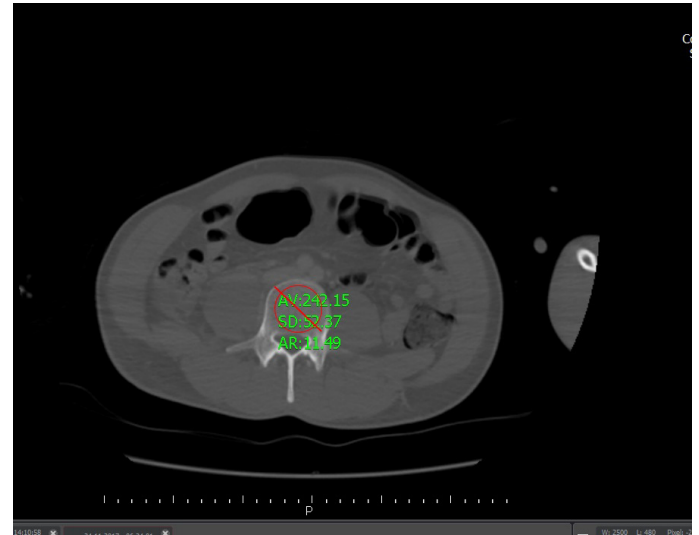


Figure 1. Evaluation for HU with computed thorax tomography.

Results

Twenty-three patients (4 females, 19 males) were included in this study; all patients were over the age of 18 years and the mean age was 52.1 (32–89) years. The mean age of female patients was 50.5 (43–64) years, whereas the mean age of male patients was 52.52 (32–89) years. There were 10 patients under the age of 50 years and there were 13 patients over the age of 50 years. The mean bone mineral density of patients under 50



years was 198.25 HU and the mean bone mineral density of patients above 50 years was 162.11 HU. There was a statistically significant difference noted between the two groups ($p=0.02$).

There were 12 patients with major trauma and 11 patients with minor trauma. Seven patients had a single rib fracture, whereas 16 patients had multiple rib fractures. Five patients (1 female, 4 males) with major trauma had also multisystem trauma.

The mean bone mineral density of all patients was 177.82 HU. The mean bone density in females was calculated as 168.97 HU, whereas it was 179.68 HU in males. There was no statistically significant difference between males and females ($p=0.62$). The mean bone density of seven patients with a single rib fracture was 153.61 HU, and the mean bone density of 16 patients with multiple rib fractures was 188.4 HU. There was a statistically significant difference noted between patients with a single rib fracture and those with multiple rib fractures in terms of bone mineral density ($p=0.04$). When the major and minor trauma groups were compared with regard to the severity of trauma, the mean bone density was found to be 194.4 HU in the major trauma group and 159.73 HU in the minor trauma group, and there was a statistically significant difference between the two groups ($p=0.02$). The mean bone mineral density in patients with minor trauma and those with multiple rib fractures was lower than that of patients with major trauma, and the difference was noted to be statistically significant ($p=0.01$) (Table 1).

Table 1. The characteristics of patients.

	Characteristics	Number	Mean HU	p-value
Gender	Female	4	168.97	0.62
	Male	19	179.68	
Age	<50 years	10	198.25	0.02
	>50 years	13	162.11	
Number of fracture	Single rib fracture	7	153.61	0.04
	Multiple rib fracture	16	188.4	
Type of trauma	Major trauma group	12	194.4	0.02
	Minor trauma group	11	159.73	
Multiple rib fracture with...	Major trauma	8	210.93	0.01
	Minor trauma	8	165.88	
Single rib fracture with...	Major trauma	4	161.34	0.45
	Minor trauma	3	143.32	

Discussion

The majority of cases with chest trauma are attributed to blunt trauma. The most common cause of chest trauma is traffic accidents. Isolated rib fractures can occur after trauma, but they may also be accompanied by life-threatening tracheobronchial, vascular, and cardiac injuries [5]. The number of affected ribs and their consequences vary on the basis of the severity of trauma, age, and patient characteristics. In addition to being a painful condition, rib fractures are significant because clinical conditions such as pneumothorax, hemothorax, diaphragmatic, and intra-abdominal injuries accompany them. Chest X-ray and thoracic computed tomography (CT) scans are the most frequently performed investigations after obtaining anamnesis and performing physical examination upon admission to the emergency room [6]. Thoracic CT is presently considered the gold standard imaging technique for the evaluation of pulmonary parenchyma, bone structures, and other intra-thoracic organs after chest trauma [7]. The HU, which is used for evaluating tissue density in CT, has become a standard measure of bone quality in conventional CT [8]. Bone mineral density is a very important measure in evaluating the fracture risk. DEXA is a widely accepted gold standard method in the measurement of bone mineral density [9]. Osteopenia or osteoporosis can be diagnosed on the basis of the measurement of bone mineral density. Rib fractures can occur as a result of high-energy injuries, which can be defined as major trauma, such as traffic accidents, fall from height, stomping, and so on. However, rib fractures that occur during activities such as coughing or wood breaking that are not supposed to cause an injury may suggest an underlying pathology in the bone structure. Patel et al. attempted to establish a standard HU value on CT scans of 2,200 patients by measuring thoracic and lumbar vertebral corpuses; they compared HU values of the 1st through the 4th lumbar vertebrae on DEXA and reported that a decrease in HU values was related to osteopenia and osteoporosis [9]. Radiologically, the mean HU value of 189.3 (± 58.9) was defined as normal, the mean HU value of 139.4 H (± 48.8) was defined as osteopenia, and the mean HU value of 107.2 (± 60.4) was defined as osteoporosis [9]. Osteoporosis is significant because of the increased risk of bone fracture as a result of the deterioration of the bone tissue structure and low bone mineral density [10]. Bone fracture can occur even with low-energy trauma; thus, osteoporosis screening is recommended for patients under the age of 50 years also.

In this study, the HU values in the cancellous portion of the

1st, 2nd and 3rd lumbar vertebral corpuses were measured on unenhanced thoracic CT scans of patients on their first admission to the hospital to include upper abdominal sections for visualizing all ribs, and the average of measurements obtained from the vertebrae was recorded for each patient. The mean bone mineral density for inpatients was 177.82 HU. This value is close to the normative HU value. Because of the increased risk of osteoporosis among patients aged above 50 years of age, the present study compared the HU values of patients in this age group with those of patients aged below 50 years, and the difference was noted to be statistically significant. The mean bone mineral density in patients above 50 years of age was measured as 162.11 HU and this was noted to be lower than normative values and the values of the other group. When the patients were examined according to number of rib fractures, significantly lower bone mineral density in patients with a single rib fracture suggests that an injury that is not supposed to cause a fracture in patients with a normal bone mineral density may cause a single rib fracture in these patients. Significantly lower HU values in patients in the low-energy trauma group compared with those in the major trauma group suggest that the bone structure is fragile in these patients. Interestingly, any activity that would not normally cause an injury has caused rib fractures in these patients and the underlying etiology requires investigation. In the present study, patients with a bone mineral density lower than 160 HU were more likely to have a rib fracture after sustaining low-energy trauma. This value is below the normative value and at the limit of osteopenia.

Conclusion

In the practice of thoracic surgery, it is recommended that patients with a single rib fracture or patients with rib fractures as a result of low-energy trauma be referred to relevant clinics for osteoporosis screening.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Liebsch C, Seiffert T, Vlcek M et al. The fracture patterns of serial rib fractures: A retrospective analysis of 383 cases. *Ortopaedic Proceedings* 2018; 100: 92-92.
2. Pereira L, Bliuc D, Stanford P, Eisman JA, Center JR. More-than-minimal-trauma fractures are associated with low bone density: an 8-year prospective study. *Osteoporos Int* 2017; 28: 103-10.
3. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
4. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative Computed Tomography of Vertebral Spongiosa: A Sensitive Method for Detecting Early Bone Loss After Oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 699-705.
5. Türk F, Özcan V, Yuncu G, Ekinci Y, Girgin S. Künt göğüs travması sonrası masif hemotoraksa neden olan izole sağ aurikula yırtığı. *Türk Gogus Kalp Dama* 2014; 22: 410-13.
6. Günay Ş, Eser İ, Kürkcüoğlu İC. Künt toraks travmalarında erken dönemde kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve direkt grafinin karşılaştırılması. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2013; 11: 103-6.
7. Göya C, Hamidi C. Torasik Travma. *Trd Sem* 2016; 4: 272-85.
8. Mah P, Reeves TE, McDavid WD. Deriving Hounsfield units using grey levels in cone beam computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology* 2010; 39: 323-35.
9. Patel SP, Lee JJ, Hecht GG, Holcombe SA, Wang SC, Goulet JA. Normative vertebral Hounsfield unit values and correlation with bone mineral density. *J Clin Exp Orthop* 2016; 2: 14.
10. Çobanoğlu U, Hız Ö, Sayır F, Ediz L, Şehitoğulları A. Travmatik ve atravmatik sternum kırıkları: 13 olgunun analizi. *Türk Toraks Derg* 2012; 13: 146-151.

■ Orijinal Makale

Acil kolorektal cerrahi yapılan hastalarda mortaliteyi öngörmede Amerikan Anesteziyoloji Derneği Sınıflaması ve Charlson Komorbidite İndeksi'nin karşılaştırılması

Comparison of American Society of Anesthesiology Classification and Charlson's Comorbidity Index for predicting mortality in emergency colorectal surgery

Deniz TİKİCİ, Sadettin ER*, Mesut TEZ

Ankara Numune Training and Research Hospital, General Surgery, Department of Colorectal Surgery, Ankara/ Turkey.

ÖZ

Amaç: Acil kolorektal cerrahi yapılan hastalarda kolay uygulanabilir ve pratik olan ASA (Amerikan Anesteziyoloji Derneği Sınıflaması) ve CCI (Charlson Komorbidite İndeksi) gibi skorlama sistemlerini kullanarak preoperatif değerlendirme ile mortaliteyi öngörebilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi/Acil Cerrahi Kliniğine başvuran Acil Kolorektal Cerrahi (AKC) yapılan 198 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik tanıları, uygulanan cerrahi tipi, postoperatif komplikasyonlar, komorbiditeler, ASA ve CCI skorları elektronik veri tabanından elde edildi.

Bulgular: 198 hastanın 95'i (%47,9) kadın ve 103'ü (%52,1) erkek idi. Ortanca yaş 62 (23 -93) olarak bulundu. 49(% 24) hastada mortalite gelişti. Mortalite gelişen hastaların ortanca ASA skoru: 4, CCI: 5 ve mortalite gelişmeyen hastaların ortanca ASA skoru: 3, CCI: 5 idi. Mortalite için ASA skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu (ASA için p=0,001 ve CCI için p=0,611).

Sonuç: Bu çalışmanın, yüksek riskli hastaların yönetiminde pratik olarak kullanılabilir basit ve yararlı veri sağladığına inanmaktayız. Acil kolorektal cerrahide, mortaliteyi öngörmede ASA skoru hızlı uygulanabilir ve yeterli bir skorlamadır.

Anahtar kelimeler: Mortalite, acil kolorektal cerrahi, ASA skoru ve CCI.

Sorumlu Yazar*: Sadettin Er, Ankara Numune Training and Research Hospital, General Surgery, Department of Colorectal Surgery, Ankara/ Turkey.

E-posta: ersadettin74@gmail.com

Received: 04.08.2018 accepted : 12.09.2018

Doi: 10.18663/tjcl.450882

ABSTRACT

Aim: We aimed to predict mortality by using preoperative evaluation scoring systems such as ASA (American Society of Anesthesiologists Classification) and CCI (Charlson Comorbidity Index), which are easily practicable in emergency colorectal surgery patients.

Material and Methods: The data of 198 patients with Emergency Colorectal Surgery (ECS) who applied to Ankara Numune Training and Research Hospital General Surgery / Emergency Surgery Clinic of Health Sciences University between January 2014 and December 2017 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, clinical diagnoses, type of surgery, postoperative complications, comorbidities, ASA and CCI scores were obtained from electronic databases.

Results: Of the 198 patients, 95 (47.9%) were female and 103 (52.1%) were male. The median age was 62 (23 -93). 49 (%24) mortality was seen in patients. The median ASA score was 4, the CCI was 5 in patients with mortality; and the median ASA score was 3, CCI was 5 in patients with no mortality. The ASA score for predicting mortality was found statistically significant (respectively p value for ASA and CCI; 0.001 and 0.611).

Conclusion: We believe this study provides simple and useful data that can be used practically in the management of high-risk patients. In emergency colorectal surgery, ASA score is quickly applicable and adequate score for predicting mortality.

Keywords: Mortality, emergent colorectal surgery, ASA score and CCI.

Giriş

Acil kolorektal cerrahi (AKC) yapılan hastalarda, cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen morbidite ve mortalite oranları halen yüksek seyretmektedir. AKC nedenleri arasında en sık kolorektal kanserler görülmektedir. Bunun yanı sıra volvulus, mezenter iskemi, divertiküler hastalık, travmatik ve non-travmatik perforasyonlar AKC nedenleri arasındadır. Kolorektal obstrüktif kitleler acil servise en sık başvuru nedenleri olarak görülmektedir [1]. Literatüre bakıldığında AKC yapılan hastalarda mortalite oranları % 2.3-%80 arasında değişmektedir [2, 3]. Bu geniş mortalite aralığı; acil cerrahi nedeni, komorbidite ve cerrahinin yapıldığı kliniğin deneyimine göre değişmektedir.

Cerrahi veya medikal tedavi alan hastalarda, preoperatif değerlendirme ve yoğun bakım takibinde kullanılmak üzere, morbidite ve mortaliteyi öngörebilmek için birçok skorlama sistemleri geliştirilmiştir. POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity), P-POSSUM (Portsmouth-Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity), CR-POSSUM (Colorectal-Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity), SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), ASA (American Society of Anesthesiologists Classification) ve CCI (Charlson's Comorbidity Index) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Literatürde bu skorlama sistemlerinin etkinliklerini değerlendiren ve birbirlerine üstünlüklerini kıyaslayan birçok çalışma mevcuttur. Mortalite ve morbiditeyi öngörmede, CCI yaygın olarak

kullanılmaktadır[4]. Kolay ve hızlı uygulanabilir olması ve mortaliteyi öngörmedeki başarısı yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır.

ASA sınıflaması daha çok anesteziologlar tarafından preoperatif değerlendirmede kullanılmaktadır. ASA sınıflaması yapılırken komorbiditenin ciddiyet düzeyine bakılmaktadır. ASA'nın kolay uygulanabilir olması önemli bir avantajdır. ASA sınıflamasında, CCI'den farklı olarak komorbiditenin ciddiyeti ile skorlama arasında bir ilişki mevcuttur. Acil kolorektal cerrahi yapılan hastalarda kolay uygulanabilir ve pratik olan ASA ve CCI gibi skorlama sistemlerini kullanarak preoperatif değerlendirme ile mortaliteyi öngörebilmeyi amaçladık.

Tercih edilecek skorlama sistemi ile mortaliteyi öngörmenin amacı; uygulanacak cerrahi tipine karar vermede yardımcı olması, operasyon süresi ile ilişkili olabilecek morbidite ve mortaliteyi azaltması ve postoperatif hasta takibinde yol gösterici olmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Verileri

Ocak 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi/Acil Cerrahi Kliniğine başvuran AKC yapılan 198 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik tanıları, uygulanan cerrahi tipi, postoperatif komplikasyonlar, komorbiditeler, ASA ve CCI skorları elektronik veri tabanından elde edilerek bulundu.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS, Windows 12.0 sürümü kullanılarak yapıldı. Non-parametrik sayısal veriler medyan (Interquartile

range=IQR) olarak verildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler Ki-kare veya Fisher exact testi ile karşılaştırıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 198 hastanın 95'i (%47,9) kadın ve 103'ü (%52,1) erkek idi. Ortanca yaş 62 (23 -93) olarak bulundu. 49 (% 24) hastada mortalite gelişti. Mortalite gelişen hastaların ortanca ASA skoru: 4, CCI: 5 ve mortalite gelişmeyen hastaların ortanca ASA skoru: 3, CCI: 5 idi. Mortalite için ASA skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu (ASA için $P=0,001$ ve CCI için $P=0,611$). (Tablo-1). Hastalara ait cerrahi yöntem, tanı ve ostomi verileri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo -1: Mortalite ve mortalite gelişmeyen hastaların ASA ve CCI değerleri

		Non-Mortalite (n=149)	Mortalite (n=49)	Total (n=198)	P değeri
ASA Skoru	ASA I	4 (%100)	0 (%0)	4 (%2)	,001*
	ASA II	55 (%93.3)	4 (%6.7)	59 (%29.8)	
	ASA III	69 (%84.2)	13 (%15.8)	82 (%41.4)	
	ASA IV	20 (%47.6)	22 (%52.4)	42 (%21.2)	
	ASA V	1 (%9)	10 (%91)	11 (%0.5)	
CCI Skoru	CCI<6	84 (%76.4)	26 (%23.6)	110 (%55.5)	NS
	CCI≥6	65 (%73.9)	23 (%26.1)	88 (%45.5)	

ASA: American Society of Anesthesiologists Classification

CCI: Charlson Comorbidity Index

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil

*: İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo-2: Hastaların cerrahi yöntem, tanı ve ostomilerine ait veriler (n=198).

Cerrahi Yöntem	Sağ hemikolektomi	87 (%43,9)
	Sol hemikolektomi	32 (%16,2)
	Sigmoid kolektomi	21 (%10,6)
	Transvers kolektomi	2 (%1)
	Low anterior rezeksiyon	21 (%10,6)
	Hartmann kolostomi	1 (%0,5)
	Total kolektomi	5 (%2,5)
	Subtotal kolektomi	7 (%3,5)
	Anterior rezeksiyon	22 (%11,1)
Tanı	Kolorektal kanserler	110 (%55,6)
	Divertikülit	9 (%4,5)
	Mezenter iskemi	34 (%17,2)
	Volvulus	13 (%6,6)
	Travmatik kolon perforasyonu	7 (%3,5)
	Non-travmatik kolon perforasyonu	12 (%6,1)
	Strangüle herni	2 (%1)
	Diğerleri	11 (%5,6)
Ostomi	Var	123 (%62,1)
	Yok	75 (%37,9)

Tartışma

Günümüz klinik uygulama ve araştırmalarını etkileyen komorbidite, sağlık sistemleri reformu ve fonlama modellerinde önemli bir durumdur [5]. Bununla birlikte, komorbiditeyi değerlendirmek için en etkili yöntem konusunda halen bir fikir birliği yoktur [6]. CCI, düşük maliyet, kolay uygulanabilirlik ve hızlı yorumlama gibi özelliklere sahiptir [7]. Aynı şekilde, preoperatif risk değerlendirmesinde ASA sınıflaması da kolay uygulanabilir olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek riskli hastaların postoperatif morbidite ve mortalitelerinin saptanması zordur. Klinik pratikte preoperatif mortalitenin öngörülmesi hasta yönetimi açısından son derece önemlidir. Bunun için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. ASA ve CCI de bu skorlama sistemlerinden birkaçını oluşturur. AKC hastaları genellikle ileri yaş ve birçok komorbiditeye sahip hasta grubunu oluşturmaktadır. Mortalite için tanımlanabilecek ve modifiye edilebilecek perioperatif risk faktörlerinden birisi acil cerrahi girişimlerdir. Bu girişimlerde hastanın ve ekibin hazırlanma süresi oldukça kısa olduğundan mortalite oranları çok yüksektir [8]. Buna göre preoperatif mortalite tahmini hasta açısından yoğun bakım ihtiyacı, radikal cerrahi gerekip/gerekmediği ve minimal cerrahi yaklaşımlar konusunda cerraha rehberlik edebilir.

ASA fiziksel durum sınıflandırması, cerrahi hastalar için preoperatif değerlendirmenin en yaygın kullanılan standart skorlarından birisidir. İyi bir klinik değerlendirme sağlayan ASA sınıflandırmasına göre, dereceleri 4 ve 5 olan hastalarda mortalitenin çok yüksek olduğu bilinmektedir [9]. Leonardo C. Duraes ve ark.'ın [10] yapmış olduğu çalışmada 1 yıllık mortalitede ASA bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Özellikle acil olgularda hastanın genel kondisyonu kötü ise ve komorbidite mevcudiyeti durumunda ASA skoru artmaktadır ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarında artış görülmektedir.

Bu skorlama sistemlerinden CCI, birçok farklı klinik durumda sonuçları değerlendirmek için kullanılan fiziksel sağlık ölçümlerinden biridir. Ciddi organ disfonksiyonu varlığı; tedavi planlamasını ve tedavinin sonucunu etkilemektedir [11]. Çeşitli benign ve malign hastalıklarla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda daha yüksek komorbidite yükü olan hastalarda daha kısa süreli sağkalım olduğu gösterilmiştir [12-14].

Mortalitenin CCI gibi diğer, belki de daha sofistike araçların yerine ASA sınıflandırmasına dayandığı gösterilmiştir [10]. Çalışmalarda; acil cerrahi yapılan ve daha yüksek ASA skorlu hastalar, yüksek postoperatif mortalite ile ilişkilendirilmiştir [15]. Başka bir çalışmada; $ASA \geq III$ olması, postoperatif mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [16]. Yaptığımız

çalışmada, ASA skoru CCI'ya göre mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Sonuç olarak; bu çalışmanın, yüksek riskli hastaların yönetiminde pratik olarak kullanılabilir basit ve yararlı veri sağladığına inanmaktayız. Acil kolorektal cerrahide, mortaliteyi öngörmeye ASA skoru hızlı uygulanabilir ve yeterli bir skorlamadır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Jiang J, Lan Y, Lin T, Chen W et al. Primary vs. delayed resection for obstructive left-sided colorectal cancer: impact of surgery on patient outcome. *Diseases of the Colon & Rectum* 2008; 51: 306-11.
2. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Diseases of the Colon & Rectum* 2004; 47: 2015-24.
3. Jrvinen O, Laurikka J, Salenius J, Tarkka M, editors. Acute intestinal ischaemia. A review of 214 cases. *Annales chirurgiae et gynaecologiae*; 1994.
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987; 40: 373-83.
5. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Predictors of non-use of prostheses by people with lower limb amputation after discharge from rehabilitation: development and validation of clinical prediction rules. *Journal of physiotherapy* 2014; 60: 224-31.
6. Molto A, Dougados M. Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 131-34.
7. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC cancer* 2004; 4: 94.
8. Erden A, Uzun Ş, Turgut H, Aypar Ü. Yaşlı hastalarda anestezi. *Akademik Geriatri Dergisi* 2009; 1: 162-66.
9. Kettunen J, Paajanen H, Kostiainen S. Emergency abdominal surgery in the elderly. *Hepato-gastroenterology*. 1995; 42: 106-8.
10. Duraes LC, Stocchi L, Dietz D et al. The disproportionate effect of perioperative complications on mortality within 1 year after colorectal cancer resection in octogenarians. *Annals of surgical oncology* 2016; 23: 4293-301.
11. Chang C-M, Yin W-Y, Wei C-K et al. Adjusted age-adjusted Charlson Comorbidity Index score as a risk measure of perioperative mortality before cancer surgery. *PLoS One* 2016; 11: 0148076.
12. Mayr R, May M, Martini T et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *European urology* 2012; 62: 662-70.
13. Ng ACC, Chow V, Yong ASC, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration* 2013; 85: 408-16.
14. Schneider EB, Hyder O, Brooke BS et al. Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012; 214: 390-98.
15. Smith J, Tilney H, Heriot A et al. Social deprivation and outcomes in colorectal cancer. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*. 2006; 93: 1123-31.
16. Iversen LH. Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark. *Danish medical journal*. 2012; 59: 4428

■ Original Article

Prevalence of metabolic syndrome according to different metabolic syndrome definitions in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia: a single center study

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı çocuk ve adolesanlarda farklı metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı: tek merkez çalışması

Pelin Celik BABALIOGLU, Meliksah KESKIN*, Zehra AYCAN

Dr. Sami Ulus Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara/Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the prevalence of metabolic syndrome according to different metabolic syndrome definitions in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.

Material and Methods: A total number of 45 patients (31 patients with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 14 patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia) were enrolled to the study. The anthropometric, clinical, hormonal findings and the dose of hydrocortisone were analyzed starting from the initial day of diagnosis until the beginning of our study and the metabolic controls (good-bad) were evaluated in the follow-up period. At the last visit, systemic and anthropometric examinations (involving measures of height, weight, waist circumference and blood pressure) was performed by the same physician. Serum lipid levels were examined and oral glucose tolerance tests were performed. Metabolic syndrome prevalence in our patients was calculated with respect to the modified criteria of WHO, IDF and NCEP ATP III.

Results: Metabolic syndrome was diagnosed in only 1 (2.2%) of the 45 patients in the study according to modified WHO definition, 8 patients (17.8%) received a diagnosis of metabolic syndrome according to NCEP ATP III definition. Metabolic syndrome was diagnosed in 1 (3.3%) of 30 patients above 10 years of age according to IDF definition and 20% of patients aged 6-10 years were considered to be risky for development of metabolic syndrome.

Conclusion: It was found that the prevalence of metabolic syndrome was highest when NCEP ATP III definition was used.

Keywords: Metabolic syndrome, congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, childhood

Corresponding author*: Meliksah Keskin, Dr. Sami Ulus Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara/Turkey

E-mail: meliksah.keskin@hotmail.com

Received 27.06.2018 accepted 12.09.2018

Doi: 10.18663/tjcl.437819

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı 21 hidrosilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı olan çocuk ve adolesanlarda farklı metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya konjenital adrenal hiperplazisi tanısı olan toplam 45 hasta (21 hidrosilaz eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı olan 31 hasta, non klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan 14 hasta) dahil edildi. Hastaların antropometrik ölçümleri, klinik değerlendirmeleri, hormonal sonuçları ve hidrokortizon dozu tanı anından çalışmanın başladığı tarihe kadar incelendi ve izlemdeki metabolik durumları (iyi-kötü) belirlenen kriterlere göre değerlendirildi. Son vizitte, hastaların sistemik ve antropometrik değerlendirmeleri (boy, kilo, bel çevresi ve kan basıncı ölçümlerini içeren) aynı tecrübeli klinisyen tarafından yapıldı. Hastaların serum lipid düzeyleri ölçüldü ve hastalara oral glukoz tolerans testi uygulandı. WHO, IDF ve NCEP ATP III modifiye kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızda modifiye WHO kriterlerine göre yalnızca 1 (2,2%) hastada, NCEP ATP III kriterlerine göre ise 8 (17,8%) hastaya metabolik sendrom tanısı konuldu. IDF kriterlerine göre 10 yaş üstü 30 hastadan 1'ine (3,3%) metabolik sendrom tanısı konulur iken 6-10 yaş arası hastaların 20%'sinin metabolik sendrom gelişimi için risk altında olduğu saptandı.

Sonuç: Konjenital adrenal hiperplazi tanılı çocuk ve adolesan hastalarda NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri kullanıldığında en yüksek oranda metabolik sendrom sıklığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, konjenital adrenal hiperplazi, 21-hidrosilaz eksikliği, çocukluk dönemi

Introduction

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder associated with inborn errors of steroid metabolism. 21-hydroxylase enzyme deficiency occurs in 90 to 95% of all cases of CAH. Glucocorticoid and/or mineralocorticoid replacement is applied individually in the treatment of CAH. It is aimed to maintain glucocorticoid replacement, to prevent excess androgen production, salt-wasting and avoid adrenal crisis. The glucocorticoid dose should be optimum level to suppress the excessive production of sex steroids and minimize its'side effects (1,2).

Adults patients with classical CAH have a higher frequency of obesity, visceral obesity, hyperinsulinism, insulin resistance and hyperandrogenism compared with normal individuals (3). Adrenomedullary dysfunction and intermittent hypercortisolism are linked to these abnormalities, which predispose these patients to a higher risk of metabolic syndrome and atherosclerosis (4). There are no adequate studies investigating the prevalence of metabolic syndrome parameters in children and adolescents with CAH. Moreover, different definitions (modified NCEP ATP III, modified Weiss, modified IDF definition) were used in evaluation of MS in the limited number of studies and different results were obtained (5-7).

In our study; it was aimed to investigate the prevalence of MS according to WHO, IDF and NCEP ATP III definitions and to determine factors that affect development of MS in children and

adolescent patients with CAH due to 21-hydroxylase deficiency.

Material and Methods

Our study involved 45 patients with a diagnosis of CAH due to 21-hydroxylase deficiency at Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynaecology and Pediatrics Training and Research Hospital. Age range was between 6 and 18 years. The diagnosis of 21-hydroxylase deficiency was made on the basis of clinical and hormonal findings as well as the mutations in the 21-hydroxylase gene. The study was approved by Clinical Research Ethics Committee and started prospectively after informed consent was obtained from all subjects.

Patients with the diagnosis of classical CAH and non-classical CAH with the symptoms of virilization (including premature pubarche and cliteromegaly) and advanced bone age were administered a hydrocortisone therapy optimized for their CAH sub-type profiles. For our study, we only included patients with non-classical CAH who were in need of a hydrocortisone treatment. Hydrocortisone doses were adjusted to physiologically optimum levels in accordance with the anthropometric, clinical and laboratory findings in follow up. The fludrocortisone treatment was added in the patients with salt-wasting type.

Body weight was measured by platform scale with 50 grams sensitivity, height was measured in an upright position with Harpenden stadiometer. Waist circumference was measured at level of the umbilicus by using rigid tape measure. Body mass



index (BMI) was calculated by the formula of "Body weight (kg) / [height (m)]²". Body weight, height and BMI percentiles were determined using growth curves for Turkish children (8). The patients with BMI of over 95 percentile were considered as obese. Turkish children's waist circumference percentile values were used in the evaluation of waist circumference percentiles (9).

Systolic and diastolic blood pressures were measured 2 times with 5 minute intervals with a mercury sphyngomanometer using appropriately sized cuff for blood pressure measurement after a rest period of 10-15 minutes and the average of these values was obtained. Arterial pressure measurements were evaluated by using hypertension percentile values according to gender, age and height (10).

All patients included in the study were controlled with intervals of 3-4 months. Anthropometric assessment of the patients (height, weight, BMI, waist circumference, growth rate) were made in every control and bone age assessment was made once a year. Bone age was determined according to the Greulich-Pyle method (11).

The levels of basal serum 17-hydroxyprogesterone, ACTH, testosterone, androstenedione and in the patients with salt-wasting type plasma renin activity were measured for metabolic control. Luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estrogen (E2), dehydroepiandrosteronesulphate (DHEA-SO₄) and total testosterone levels were all measured via the chemiluminescence technique (Advia Centaur XP, Siemens AG, Munich, Germany). 1.4-Androstenedione and 17-OHP levels, on the other hand, were measured by using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). ACTH levels were evaluated by an immunoassay analysis (Immulite 2000, Siemens AG, Munich, Germany), where renin levels were evaluated via radioimmunoassay procedure (Berthold Gamma Counter, CA, USA). The target levels have been checked by making measurement of serum 17-OHP and ACTH at least 3 times per year under glucocorticoid and/or mineralocorticoid treatment. The target levels were considered as <10 nmol/L (3.3 ng/ml) for 17-OHP and <70 pg/ml for ACTH. At all controls, the patients who provide target metabolic control values at 70% and higher for ACTH and 17-OHP levels were interpreted as in good metabolic control, the others were interpreted as in poor metabolic control (12,13). Moreover, testosterone and androstenedione levels were paid attention to remain in the normal range in good metabolic control. Blood samples were taken from the patients at 08:00 in the morning after 8 hours of fasting. Levels of insulin, glucose, lipid levels

(cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride), 17-OHP, ACTH, PRA, androstenedione, testosterone were measured. Then, oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. Fasting plasma blood glucose level of 100-126 mg/dl was defined as impaired fasting glucose. Impaired glucose tolerance was interpreted as blood glucose level of 140-199 mg/dl at second hour on OGTT. Fasting plasma blood glucose level of ≥ 126 mg/dl and blood glucose level of ≥ 200 mg/dl at second hour on OGTT were defined as diabetes. In prepubertal patients fasting insulin level of ≥ 15 μ U/ml, in pubertal patients fasting insulin level of ≥ 30 μ U/ml and in postpubertal patients fasting insulin level of ≥ 20 μ U/ml were evaluated as fasting hyperinsulinism. Total insulin level of ≥ 300 μ U/ml on OGTT were evaluated as hyperinsulinism (14). Insulin resistance was determined by calculating HOMA-IR. HOMA-IR was calculated by formula of FPG (nmol/L) x fasting insulin (μ U/ml)/22.5 (15). HOMA-IR values >2.6 and >2.2 were interpreted as insulin resistance respectively in prepubertal boys and girls. HOMA-IR values >5.2 and >3.8 were interpreted as the level of insulin resistance for pubertal boys and girls, respectively (14).

Diagnosis of MS was made on the basis of modified WHO, IDF and NCEP ATP III definitions in CAH patients in this study (16).

Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed in IBM SPSS for Windows Version 21.0 package program. Quantitative variables were summarized by mean \pm standard deviation, median [minimum-maximum] values. Categorical variables were demonstrated by the number and percent. The normality of quantitative variables was analyzed by Shapiro Wilks test and the homogeneity of variances was examined by Levene test. Whether the difference between the two groups in terms of quantitative variables was investigated using Mann-Whitney U test. Whether the difference between the two groups in terms of categorical variables was determined by chi-square test. The significance level was considered as $p < 0.05$.

Results

Average age of the patients was 11.9 ± 3.9 years (6-18 years), 35 (77.8%) of 45 patients were female, patients with classical CAH were diagnosed in the newborn and infant periods. 40% of the patients were in salt-wasting type, 29% of them were in simple virilizing type and 31% of them were in non-classical type of CAH. Follow-up period of patients was 6 months-18 years (median 6 ± 4.5 years), average dose of hydrocortisone was found as 15.5 ± 5.4 mg/m²/day in classical CAH group and 8.2 ± 4.0 mg/m²/day in non-classical CAH group.

Fludrocortisone treatment was used in 21 patients (46.7%) and the maximum dose of fludrocortisone was 0.1 mg/day except the neonatal period. 49% of patients with classical CAH were in good metabolic control and 51% of them in poor metabolic control. 80% of our patients were in pubertal and 20% of them were in prepubertal period.

In our cases, data obtained related to the MS components are summarized in Table 1. According to the modified IDF criteria 7 (46.7%) of 15 patients under 10 years of age were reassessed because waist circumference was ≥ 90 th percentile. A history of risky disease for MS, type 2 diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease, hypertension and/or obesity were questioned in family. After this evaluation, 20% of patients aged 6-10 years were considered to be risky for development of MS and they were followed closely.

Table 1. The Data Related to Metabolic Syndrome Parameters

Metabolic Syndrome Parameters	WHO (n/%)	NCEP ATP III (n/%)	IDF (>10 year) (n/%)
Obesity	10 (%22.2)	31 (%68.9)	11 (%36.6)
Impaired glucose metabolism	5 (%11.1)	0	0
Dyslipidemia	6 (%13.3)	22 (%48.9)	7 (%23.3)
Hypertension	7 (%15.6)	16 (%35.6)	5 (%16.7)
Metabolic syndrome	1 (%2.2)	8 (%17.8)	1 (%3.3)

The characteristics of one patient who was diagnosed with MS according to modified WHO and IDF definitions were summarized in Table 2 and the characteristics of 8 patients who were diagnosed with MS according to the NCEP ATP III definition were summarized in Table 3.

Table 2. The Clinical Features of Patient Diagnosed MS According to WHO and IDF Criteria

Gender/ Age (Years)	HK dose (mg/m ² / day)	KAH type	Meta-bolic control	Height cm/sds	BMI/Waist circumference percentile	Fasting/ postprandial blood sugar (mg/dl)	Fasting insülin (μ IU/ml)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Systolic/ diastolic BP MmHg/ percentile
Male/18	25.5	Salt-wasting	Poor	156 (-2.9)	>95/>97	90/142	16.5	158	44	145/90 (>99/99)

HK, hydrocortisone.KAH, congenital adrenal hyperplasia, BMI, body mass index.TG, triglyceride.HDL, High density lipoprotein.BP, blood pressure.

Table 3. The Clinical Features of Patient Diagnosed MS According to NCEP III Criteria

Gender/Age (Years)	KAH type	HK dose (mg/m ² / day)	Meta-bolic control	BMI percentile	Waist circumference percentile	FBP (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Systolic BP MmHg/ percentile	Diastolic BP MmHg/percentile
Female/14.5	NK	6	6	75	85	92	90	45	120 (90-95)	85 (95-99)
Female/10.2	SW	11.7	11.7	>95	>97	84	128	30	110 (50-90)	70 (50-90)
Female/6	SW	9.4	9.4	50	97	88	48	49	100 (50-90)	70 (90-95)
Male/13.3	SV	15.9	15.9	90	85	79	49	36	110 (50-90)	80 (95)
Female/17.5	SW	12.7	12.7	75	90	83	64	40	145/95 (>99)	95 (>99)
Female/8.3	NK	6.5	6.5	>95	>97	94	53	49	110 (50-90)	80 (95-99)
Female/8.2	SW	18	18	95	95	64	42	42	130 (>99)	90 (>99)
Male/18	SW	25.5	25.5	>95	>97	90	158	44	145 (>99)	90 (99)

KAH, congenital adrenal hyperplasia.HK, hydrocortisone.BMI, body mass index.FBG, fasting blood glucose.TG, triglyceride.HDL, High density lipoprotein.BP, blood pressure.NK, non-classical.SW, salt-wasting.SV, simple virilizing.



Parameters which affect development of MS were detailed in the patients diagnosed with MS according to the NCEP ATP III definition. MS was detected in 2 (20%) of 10 male and 6 (17.1%) of 35 female patients. A significant relationship was not observed between gender and prevalence of MS.

Mean follow-up time of 8 patients who were diagnosed with MS was 7.2 ± 4.9 years, 7.1 ± 4.5 years in 37 patients who were not diagnosed with MS. There was no difference between the follow-up time of both groups. When the patients were analyzed according to the types of CAH; MS was diagnosed in 5 (27.8%) of 18 patients with salt-wasting type, 1 (7.7%) of 13 patients with simple virilizing type and 2 (14.3%) of 14 patients with non-classical type.

From the perspective of mean HC dose; MS was diagnosed in 3 of 17 (17.6%) patients receiving ≥ 15 mg/m²/day and in 5 (17.9%) of 28 patients receiving < 15 mg/m²/day. There was no statistically significant relationship between mean HC dose and prevalence of MS.

MS was diagnosed in only 1 (4.5%) of 22 patients with good metabolic control, and it was observed in 7 (30.4%) of 23 patients with poor metabolic control. A statistically significant relationship was found between metabolic control and MS ($p < 0.05$). While MS was present in 3 (30%) of 10 obese patients, it was present in 5 (14.3%) of 35 non-obese patients. Although MS is more common in obese patients, relationship between body mass index and prevalence of MS was not statistically significant ($p: 0.349$).

MS was diagnosed in 1 (11.1%) of 9 prepubertal and 7 (19.4%) of 36 pubertal patients. Although there was no statistically significant relationship because of the small number of patients, MS was observed to be higher in pubertal patients. All of 8 patients with diagnosis of MS had been born appropriate for gestational age. Contrary to the expectations, MS was not observed in patients who were small or larger for gestational age. While MS was detected in only 2 (8.7%) of 23 patients who have no family history of risky disease for MS, it was detected in 6 (27.3%) of 22 patients who have a family history of risky disease for MS. The prevalence of MS was observed to be increased in the patients who have a risky family history, but a statistically significance study could not be performed due to insufficient number of patients.

There was 23 (51.1%) patients with total insulin level of ≥ 300 μ U/ml and 22 patients (48.9%) with total insulin level of < 300 μ U/ml on OGTT. When relationship between hyperinsulinism and prevalence of MS was examined, MS was presented in 3 (13.6%) of 22 patients with total insulin level < 300 μ U/ml and

5 (21.7%) of 23 patients with total insulin level of ≥ 300 μ U/ml. This difference was not statistically significant.

HOMA-IR value was high in 5 (55.6%) of 9 prepubertal and 6 (16.7%) of 36 pubertal patients. While MS was diagnosed in only 1 (9.1%) of 11 patients with high HOMA-IR value, it was diagnosed in 7 (20.6%) of 34 patients with normal HOMA-IR value. This difference was not statistically significant.

Hyperandrogenism was detected according to total testosterone and/or 1,4- Δ -Androstenedione levels in 18 (40%) of 45 patients who were included in the study. MS was observed to develop in 5 (27.8%) of 18 patients with hyperandrogenism. The relationship between hyperandrogenism and development of MS was not statistically significant. Moreover, relationships between hyperandrogenism and glucose metabolism disorders, hypertension and dyslipidemia were examined. When it was evaluated separately for each of the 3 parameters, there was no significant relationship between these components and hyperandrogenism.

Discussion

Usage of glucocorticoids in the treatment of congenital adrenal hyperplasia and prolongation of survival time in CAH have brought up investigation of the long-term effects of chronic hyperandrogenism and/or glucocorticoid treatment (17-19). Even though there are numerous studies focusing on metabolic complications such as obesity, insulin resistance, dyslipidaemia and hypertension in children and adolescents with CAH, studies evaluating MS prevalence in this group of patients are rather limited in literature (20-27,28,29). Determination of prevalence of MS and comparison of studies are difficult because there is not any standard definition for MS in children and normal values of the parameters vary according to age groups (30).

In our study in contrast to the other studies in the literature, we used 3 different definitions in order to determine prevalence of MS in CAH. In our patients, MS was detected respectively in 2.2% and 17.8% according to the modified WHO and NCEP ATP III definitions. MS was observed in 3.3% of patients over 10 years of age according to the IDF definition. Because waist circumferences of 7 (46.7%) of 15 patients < 10 years of age were ≥ 90 th percentile according to the IDF definition, they were reevaluated. They were examined in respect to family history of risky disease for MS, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular disease, hypertension and/or obesity. 20% of patients aged 6-10 years were in the risk group for development of MS and they were followed carefully.

In our study, only one patient was diagnosed to MS due to IDF criteria. Schnaider-Rezek et al. (3) found no MS diagnosis in any adolescent who had received a CAH diagnosis. This causes to question the appropriateness of this definition for the evaluation. The prevalence of MS was found to be significantly higher in compliance with the literature according to NCEP ATP III definition in our study. In the studies performed by Moreira et al. (6,31) using NCEP ATP III definition in pediatric and adult patients with CAH, MS was found in 12.1% and 7.3%, respectively. The reasons for determining higher MS prevalence with NCEP ATP III definition might be threshold values of criterias being lower than the other two classifications, and existence of any 3 of the 5 parameters (obesity, insulin resistance, high triglyceride level, low HDL level and hypertension) to be sufficient in order to make a diagnosis of MS. For each of the three definitions in our study, the most common component in MS parameters was obesity and the least common component was glucose metabolism disorder. The waist circumference was found to be higher according to NCEP ATP III and IDF definitions in patients who insulin resistance was detected by assessment of HOMA-IR. Therefore, it was concluded that patients with high waist circumference percentiles should be investigated in terms of insulin resistance which plays an important role in pathogenesis of MS.

The patients who were diagnosed with MS according to the NCEP ATP III definition were examined in detail. A significant relationship was not detected between age, gender, duration of follow-up, mean dose of HC, birth weight for gestational age, hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenism and development of MS. Moreira et al. (31) observed MS was observed more frequently in those with family history of risky disease for the development of MS. Finkelstein et al. (5) found the development of MS in adults to be associated only with advanced age. In our study, the only statistically significant factor for development of MS was metabolic control status. While MS was observed in 4.5% of patients with good metabolic control, this rate was 30.4% in patients with poor metabolic control ($p < 0.05$). In patients with and without hyperandrogenism, the incidence of MS was 28% and 11%, respectively. However, the difference was probably not statistically significant because of the insufficient number of patients.

Consequently, in this study, the prevalence of MS in patients with CAH due to 21-hydroxylase deficiency was found as 2.2% according to modified WHO definition, 3.3% according to IDF definition (in ≥ 10 years of age group) and 17.8% according to NCEP ATP III definition. MS should be carefully investigated

especially in patients with poor metabolic control and children with family history of MS. Further studies are needed in order to investigate the presence of MS and to reveal the factors that affect the development of MS in children and adolescents with CAH.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-60.
2. Yanase T, Tajima T, Katabami T et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr J* 2016; 63: 765-84.
3. Schnaider-Rezek GS, Lemos-Marini SH, Baptista MT, et al. Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 646-52.
4. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome?. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 37-53.
5. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4429-38.
6. Moreira RP, Villares SM, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TA. Obesity and familial predisposition are significant determining factors of an adverse metabolic profile in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 111-18.
7. Schnaider-Rezek GS, Lemos-Marini SH, Baptista MT et al. Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 646-52.
8. Neyzi O, Günöz H, Furman A et al. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
9. Hatipoğlu N, Mazicioğlu MM, Poyrazoğlu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoğlu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 59-69.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.



11. Anderson M. Use of the Greulich-Pyle "Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist" in a clinical context. *Am J Phys Anthropol* 1971; 35: 347-52.
12. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3926-29.
13. Bode HH, Rivkees SA, Cowley DM, Pardy K, Johnson S. Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filterpaper blood samples. *J Pediatr* 1999; 134: 185-89.
14. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 100-6.
15. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1067-72.
16. Şıklar Z. Çocuk ve adolesanlarda obezite komplikasyonları ve metabolik sendrom. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2012; 2: 48-58.
17. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ, Hermus AR. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 137-46.
18. Zhang HJ, Yang J, Zhang MN et al. Metabolic disorders in newly diagnosed young adult female patients with simple virilizing 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2010; 38: 260-65.
19. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 73-85.
20. Völkl TM, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 2006; 117: 98-105.
21. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child* 1998; 78: 261-63.
22. Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, van der Wilt GJ, Hermus AR, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1036-42.
23. Völkl TM, Simm D, Körner A et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency?. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 239-247.
24. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2114-20.
25. Botero D, Arango A, Danon M, Lifshitz F. Lipid profile in congenital adrenal hyperplasia. *Metabolism* 2000; 49: 790-93.
26. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 589-96.
27. Nebesio TD, Eugster EA. Observation of hypertension in children with 21-hydroxylase deficiency: a preliminary report. *Endocrine* 2006; 30: 279-82.
28. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 471-77.
29. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S et al. AQUAPE CAH Study Group. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents With Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Am J Hypertens* 2016; 29: 266-72.
30. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev* 2012; 33: 459-66.
31. Moreira RP, Gomes LG, Mendonca BB, Bachega TA. Impact of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on the metabolic profile of adult patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency. *PLoS One* 2012; 7: 44893.

To cite this article: Yuvanc E, Tuglu D, Gur S, Ozan T, Kisa U, Batislam E, Yilmaz E. Clinical use of specific markers TAS, TOS, PON and IL-6 by the evaluation of kidney damage in patients receiving SWL treatment. Turk J Clin Lab 2018; 9(3): 173-178

■ Original Article

Clinical use of specific markers TAS, TOS, PON and IL-6 by the evaluation of kidney damage in patients receiving SWL treatment

SWL tedavisi alan hastalarda böbrek hasarının değerlendirilmesinde özel markırlar: TAS, TOS, PON ve IL-6

Ercan YUVANC¹, Devrim TUĞLU¹, Serhan GUR¹, Tunc OZAN², Ucler KISA³, Ertan BATISLAM¹, Erdal YILMAZ¹,

¹Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Urology, Kirikkale/Turkey

²Firat University Faculty of Medicine, Department of Urology, Elazig/Turkey

³Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Kirikkale/Turkey

ABSTRACT

Aim: Beside efficacy of the shock wave lithotripsy (SWL) procedure, also its negative effects on the kidneys, its relation with the oxidant/antioxidant balance and the search after biomarkers for the detection of this negative effect gained interest in the recent years. The aim of the study is to investigate the possible usage of total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), Paraoxonase-1 (PON-1) and Interleukin 6 (IL-6) parameters as biomarkers for renal injury/trauma in the early period by patients undergoing SWL due to kidney stones.

Material and Methods: Forty patients receiving SWL therapy due to kidney stones were included to study by collecting their blood samples before and 2 hours after the procedure.

Results: It was observed that SWL therapy has deteriorated the oxidant/antioxidant balance in terms of the oxidants by analyzing the increase of IL-6 ($P < 0,01$) and decrease in PON-1 ($P = 0.049$). There was no change observed in TAS ($P = 0.178$) and TOS ($P = 0.175$) and OSI ($P = 0.551$) parameters.

Conclusion: This has shown that IL-6 and PON-1 may be more sensitive markers of renal injury after SWL in early period.

Key Words: Shock Wave Lithotripsy (SWL), Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), Oxidative Stress Index (OSI), Paraoxonase-1 (PON-1), Interleukin-6 (IL-6).

Corresponding author*: Ercan Yuvanc, Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Urology, Kirikkale/Turkey

E-posta: ercan.yuvanc@gmail.com

Received 11.06.2018 accepted 12.0.2018

Doi: 10.18663/tjcl.432886

ÖZ

Amaç: Şok dalga litotripsi (SWL) prosedürünün böbrek taşları üzerine açık etkinliğinin yanı sıra böbrekler üzerindeki olumsuz etkileri, oksidan/antioksidan denge ile ilişkisi ve bu olumsuz etkinin saptanması için biyomarkır arayışları son yıllarda ilgi çekmektedir. Bu çalışmanın amacı böbrek taşı nedeniyle SWL tedavisi uygulanan hastalarda erken dönemde böbrek hasarı/travma belirlenmesinde biyomarkır olarak toplam antioksidan status (TAS), toplam oksidan status (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), Paraoksonaz-1 (PON-1) ve İnterlökin-6 (IL-6) parametrelerinin olası kullanımını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Böbrek taşları nedeniyle SWL tedavisi alan 40 hasta işlemden önce ve 2 saat sonra kan örnekleri toplanarak çalışmaya dahil edildiler.

Bulgular: SWL tedavisinin oksidan/antioksidan dengesini, IL-6 artışı (P <0,01) ve PON-1 azalması (P = 0.049) ile oksidan parametreler yönünde bozduğu belirlenmiştir. TAS (P = 0.178), TOS (P = 0.175) ve OSI (P = 0.551) parametrelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sonuç: IL-6 ve PON-1'in SWL sonrası erken dönemde renal hasarın belirlenmesinde daha hassas belirteçler olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Şok Dalga Litotripsi (SWL), Toplam Antioksidan Status (TAS), Toplam Oksidan Status (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Paraoksonaz-1 (PON-1), İnterlökin-6 (IL-6).

Introduction

Urolithiasis is one of the most common disorders of the urinary system and is considered as a serious health problem which may lead to renal function disorder and permanent renal failure [1].

SWL has substituted surgical procedures by the treatment of renal stones in selected patients due to its advantages like easy application, no workforce loss and no need for hospitalization after the procedure [2].

The effect of SWL on renal function has started to be questioned due to its wide use. Many complications like subcapsular-perirenal haematoma, rupture in the urothel, haematuria, ureteral obstruction, formation or aggravation of hypertension, perirenal fibrosis, ureteral fibrosis, decrease in renal blood flow, loss of renal function have been reported after the SWL procedure [3].

Renal injury after SWL is considered to be developed due to oxidative stress caused by transient renal ischemia and reperfusion [4]. In recent years, practical methods are developed to measure the total level of oxidants and antioxidants in serum and plasma. The measurement of "Total Oxidant Status (TOS)" and "Total Antioxidant Status (TAS)" are much easy to perform and cost effective when comparing with individual measurement of the all oxidants and antioxidants [5].

Inflammatory response may be evaluated by using one biochemical marker but using one marker may not be

sufficient for evaluation in the time period required. Therefore we have evaluated the inflammatory response to SWL by using different parameters individually [6].

Interleukin-6 (IL-6) is a significant mediator of the acute phase response activated by inflammation and an efficient proinflammatory cytokine with anti-inflammatory and protective features [7]. Paraoxonase-1 (PON-1) is a calcium dependent esterase and an enzyme which prevents atherosclerosis by decreasing the oxidation of the low density lipoprotein (LDL). Decrease in PON-1 is an indicator for reduction of the antioxidant activity and increase of oxidative stress [8].

In this study we aimed to compare the TAS, TOS, OSI, PON-1 and IL-6 parameters as biomarkers for renal injury in the early period by patients undergoing SWL.

Material and Methods

Forty voluntary patients over the age of 18 which applied to our outpatient clinic and received SWL treatment indication due to kidney stones according to international guidelines are included to our study.

Patients having renal pathologies other than kidney stones, systemic diseases affecting the kidneys, like diabetes mellitus and hypertension, infection and tumors of urinary system or other systems, alcohol and tobacco consumers, antioxidant drug users and organ failure were excluded from study.

TAS, TOS, PON-1 and IL-6 levels were measured in blood

samples obtained before and 120 minutes after the SWL procedure.

Preparation of the samples

Five cc. antecubital vein blood samples were taken from patients right before and 120 minutes after the SWL procedure. Serum samples were preserved at -80 °C for TAS, TOS, PON-1 and IL-6 analysis.

Reactives for TAS Measurement

An automatic method developed by Erel which measures total antioxidant capacity of the body against free radicals [9].

Reactive 1: Prepared by solving of 10 mM o-Dianisidine and 45 mM Fe(NH₄)₂(SO₄)₂·6H₂O in 75 mM Clark buffer (pH=1.80).

Reactive 2: Prepared by solving of 7,5 mM hydrogen peroxide in 75 mM Clark buffer (pH=1.80).

Measurement of TOS

A calorimetric method developed by Erel [9].

Reactives:

Reactive 1: Main solution is prepared by solving of 25 mm H₂SO₄ in 140 mm NaCl solution. Then (10%) Glycerol is resolved in the main solution and 250 µm Xlenol orange is added to the total volume.

Reactive 2: Prepared by solving 10 mm o-Dianisidine dihydrochloride in the main solution with 5 mm ammonium ferrum sulfate.

Measurement of PON-1

PON-1 is measured by commercial kits. Paraoxon hydrolysis ratio (diethyl p nitrogenyl p-phosphate) is measured at 37o C by observing the decrease in absorption at 412 nm. The forming p-nitrophenol is calculated with 18.290 M-1 molar absorption ratio at pH: 8.50 and paraoxonase activity is expressed as u/l. Phenyl acetate is used as a substrate in order to measure the arylesterase activity. Enzyme activity is measured according to molar absorption ratio of 1310 M-1 cm. One unit of arylesterase activity is expressed as 1mmol phenol formed under the above mentioned conditions.

IL-6 Measurement

Serum of the obtained blood samples are centrifuged 10 minutes long by the speed of 3000/min and preserved at -80°C in two Eppendorf tubes. Interleukin 6 level is measured with Human ELISA (DIAsource ImmunoAssays S.A. B-1400, Nivelles, Belgium) kit. This kit is preserved at +2 - +8°C. The measurement range of the kit is between 0- 2560 pg/ml.

Statistical Analysis

IBM SPSS 20 software program is performed for statistical analysis. Shapiro Wilk Test is used for evaluating the proximity of the distribution platform of the continuous and non-continuous variables to normality. Descriptive statistic values are expressed as mean ± standard deviation or as median value (minimum - maximum) and categorical variables were shown as the number of cases and in percent (%).

Statistical analysis of the difference in TAS levels before and after SWL are determined with dependent t-test and the difference in TAS and PON levels with Wilcoxon signed rank test. And the differences of serum IL-6 and OSI levels before and after SWL are statistically analyzed with Mann – Whitney U test. P value < 0,05 is considered as statistically significant.

Ethical Aspect

The study is approved by the ethic committee for clinical studies of our institution on November.29.2016 with the reference number 23/15.

Results

The sociodemographic features, size, number and localization of the kidney stones of the evaluated 40 patients are described in the tables. (Table 1-2-3-4).

Table 1. Sociodemographic features of the patients

Sex	Male	31	77.5
	Female	9	22.5
Age, Mean ±SD (years)	36.53±11.37		
Min. – Max.	19-60		
BMI Mean ±SD (kg/m ²)	26.18±2.15		
Min. – Max.	22.8-31.2		
Total		40	100.0

Table 2. Distribution of the stone localizations

Stone Localization	Number (n)	Percent (%)
Renal Pelvis	24	60.0
Upper Calyx	3	7.5
Mid Calyx	5	12.5
Lower Calyx	8	20.0
Total	40	100.0

Table 3. Distribution of the number of stones

Number of Stones	Number (n)	Percent (%)
1	28	70.0
2	8	20.0
3	3	7.5
4	1	2.5
Total	40	100.0



Table 4. Distribution of the size of the stones

Size of the Largest Stone	Size of the Smallest Stone	Mean Stone Size
17mm	6mm	8.75mm

Mean TAS level in the serum of the patients before SWL was determined as 2.23 ± 0.20 mmol trolox eqv/l and 120 minutes after SWL as 2.18 ± 0.16 mmol trolox eqv/l. There was no statistically significant difference detected between TAS levels before and after SWL ($P = 0.178$).

Mean TOS level before SWL was determined as 22.72 ± 12.29 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eqv/l and 120 minutes after SWL as 20.05 ± 10.58 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eqv/l. There was also no statistically significant difference detected between TAS levels before and after SWL ($P = 0.175$).

The mean PON-1 level in the serum of the patients before SWL was detected as 230.10 ± 129.95 u/l and 120 minutes after the SWL procedure as 187.03 ± 106.23 u/l. A statistically significant difference was detected between PON-1 levels before and after SWL ($P = 0.049$).

Mean IL-6 level in the serum of the patients was detected as 17.14 ± 49.03 pg/ml before SWL and as 20.43 ± 51.93 pg/ml 120 minutes after SWL. There was a statistically significant difference detected between IL-6 levels before and after SWL ($P < 0.01$).

It was observed that mean OSI level before SWL was 10.538 ± 6.52 arbitrary units and 9.44 ± 5.48 arbitrary units 120 minutes after the SWL procedure. There was no statistically significant difference detected between OSI levels before and after SWL ($P = 0.551$).

TAS, TOS, PON-1 and IL-6 levels and the statistical differences between before and after SWL procedure are shown in Table 5.

Table 5. Evaluation of serum TAS, TOS, OSI, PON-1 and IL-6 levels (Mean \pm SD) before and after (120. min) SWL.

Serum TAS, TOS, PON-1 and IL-6 Results	Before SWL	After SWL (120. Min)	p Value
TAS (mmol Trolox Eqv./L)	2.23 ± 0.20	2.18 ± 0.16	0.178
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	22.72 ± 12.29	20.05 ± 10.58	0.175
OSI (Arbitrary Units)	10.538 ± 6.52	9.44 ± 5.48	0.551
PON-1 (U/l)	230.10 ± 129.95	187.03 ± 106.23	0.049*
IL-6 (pg/ml)	17.14 ± 49.03	20.43 ± 51.93	<0.01*

*: Statistically significant difference before and after SWL.

Discussion

SWL is widely accepted as a low risk procedure. However its reliability started to be questioned because of the increasing incidence of diabetes mellitus and hypertension after SWL [10].

Many clinical studies evaluating the possible harming effect of SWL on the kidney and surrounding tissues may be found in the recent years [11,12]. Results of these studies show that SWL is not a harmless procedure as predicated before, may cause damage on kidney tissue and may have negative effects on renal functions [11]. Traumatic vascular damage, renal vasoconstriction, ischemic damage due to intraparenchymal bleeding and additionally the ischemia/reperfusion injury due to the inflammatory response which is called lithotripsy induced nephritis may occur and cause acute renal injury [13]. Renal function mostly recovers in hours but also it may be observed that functional renal tissue loss occurs due to scar formation around the traumatic area.

We are focused on markers of oxidative stress and antioxidant status in this study. We aimed to congregated independent markers like TAS, TOS, OSI, PON-1 and IL-6 whose signal paths are not clearly enlightened in the same study and evaluate their action by SWL depending renal injury in the early period in order to determine their possible contribution to the antioxidant stress agents secreted from renal epithelial cells and their regulation. Inflammatory response is a complicated metabolic process and generated in extended period of time. A single marker may be misleading on evaluating the process. Many authors have reported that SWL is increasing the oxidative stress after evaluating the renal injury through numerous oxidant and antioxidant parameters in blood and urine [14-16]. We had the opportunity to evaluate and compare different parameters in the same study group. Optimization is provided by using the before and after procedure blood samples of the same study group. Yilmaz et al. have studied 24 hour urine samples of patients with renal stones before and after the SWL procedure and detected an increase of TOS and OSI and no change in TAS in before SWL and 24 hours after urine samples. This study has shown the renal damage of SWL and detected a high level of TOS at the evaluation 24 hours after SWL and indicated that these parameters may be used as markers in the late period [17]. In our study we have not detected any change in TOS, TAS and OSI parameters after 2 hours of the procedure (Table 5). This may indicate that TOS, TAS and OSI may not be used as a marker of renal injury in the early period.

Proinflammatory cytokines like IL-6 are increasing the inflammation and contribute to the mechanism of renal injury [18]. To our knowledge increased level of the proinflammatory cytokines is considered as a sign of a potent inflammation in the tissue and proximal tubule damage and dysfunction are a clear initiator of acute renal failure. The decreased IL-6 metabolism due to proximal tubule dysfunction may be the reason for increased IL-6 level by acute renal failure. Paradoxically increased proximal tubule metabolism may cause an increase in the level of IL-6 in urine, because IL-6 will be intact in the urine due to its failed metabolism in the proximal tubule.

Some studies have found that oxidative stress markers decrease and anti-oxidative markers increase by the presence of IL-6 and the opposite occurs by the absence of IL-6 [19].

Dennen et al have detected higher urine IL-6 levels at the sixth hour of the acute renal injury and considered IL-6 as a diagnostic marker by acute renal injury. They especially draw attention on the fact that IL-6 is an early biomarker for detecting acute renal injury due to acute tubular necrosis [20]. While Rieder et al have not detected high levels of IL-6 by urolithiasis patients, Rhee et al have oppositely observed higher IL-6 levels [21,22]. We have found an increased level of IL-6 after two hours which is showing a strong inflammatory response (Table 5). Dundar et al have not detected an increase in IL-6 after 24 hours of SWL [6] but Clark et al have reported an IL-6 increase after 4 hours in their animal study and interpreted this increase as correlated with the number of the shock waves [23]. Greenberg et al have also shown that IL-6 may be used as a biomarker by acute renal injury [24]. Vriesa et al have reported a statistically significant increase in IL-6 on the 30th. minute of the reperfusion in their study [25]. We have detected presence of renal injury by showing IL-6 increase in blood in the early period after SWL and have also shown that IL-6 may be an antiinflammatory, protective and antioxidative stress marker.

Studies have shown that PON-1 may also be used for evaluation of the antioxidant defense system [26]. PON-1 decrease indicates a lower antioxidant activity and a rise in the oxidative stress [8]. Studies have shown that PON-1 has a protective effect against oxidative stress and plays an antioxidant role [27]. Premila et al have found that the PON-1 activity has shown an increase of 85% in the first 6 hours and 160% after 16 hours by cyclophosphamide induced renal injury. They have also reported that the blood level of PON-1 has turned back to the control values after 24 hours. In the same study they have reported an unchanged PON-1 activity after 6 hours

but a decrease of 35% in 16 hours which indicated that PON-1 may be used as an early biomarker by the evaluation oxidant/antioxidant response. Like we have achieved the same result differently in a clinically structured study [28]. In our study we have not detected a statistically significant difference between the samples taken before and 120 minutes after SWL in TOS, TAS and OSI parameters. This result may have been interpreted that SWL is not deteriorating the oxidant/antioxidant balance which may lead to renal injury. Whereas the other two markers we have evaluated in this study, IL-6 and PON-1 levels revised this interpretation. With the evaluation of former studies, we would expect SWL to increase the oxidant status, to have no effect on antioxidant status and finally to increase the OSI level. However, we observed the difference during post-SWL test period. We observed that in most of other studies that were investigating oxidant/antioxidant response against any kind of stress or trauma that samples were being taken after 6-12 hours or more waiting period. However we started our investigations 2 hours after ESWL with the opportunity of early stage evaluation on renal injury. We obtained oxidant/antioxidant response on IL-6 and PON-1 values before there was any alteration on TOS and TAS parameters. Detection of the acute renal injury following the SWL procedure could be done through early biomarkers which may play a crucial role to protect the renal functions and to reduce systemic complications.

Conclusion

As a conclusion we can say that IL-6 and PON-1 may give reliable information in the early period of renal injury following SWL. Furthermore studies are needed in order to determine the mechanisms, possible damage and the prevention of renal ischemia/reperfusion injury and oxidative and antioxidative stress.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Silay MS, Ellison JS, Taily T, Caione P. Update on Urinary Stones in Children: Current and Future Concepts in Surgical Treatment and Shockwave Lithotripsy. *Eur Urol Focus*. 2017; 9: 2405-4569.
2. Rajiv G, Deepak D, Naval K et al. Does the type of steinstrasse predict the outcome of expectant therapy? *Indian J Urol* 2006; 22: 135.
3. Platonov MA, Gillis AM, Kavanagh KM. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shockwave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. *J Endourol* 2008; 22: 243.



4. Aksoy H, Aksoy Y, Turhan H, Keleş S, Ziypak T, Ozbey I. The effect of shock wave lithotripsy on nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and urine samples. *Cell Biochem Funct* 2007; 25: 533–36.
5. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 431–44.
6. Dundar M, Kocak I, Yenisey C, Serter M, Ozeren B. Urinary and serum cytokine levels in patients undergoing SWL. *BJU* 2001; 27: 495–99.
7. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 22–30.
8. Costa LG, Giordano G, Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: The hunt goes on. *Biochemical Pharmacology* 2011; 81: 337–44.
9. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112–19.
10. Barbosa PV, Makhlof AA, Thorner D, Ugarte R, Monga M. Shockwave lithotripsy is associated with a higher prevalence of hypertension. *Urology*. 2011; 78: 22–25.
11. Fischer C, Wöhrle J, Pastor J, Morgenroth K, Senge T. Extracorporeal shockwave lithotripsy induced ultrastructural changes to the renal parenchyma under aspirin use. Electron microscopic findings in the rat kidney. *Urologia* 2007; 46: 150–55.
12. Lingeman JE, Woods J, Toth PD, Evan AP, McAteer JA. The role of lithotripsy and its side effects. *J Urol* 1989; 141: 793–77.
13. Clark DL, Connors BA, Evan AP, Willis LR, Handa RK, Gao S. Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. *BJU Int* 2009; 103: 1562–68.
14. Li X, He D, Zhang L, Cheng X, Sheng B, Luo Y. A novel antioxidant agent, astragalosides, prevents shock wave-induced renal oxidative injury in rabbits. *Urol Res* 2006; 34: 277–82.
15. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118: 503–8.
16. Tappel AI. Lipid Peroxidation damage to cell components. *J Fed Proc* 1993; 32: 1870–74.
17. Yilmaz E, Hacıislamoglu A, Kisa U, Dogan O, Yuvanc E, Batislam E. Ways in which SWL affects oxidant/antioxidant balance. *Urolithiasis* 2013; 41: 137–41.
18. Goktas C, Coskun A, Bicik Z et al. Evaluating ESWL-induced renal injury based on urinary TNF- α , IL-1 α , and IL-6 levels *Urol Res* 2012; 40: 569–73.
19. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996; 46: 15–32.
20. Dennen P, Altmann C, Kaufman J et al. Urine interleukin-6 is an early biomarker of acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery *Critical Care* 2010; 14: 181.
21. Rieder JM, Nisbet AA, Lesser T et al. IL-6 does not predict current urolithiasis in stone formers. *J Endourol* 2008; 22: 2373–75.
22. Rhee E, Santiago L, Park E, Lad P, Bellman GC. Urinary IL-6 is elevated in patients with urolithiasis. *J Urol* 1998; 160: 2284–88.
23. Clark DL, Connors BA, Evan AP, Handa RK, Gao S. Effect of shock wave number on renal oxidative stress and inflammation. *BJU Int* 2011; 107: 318–22.
24. Greenberg JH, Whitlock R, Zhang WR et al. Interleukin-6 and Interleukin-10 as Acute Kidney Injury Biomarkers after Pediatric Cardiac Surgery *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 1519–27.
25. de Vries DK, Lindeman JH, Tsikas D et al. Early Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Humans Is Dominated by IL-6 Release from the allograft. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1574–84.
26. Topsakal C, Kilic N, Ozveren F et al. Effects of prostaglandin E1, melatonin, and oxytetracycline on lipid peroxidation, antioxidant defense system, paraoxonase (PON1) activities, and homocysteine levels in an animal model of spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28: 1643.
27. Gur M, Aslan M, Yildiz A et al. Paraoxonase and aryl esterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 779–87.
28. Abraham P, Sugumar E. Enhanced PON1 activity in the kidneys of cyclophosphamide treated rats may play a protective role as an antioxidant against cyclophosphamide induced oxidative stress *Arch Toxicol* 2008; 82: 237–38.

To cite this article: Cicek MC, Gormus N, Durgut K, Kayrak M, Toker A, Gormus IS, Cicek OF. Comparison of effect of antegrade with combined antegrade-retrograde cardioplegia on inflammatory response and left ventricular systolic function in coronary bypass surgery: A prospective randomized Study. Turk J Clin Lab 2018; 9(3): 179-184.

■ Original Article

Comparison of effect of antegrade with combined antegrade-retrograde cardioplegia on inflammatory response and left ventricular systolic function in coronary bypass surgery: A prospective randomized Study

Koroner bypass cerrahisinde antegrad kardiyopleji yönteminin antegrad-retrograd kardiyopleji yöntemi ile inflamatuvar cevap ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından kıyaslanması: Prospektif randomize çalışma

Mustafa Cuneyt CICEK^{1*}, Niyazi GORMUS², Kadir DURGUT¹, Mehmet KAYRAK³, Aysun TOKER⁴, Isik Solak GORMUS⁵, Omer Faruk CICEK⁶

¹University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Konya/Turkey

²Necmettin Erbakan University School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Konya/Turkey

³Necmettin Erbakan University School of Medicine, Department of Cardiology, Konya/ Turkey

⁴Necmettin Erbakan University School of Medicine, Department of Biochemistry, Konya/ Turkey

⁵Necmettin Erbakan University School of Medicine, Department of Physiology, Konya/ Turkey

⁶Selcuk University School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Konya/Turkey

ABSTRACT

Aim: Nonhomogeneous distribution of antegrade cardioplegia especially in cases with severe myocardial hypertrophy or proximal stenosis of coronary arteries may be a serious problem. This prospective randomized study was designed to determine whether combined antegrade-retrograde cardioplegia provides improved myocardial protection in the early period and is associated with better laboratory results compared with antegrade technique alone.

Material and Methods: A total of 60 patients who underwent coronary artery bypass grafting surgery, 45 (75%) males and 15 (25%) females, were included in the study as 2 groups: In Group 1, 30 patients were given the combined cardioplegia solution antegrade via the aortic root and retrograde via the coronary sinus, in Group 2, 30 patients were given only antegrade cardioplegia solution via the aortic root. The CK-MB, Tpl, TNF- α , IL-1, IMA, ICAM-1, and BNP parameters were studied in the blood samples which were taken preoperatively, intraoperatively and postoperative sixth day. The patients were evaluated preoperatively and on the sixth postoperative day using transthoracic echocardiography.

Results: The postoperative mean EF decrease was significantly lower in Group 1 compared to Group 2 (4.13 ± 9.09 vs 8.90 ± 10.76 in Group 1 vs. Group 2, respectively, $p=0.046$). When the change in TNF- α levels were compared between groups 1 and 2, the magnitude of increase in TNF- α was significantly higher in Group 2 ($p=0.047$).

Conclusion: We concluded that co-administration of antegrade and retrograde cardioplegia may provide improved myocardial protection compared to antegrade cardioplegia method alone in the early postoperative period.

Keywords: antegrade; cardioplegia; inflammation; myocardial protection; retrograde

Corresponding Author*: Mustafa Cuneyt Cicek, University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Konya/Turkey

Email: drmcuneyt@hotmail.com

Received 08.06.2018 accepted 12.08.2018

Doi: 10.18663/tjcl.432111

ÖZ

Amaç: Özellikle proksimal darlığı olan koroner arter hastalarında veya ciddi miyokardiyal hipertrofisi olan hastalarda antegrad kardiyoplejinin homojen olmayan dağılımı ciddi bir problemdir. Bu prospektif randomize çalışmada, kombine antegrad-retrograd kardiyoplejinin sadece antegrad tekniğe kıyasla erken dönemde daha iyi miyokardiyal koruma sağlaması ve daha iyi laboratuvar sonuçları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Koroner bypass cerrahisi uygulanan 60 hasta (45 (%75) erkek, 15 (%25) kadın) çalışmaya dahil edilmiştir ve iki grupta incelenmiştir: Grup 1'de 30 hastaya aort kökünden antegrad ve koroner sinustan retrograd yolla kombine kardiyopleji; Grup 2'de ise 30 hastaya aort kökünden antegrad kardiyopleji verildi. Preoperatif, intraoperatif ve postoperative altıncı günde alınan kan örneklerinden CK-MB, Tpl, TNF- α , IL-1, IMA, ICAM-1 ve BNP parametreleri çalışıldı. Hastalar preoperative olarak ve postoperative altıncı günde transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Bulgular: Postoperatif ortalama EF düşüşü Grup 1'de Grup 2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az oldu (4.13 ± 9.09 ve 8.90 ± 10.76 , sırayla Grup 1 ve Grup 2, $p=0.046$). TNF- α seviyelerindeki değişimin büyüklüğü kıyaslandığında Grup 2'deki artışın daha fazla olduğu bulunmuştur ($p=0.047$).

Sonuçlar: Antegrad ve retrograd kardiyoplejinin birlikte uygulanmasının, erken postoperatif dönemde tek başına antegrad kardiyoplejiye göre daha iyi miyokardiyal koruma sağlayabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: antegrad; inflamasyon; kardiyopleji; miyokardiyal koruma; retrograd

Introduction

Since the time when open heart surgery first began, intraoperative myocardial protection has been one of the most serious problems associated with cardiovascular surgery, and its topicality as a subject which has been studied throughout the world has continued to this day. Myocardial damage which has occurred as a result of inadequate or false protection generally manifests itself as myocardial contractile dysfunction which appears minutes or hours after a cardiopulmonary bypass (CPB). Sufficient myocardial protection during open heart surgery may be provided by the rapid infusion of cold potassium cardioplegia together with systemic and topical hypothermia resulting diastolic arrest. Sufficient myocardial protection using cardioplegic solutions might, however, be possible in case where cardioplegia has been distributed homogeneously on every side of the myocardium [1]. Many studies hitherto have been carried out on the composition of these solutions and the manner in which they are given. While in a section of the literature concerned with the method of giving cardioplegic solutions, the better efficacy of antegrade cardioplegia on myocardial protection is defended, a portion of researchers advocate that cardioplegic solutions given using the retrograde method can better protect the myocardium. On the other hand, some other researchers, who see the antegrade and retrograde cardioplegia techniques as methods

which supplement each other, have carried out studies on the combined cardioplegia method, in the assumption that these two methods may be used in combination [2,3,4].

This study was designed to determine whether combined antegrade-retrograde cardioplegia provides improved myocardial protection in the early postoperative period and is associated with better laboratory results compared with antegrade technique alone. In our prospective, randomized study, the parameters of echocardiography, creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB), troponin-I (Tpl), brain natriuretic peptide (BNP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), ischaemia modified albumin (IMA), and intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1) were compared, in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery (CABG) with different cardioplegia application strategies.

Material and Methods

The study protocol was approved by Ethics Committee and written informed consent was obtained from all patients who participated to the study. The study was conducted according to the principles of Helsinki declaration. This prospective study was carried out on 60 patients who underwent elective CABG with CPB between June 2011 and December 2011.

The participants were block randomized into two groups: In Group 1, 30 patients were given the combined cardioplegia solution, antegrade via the aortic root and retrograde via

the coronary sinus. In Group 2, 30 patients were given only antegrade cardioplegia solution via the aortic root. In emergency cases, patients who had an ejection fraction (EF) value of below 35% and those with chronic kidney failure were not included in the study.

Surgical Technique and Protection of the Myocardium

All the patients underwent elective operation through a standard median sternotomy. The left internal mammary artery (LIMA) and saphenous vein graft (SVG) were harvested. The ascending aorta and right atrium were cannulated after administration of heparin. Antegrade and retrograde cardioplegia cannulae were placed in all the patients. The aim of the retrograde cardioplegia cannula placed in patients in Group 2 was to obtain blood samples from the coronary sinus for evaluation. The pump with a non-pulsatile flow was set so that the flow-rate would be between 1.8 and 2.4 L/min/m². Moderate hypothermia (28-32°C) was used. During the CPB, haematocrit was maintained at between 20-25% and mean artery pressure between 50-70 mmHg. Activated clotting time (ACT) was maintained at 480 seconds. After cross clamping the aorta, cold blood cardioplegia (4°C) was applied from 15-20 ml/kg at the beginning. In Group 2, the heart was stopped using cold blood cardioplegia given via the antegrade route. In Group 1, the heart was stopped using cold blood cardioplegia given, at intervals, first via the antegrade route (2/3 of the cardioplegia) then via the retrograde route (1/3 of the cardioplegia). During the cross-clamp time, for redosing, 10-15 ml/kg dose of cold blood cardioplegia was given every 20 minutes via the antegrade, retrograde routes and through the grafts to completed distal anastomosis in Group 1; while for the patients in Group 2 the cardioplegia was given via the aortic root and through the grafts to the completed distal anastomosis. After the distal anastomoses had been completed, a hot-shot (34-36°C) cardioplegia solution was given to both groups before the cross clamps were removed. Rewarming was initiated during the last distal coronary anastomosis. Proximal anastomoses were constructed with side clamps after the cross-clamp release.

The cold blood cardioplegia (4°C) used in our clinic was prepared in a manner where there is a ¼ ratio between the blood and a crystalloid solution of 500 cc of 40 mEq of potassium within 0.9% NaCl, 5 cc of 10% calcium, 10 cc of magnesium, and 10 mEq of sodium bicarbonate. For the hot-shot (warm blood) cardioplegia, 1 ampule (1.5 grams) of MgSO₄ and 2 ampules (1.68 grams totally) of NaHCO₃ were

added to 100 cc of 0.9% NaCl and prepared by mixing it with blood to a ratio of ¼ to a temperature of between 34-36°C.

Biochemical Measurements

Routine biochemical parameters and CK-MB, Tpl, BNP, TNF- α , IL-1, IMA, and ICAM-1 were studied in the blood samples taken from the patients just before the induction of anesthesia. The CK-MB, Tpl, TNF- α , IL-1, IMA, and ICAM-1 parameters were studied in the coronary sinus blood samples that were taken before aorta cross-clamping and at the beginning of reperfusion. The BNP and IMA were looked in the blood samples at the sixth postoperative day.

The CK-MB, BNP, and Tpl analyses were performed with chemiluminescent methods using original Beckman Coulter brand commercial kits in a Beckman Coulter Unicel Dxl-800 brand immune analyzer. The IL-1, TNF α , and ICAM-1 were measured using an eBioscience brand kit worked using ELISA method. The IMA level was analyzed manually using the method specified by Bar-Or et al [5].

Echocardiographic Evaluation

The patients were evaluated preoperatively and on the 6th postoperative day using transthoracic echocardiography. The evaluation was carried out by the same cardiologist blinded to the study. Standard cardiac diameters and routine values were determined.

Statistical Analysis

The SPSS for Windows v20.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used in the analysis of the statistical data. The Student-t test (those conforming to normal distribution) and the Mann-Whitney U Test (those not conforming to normal distribution) were used in the comparison between the two groups of numeric variables acquired by taking measurements from the patients on one occasion. All statistical hypothesis controls were applied at a significance level of $\alpha=0.05$. Results which came out as $p<0.05$ were interpreted as being significant.

Results

A total of 60 patients who underwent coronary artery bypass grafting surgery, 45 (75%) males and 15 (25%) females, were included in the study.

The preoperative characteristics of the patients included in the study are presented in Table 1. There was no significant difference between 2 groups in terms of age, gender, comorbid conditions, additional procedures, coronary artery lesions, blood lipid parameters, and inflammatory status ($p>0.05$).



Table 1: Preoperative demographic, laboratory, and echocardiographic characteristics of the patients

	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)	p value
Age (years)	62.27 ± 9.15	60.57 ± 8.26	0.45
Male/female	24/6	21/9	0.37
Body surface area (m ²)	1.85 ± 0.11	1.86 ± 0.19	0.89
Diabetes mellitus	14 (46.17%)	11 (36.17%)	0.43
Hypertension	20 (66.7%)	22 (73.3%)	0.57
Hyperlipidemia	15 (50%)	19 (63.3%)	0.30
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (23.3%)	2 (6.7%)	0.15
Peripheral arterial disease	3 (10%)	1 (3.3%)	0.30
Left main stem stenosis	0	3 (10%)	0.07
Two vessel disease	11 (36.7%)	5 (16.7%)	0.07
Three vessel disease	19 (63.3%)	22 (73.3%)	0.07
Additional procedure	4 (13.3%)	0	0.11
Preoperative myocardial infarction	6 (20%)	9 (30%)	0.37
Creatinine (mg/dL)	0.96 ± 0.25	0.85 ± 0.21	0.06
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	33.30 ± 8.63	32.57 ± 9.84	0.76
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	102.97 ± 32.30	97.97 ± 44.79	0.62
CKMB	1.54 ± 0.72	2.10 ± 1.72	0.11
Tpl	0.09 ± 0.18	0.29 ± 0.66	0.13
BNP	240.57 ± 363.73	148.60 ± 140.58	0.20
TNF-α	18.99 ± 5.55	17.45 ± 0.59	0.14
IL1	19.51 ± 3.09	19.40 ± 3.84	0.89
IMA	1.38 ± 0.09	1.42 ± 0.1	0.11
ICAM-1	361.43 ± 107.28	343.53 ± 106.69	0.52

There was no statistically significant difference between the groups with respect to number of distal anastomosis per patient, aortic cross-clamping time, cardiopulmonary bypass time, volume of cardioplegia, spontaneous cardiac activity, need of inotropic agents, ventilation time, bleeding amount, postoperative arrhythmia, intensive care unit duration, and length of stay in hospital (Table 2).

Table 2: Comparison of surgical and postoperative variables between the 2 groups

	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)	p value
Number of distal anastomosis per patient	3.40 ± 0.86	3.50 ± 0.97	0.67
Aortic cross-clamping time (minutes)	66.83 ± 27.55	59.23 ± 18.29	0.21
Cardiopulmonary bypass time (minutes)	117.80 ± 31.30	113.73 ± 38.08	0.65
Volume of cardioplegia (ml)	2678.33 ± 783.31	2671.67 ± 592.29	0.97
Spontaneous cardiac activity	19 (63.3%)	15 (50%)	0.30
Need of inotropic agents	27 (90%)	27 (90%)	1.00
Ventilation time (hours)	18.97 ± 23.52	13.83 ± 5.45	0.25
Bleeding amount (mL)	1561.67 ± 1343.35	1673.33 ± 1208.14	0.09
Intensive care unit duration (days)	3.87 ± 3.19	2.93 ± 1.02	0.13
Length of stay in hospital (days)	8.90 ± 4.71	8.30 ± 2.38	0.54
Postoperative arrhythmia	6 (20%)	6 (20%)	1.00

When both groups were compared, the magnitude of the changes (difference between pre and post CPB) in the CK-MB, Tpl, IL-1, IMA, and ICAM-1 values were not statistically significant (p=0.112, p=0.394, p=0.391, p=0.13, and p=0.182, respectively). The magnitude of increase in TNFα was significantly higher in Group 2 (p=0.047) (Table 3).

Table 3: Comparison of the magnitude of the changes after CPB between 2 groups

	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)	p value
CKMB	11.20 ± 8.93	14.77 ± 8.20	0.112
Tpl	0.75 ± 0.86	0.58 ± 0.61	0.394
TNF α	9.77 ± 10.12	16.38 ± 14.72	0.047
IL-1	-0.53 ± 5.61	-1.67 ± 4.51	0.391
IMA	-0.03 ± 0.14	-0.10 ± 0.20	0.130
ICAM-1	-38.47 ± 15.09	-65.17 ± 68.61	0.182

The values from echocardiography revealed that mean EF decreased after operation in both groups. However, the magnitude of decrease in EF was significantly higher in Group 2 compared to Group 1 ($p=0.046$). The mean BNP values increased after operation in both groups. The magnitude of increase in BNP was significantly higher in Group 2 ($p=0.032$) (Table 4).

Table 4: Comparison of the magnitude of the changes after operation between 2 groups

	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)	p value
BNP	251.6 ± 257.8	295.9 ± 282.9	0.032
EF	-4.13 ± 9.09	-8.9 ± 10.76	0.046

Discussion

Most favorable myocardial protection requires homogeneous delivery of cardioplegic solution throughout the heart. Despite developments in surgical techniques and progress in myocardial protection methods, there is no consensus on applying an ideal method for the protection of myocardium during open heart surgery. Reperfusion damage generally manifests itself as myocardial systolic and diastolic dysfunction which appears minutes or hours after CPB.

A number of authors who argue for the supremacy of antegrade cardioplegia have reported that the infusion of cardioplegic solution through the aortic root is a simple delivery method used by cardiac surgeons. Antegrade cardioplegia provides diastolic arrest more quickly than retrograde cardioplegia. However, when there is a critical stenosis in proximal parts of coronary arteries especially in proximal left anterior descending lesion accompanied by poor collaterals, this method can cause nonhomogeneous distribution of cardioplegic solution to the myocardium. On the other hand, the inability for cardioplegia given via the aortic root in patients who have coronary lesions accompanied by aortic insufficiency is an important restrictive factor in the usage of the antegrade cardioplegia method [6]. Clinical trials regarding the risk of athero-embolisms and air embolisms by using different cardioplegia methods demonstrate that antegrade cardioplegia can cause more embolic complications compared to retrograde one [7]. When

there is a severe left ventricular hypertrophy (for any reason), the cardiac tissue will not be protected adequately due to disproportional increment of myocardial thickness relative to the myocardial vascular network. Consequently, this situation increases the possibility of myocardial ischemia resulting cardiac injury during aortic cross-clamping [8]. On the other hand, because of reasons such as slow flow rate, heterogeneous distribution, and poor protection of the right ventricle wall, the use of the retrograde cardioplegia method on its own is also restricted. For this reason, the use of the antegrade and retrograde cardioplegia methods together can increase its efficacy [6,9]. The aim in using antegrade and retrograde cardioplegia in combination is to supplement each other. It has been reported that, by the combined antegrade-retrograde cardioplegia method, myocardial functions are better preserved, that the production of myocardial lactate is lower, the ATP is better preserved, arrhythmias and hospitalization duration in the postoperative period are lower [10,11].

This prospective study examines the impact of different cardioplegic solution delivery systems to left ventricular systolic functions and the levels of some biochemical markers which increased in response to ischemic and inflammatory conditions in randomized patients undergoing first time one or more vessel CABG.

The TNF- α is released in the early stages of acute inflammation. This biochemical marker was also examined in the samples taken from the coronary sinus before and after the cardioplegia, while the TNF- α level increased much more significantly in antegrade cardioplegia group demonstrating that inflammation associated with ischemia and reperfusion damage appeared less in the hearts in which combined cardioplegia were applied.

Cardiac markers can be detected to be higher than normal levels if a complication occurs following open heart surgery [12,13]. CK-MB and troponin I as surrogate cardiac markers of myocardial ischemia were increased in both groups compared to basal levels after the cardioplegia despite there was no perioperative MI observed in our patients. However, when the magnitude of the changes were compared there was no statistically significant difference between the groups ($p=0.112$ and $p=0.394$, respectively). Albeit troponin I and CK-MB are sensitive cardiac biomarkers demonstrating myocardial injury; some other factors such as myocardial manipulation, dissection of the myocardium to detect the coronary arteries, placement of purse-string sutures may also increase the markers, so the difference between the groups was non-significant.



Chello et al. [14] reported in preoperative patients that there was an inverse relationship between the levels of BNP values and left ventricular systolic and diastolic functions. In some studies, it has been also reported that pre-operative high BNP values may be an indicator of high risk for patients who are undergoing CABG [15-19]. There was a statistically significant rise in BNP levels in both groups. If we compare the BNP changes in two groups, the increase in BNP levels was higher in Group 2. This situation was also supported by statistically significant difference between the groups in regarding the changes of EF values. Lesser decrease in EF values in combined cardioplegia group was a substantial factor demonstrating that the superiority of combined cardioplegia compared to antegrade cardioplegia alone from the point of view of myocardial protection.

As a conclusion, according to results of our clinical trial, we demonstrate that co-administration of retrograde and antegrade cardioplegia is more advantageous compared to antegrade one in terms of myocardial protection.

Declaration of conflict of interest

There is no conflict of interest.

Funding

This study was supported by the Selçuk University, Scientific Research Projects Fund (Project No: BAP-11102037).

References

1. Bolling SE, Flaherty JT, Bulkley BH, Gott VL, Gardner TJ. Improved myocardial preservation during global ischemia by continuous retrograde coronary sinus perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 659-66.
2. Casthely PA, Shah C, Mekhjian H et al. Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: a correlative study with three different myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 254-60.
3. Fabian JR, Deloche A, Swanson J, Carpentier A. Retrograde cardioplegia through the right atrium. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 101-2.
4. Bhyana J, Kalmbach T, Booth FV, Mentzer M, Schimert G. Combined antegrade/retrograde cardioplegia for myocardial protection: a clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 956-60.
5. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-15.
6. Fiore AC, Naunheime KS, Kaiser GC et al. Coronary sinus versus aortic root perfusion with blood cardioplegia in elective myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 684-88.
7. Kulshrestha P, Rousou JA, Emgelman RM et al. Does warm blood retrograde cardioplegia preserve right ventricular function? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1572-75.
8. Flack JE 3rd, Cook JR, May SJ et al. Does cardioplegia type affect outcome and survival in patients with advanced left ventricular dysfunction? Results from the CABG Patch Trial. *Circulation* 2000; 102: 84-89.
9. Rao V, Cohen G, Weisel RD et al. Optimal flow rates for integrated cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 226-35.
10. Arom KV, Emery RW, Petersen RJ, Bero JW. Evaluation of 7,000+ patients with two different routes of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1619-24.
11. Aldea GS, Hou D, Fonger JD, Shemin RJ. Inhomogeneous and complementary antegrade and retrograde delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 499-504.
12. Jacquet L, Noirhomme P, El Khoury G et al. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 378-84.
13. Kutsal A, Saydam GS, Yucel D, Balk M. Changes in serum levels of CKMB, LDH, LDH1, SGOT and myoglobin due to cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32: 516-21.
14. Chello M, Mastroberto P, Perticone F et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 140-46.
15. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
16. Saribulbul O, Alat I, Coskun S et al. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 298-304.
17. Song MH, Kobayashi Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12: 41-46.
18. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S et al. Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1995; 129: 139-45.
19. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.

■ Orijinal Makale

Hastanenin tekrar tercih edilebilirliğinin lojistik regresyon ile incelenmesi

Analyzing the re-preference of the hospital by logistic regression

Serap YORUBULUT*, Funda ERDUGAN

Kırıkkale University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Statistic, Kırıkkale/Türkiye

ÖZ

Amaç: Hastanenin tekrar tercih edilmesi kurum açısından memnuniyetin bir göstergesidir. Bu çalışmada hastanenin tekrar tercih edilmesi üzerinde etkili olduğu düşünülen cinsiyet, yaş, eğitim durumu gibi demografik değişkenler ile birlikte memnuniyet faktörleri olarak belirlenmiş olan hekim, fiziki olanak ve çalışan personelin etkisinin lojistik regresyon analizi ile açıklanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmanın örneklemine Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine başvuran 1349 hasta dahil edilmiştir. Hastalar tabakalı rasgele örnekleme yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Hastanenin tekrar tercih edilmesinde demografik değişkenlerden cinsiyet, yaş ve eğitim durumu değişkenlerinin istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$) olduğu bulunmuştur. Memnuniyet faktörlerinden ise fiziki olanak ve hekim faktörünün istatistiksel olarak önemli olduğu, çalışan personelin tekrar tercihte önemli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonucunda, hastanenin tekrar tercih edilmesinde hastanın cinsiyet, yaş ve eğitim durumu ile birlikte hekimlerden ve hastane fiziki olanaklarından duydukları memnuniyet düzeyinin önemli olduğu belirlenmiştir. Sağlık kurumları tekrar tercihte önemli olan bu değişkenleri göz önüne alarak yeni stratejiler geliştirme çabası içinde olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hastanenin tekrar tercih edilmesi, Hasta memnuniyeti, Sağlık hizmetleri

ABSTRACT

Aim: It is a sign of pleasure for the institution to choose the hospital again. In this study, demographic variables such as gender, age, educational status and satisfaction factors as physician, physical facility and employee's factors which are thought to be effective on the re-preference of the hospital are aimed to be explained by the logistic regression analysis

Material and Methods: The sample of the study included 1349 patients who applied to the outpatient clinics of Kırıkkale University Medical Faculty Hospital. Patients were determined by stratified random sampling method.

Results: The demographic variables were found to be statistically significant ($p < 0.05$) for gender, age and educational status for re-preference of the hospital. Physician and physical facility factors were found to be statistically significant but employee's factor was not important in re-preference.

Conclusion: As a result of this study, the re-preference of the hospital was determined with respect to the gender, age and educational status of the patient, as well as the level of satisfaction of the patient for physician and the hospital physical facilities. Health institutions should be in an effort to develop new strategies, taking into consideration the variables that are important to re-preference.

Keywords: Re-preference of the hospital, Patient satisfaction, Health care

Giriş

İnsanlık tarihi ile eş anlı olarak başlayan sağlık hizmetleri toplum açısından son derece önemlidir. Hızla değişen günümüz koşullarında sağlık hizmetlerini sunan kuruluş olarak hastaneler teşhis, tedavi ve bakım hizmetlerini başarı ile gerçekleştirmenin yanı sıra hasta memnuniyet düzeylerini yüksek tutmayı da amaçları arasına almıştır.

Hasta memnuniyeti, genel olarak "hastaların istek ve beklentilerinin karşılanması veya bu istek ve beklentilerin üstünde hizmet verilmesi" olarak tanımlanabilir [1]. Hasta memnun kaldığında bir daha gereksinim duyması halinde, duyduğu memnuniyet hastanın o hastaneyi tekrar tercih etmesinde etkili olmaktadır [2]. Memnun edilmiş hastaların hastaneye karşı güveni artmakta ve dolayısıyla o hastaneye olan bağlılığı da artmaktadır. Bu bağlamda memnuniyetin, hastane tercihini etkileme noktasında başlıca bir rol oynadığı söylenebilir [3]. Hasta tarafından tekrar tercih edilmek, hastanenin imaj ve itibarını güçlendirir. Her alandaki kurum ve kuruluşlar, rekabet koşullarında daha fazla tercih edilebilir olma ve dolayısıyla gelirlerini artırma amacı ile imaj çalışmalarına büyük zaman, emek ve kaynak ayırmaktadırlar. Güçlü ve olumlu bir imaj, kurumun hedef kitlelerince doğru algılanmasını sağlayabilen etkili bir yöntemdir [4].

Hasta bağlılığı kavramı, genel işletmecilik açısından ele alınan "müşteri bağlılığının" hastane hizmetlerine uyarlanmış halidir [5]. Tıpkı müşteri bağlılığı kavramında olduğu gibi, müşteri güveni,

müşteri sadakati ve müşteri özdeşleşmesi kavramları hasta güveni, hasta sadakati ve hasta özdeşleşmesi olarak uyarlanmıştır [6].

Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda hasta memnuniyetinin hastaların hastaneyi tekrar tercih etme ve başkalarına tavsiye etme kararları üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Hasta ile hekim arasındaki bilgi asimetrisinden dolayı, hastalar kendilerine sunulan tıbbi hizmetleri tam olarak değerlendirememektedirler [7].

[5] çalışmasında hasta memnuniyetinin hasta bağlılığı üzerinde önemli derecede etkili olduğu hem korelasyon analizi hem de çoklu regresyon analizi ile incelemiş, hasta bağlılığının en fazla ilgi ve nezaket boyutundan etkilendiği sonucuna ulaşmıştır. Bunu idari hizmetlerden memnuniyet ve son olarak da tıbbi hizmetlerden memnuniyet boyutları takip etmektedir [5, 8-10].

Gereç ve Yöntemler

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde çeşitli polikliniklerden sağlık hizmeti alan hastalar bu çalışmanın araştırma kitlesini oluşturmaktadır. Örneklem sayısının belirlenmesinde olasılıksal örnekleme yöntemlerinden tabakalı rasgele örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Kırıkkale il nüfusu ve hastaneye başvuran hasta sayısı dikkate alınarak %95 güven düzeyinde ve 0,01 hoşgörü miktarına göre 1349 hasta araştırma örneklemini oluşturmuştur. Hastalara yüz yüze anket yapılarak veri toplama süreci tamamlanmıştır. Gönüllülük esasına dayalı olarak 18 yaş üstü hastalar rasgele seçilmiştir. Elde edilen veriler oluşturulan veri tabanına aktarılmış, yanlış

veya eksik veri girişi olup olmadığı kontrol edildikten sonra, istatistiksel değerlendirme aşamasında ise Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 20.0; SPSS, Chicago, ABD) paket programı kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz

Lojistik regresyon analizi, son dönemlerde özellikle sosyal bilimler alanında kullanımı yaygınlaşan bir yöntemdir. Neden sonuç ilişkilerinin ortaya konulması amacıyla yapılan çoğu sosyo-ekonomik araştırmada, incelenen değişkenlerden bazıları olumlu-olumsuz, başarılı-başarısız, evet-hayır, memnun-memnun değil şeklinde iki düzeyli verilerden oluşmaktadır. Bu türde bağımlı değişkenin iki düzeyli ya da çok düzeyli kategorik verilerden oluşması durumunda; bağımlı değişken ile bağımsız değişken(ler) arasındaki neden-sonuç ilişkisinin incelenmesinde, Lojistik Regresyon Analizi önemli bir yere sahiptir [11].

Bu çalışmada, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinden sağlık hizmeti alan hastaların, tekrar aynı hastaneyi tercih etme durumunun çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile açıklanması hedeflenmiştir. Analizde hastaların hastaneyi tekrar tercih etmeyi isteyip istememesi açıklanan değişken olarak ele alınmıştır. Bu değişken nominal ölçekli iki kategorili bir değişkendir. Cinsiyet, yaş, eğitim durumu gibi demografik değişkenler ile beraber hastanenin fiziki olanaklarından, hekimlerinden ve diğer hastane personelinden duyulan memnuniyet faktörleri ise açıklayıcı değişkenler olarak ele alınmıştır. Bu açıklayıcı değişkenlerden ise cinsiyet, fiziki olanak, hekim ve diğer personelden duyulan memnuniyet faktörleri kategorik değişkenler olup, yaş ve eğitim durumu ise ordinal ölçekli değişkenlerdir. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilecektir.

Doğrusal regresyon modeli açıklayıcı değişkenin bilinen bir değerine karşılık açıklanan değişkenin ortalama değeri olarak

$$E(Y/X) = \beta_0 + \beta_1 X$$

şeklinde ifade edilebilen koşullu beklenen değerdir. Açıklanan değişkenin aldığı değerlerin 0 ve 1 şeklinde binary olduğu durumda, doğrusal regresyon modeli için gerekli varsayımlara ihtiyaç duyulmadığında lojistik regresyon modeli kullanılır. Lojistik regresyon fonksiyonu

$$\pi(\underline{x}) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \underline{x})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \underline{x})}$$

şeklinde dir. Lojistik regresyon analizinin temelinde $\pi(\underline{x})/(1-\pi(\underline{x}))$ şeklinde ifade edilen "odds oranı" kavramı yer alır. Bu oran bir olayın meydana gelme sayısının gelmeme sayısına oranıdır.

$$g(\underline{x}) = \ln\left(\frac{\pi(\underline{x})}{1-\pi(\underline{x})}\right) = \beta_0 + \beta_1 \underline{x}$$

(1) eşitliği ile verilen odds oranı doğal logaritması alınarak doğrusal modele dönüşür.

Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların %62 si kadın, %70,4 ü evli, %44 ü 40 yaş üstü, %32,6 sı ise lise mezunu durumundadır. Ayrıca ikametgah yerine bakıldığında hastaların %67,5 i Kırıkkale il merkezinden gelmektedir. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların kişisel özelliklerine ilişkin bulgular			
Özellik	Düzye	Frekans (f)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	836	62,0
	Erkek	513	38,0
Medeni Durum	Evli	950	70,4
	Bekar	372	27,6
	Ayrılmış	27	2,0
Yaş	25 yaş altı	312	23,1
	25-40	444	32,9
	40 yaş üstü	593	44
Eğitim Durumu	Okur-yazar ve okur-yazar olmayan	139	10,3
	İlköğretim	403	29,9
	Lise	440	32,6
	Üniversite ve üstü	367	27,2
İkamet yeri	İl merkezi	910	67,5
	İlçe	278	20,6
	Köy/Kasaba	94	7,0
	Diğer iller	67	5,0

Anket çalışması sonucu elde edilen verilerden hastaların hastaneyi tekrar tercih etme durumunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla model kurulmuştur. Bu çalışmada cinsiyet, yaş, eğitim durumu, hastanenin fiziki olanak, personel ve hekimlerinden duyulan memnuniyet şeklinde olan açıklayıcı değişkenler yardımıyla tekrar tercih etme durumu açıklanmıştır.

Açıklayıcı değişkenler, cinsiyet değişkeni 1: "kadın", 2: "erkek" şeklinde nominal değişken olarak; yaş değişkeni 1: "25 yaş altı", 2: "25-40 arası", 3: "40 yaş üstü" şeklinde ordinal değişken olarak; hastaların eğitim durumları 1: "okur-yazar ve okur-yazar olmayan", 2: "ilköğretim", 3: "lise", 4: "üniversite ve üstü" şeklinde ordinal değişken olarak kodlanmıştır. [12] çalışmasında hasta

memnuniyet düzeylerinin belirlenebilmesi için 1: Çok Kötü, 2: Kötü, 3: Orta, 4: İyi ve 5: Mükemmel şeklinde derecelendirilmiş 5'li Likert ölçeği ile "fiziki olanak", "diğer personel" ve "hekim" faktörleri elde edilmiştir. Memnuniyet düzeyini belirlemede etkili olduğu düşünölen bu faktörler iki kategorili değişkene dönüştürölmüştür. Açıklanan değişken ise 0: "tekrar tercih etmeme", 1: "tekrar tercih etme" olarak sınıflandırılmıştır.

Lojistik regresyon analizinde parametrelerin anlamlılığının sınanmasında Wald ve Omnibus testleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaç doğrultusunda parametrelerin önemi sırasıyla Wald istatistiği ve Omnibus testi ile incelenmiştir.

Lojistik regresyon modelinde yer alabilecek değişkenler için katsayıların ayrı ayrı önemliliği Wald test istatistiği kullanılarak

$$H_0: \beta_i = 0$$

$$H_a: \beta_i \neq 0$$

hipotezleri ile sınanmıştır.

Tekrar tercih etme durumu ile ilişkili olduğu düşünölen risk faktörleri, çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle belirlenmiştir. Tablo 2 ile verilen değişkenlere ait modeldeki katsayıların tahmin ($\hat{\beta}$), tahminlerin standart hatası (S.E.), Wald istatistikleri, serbestlik dereceleri (s.d.), katsayıların anlamlılığı (p), tahminlerin odds oranı ($\text{Exp}(\hat{\beta})$) odds oranı için %95 güven aralığı değerleri verilmiştir.

Tablo 2. Tekrar tercih etme durumu ile ilişkili olduğu düşünölen risk faktörleri

	\hat{b}	S.E.	Wald	s.d.	p	Exp \hat{b}	%95 güven aralığı	
							Alt	Üst
Cinsiyet(1)	,482	,143	11,374	1	,001	1,620	1,224	2,144
Yaş			7,595	2	,022			
Yaş (1)	,157	,181	,755	1	,385	1,170	,821	1,668
Yaş (2)	,543	,206	6,967	1	,008	1,721	1,150	2,576
Eğitim			10,437	3	,015			
Eğitim(1)	,732	,243	9,095	1	,003	2,079	1,292	3,345
Eğitim (2)	,639	,246	6,771	1	,009	1,895	1,171	3,067
Eğitim (3)	,451	,260	3,013	1	,083	1,570	,943	2,611
Personel (1)	,124	,184	,456	1	,500	1,132	,790	1,623
Hekim (1)	,516	,181	8,098	1	,004	1,675	1,174	2,390
Fiziki olanak (1)	,373	,172	4,706	1	,030	1,452	1,037	2,033
Sabit	-,511	,317	2,596	1	,107	,600		

Bu tablo incelendiğinde cinsiyet değişkeni hastanenin tekrar tercihinde önemli ($p=0,001$) olup, kadınların erkeklere göre 1,62

kat daha fazla hastaneyi tekrar tercih edebileceği görölmüştür. Yaş değişkeni tekrar tercih etmede önemli ($p=0,022$) olup, 25 yaş altı referans kategorisi olarak alındığında 40 yaş üstü hastaların 1,72 kat hastaneyi daha fazla tercih ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Eğitim durumunun modelde önemliliği ($p=0,015$) belirlenip, okur-yazar ve okur- yazar olmayan hastalar referans kategorisi olarak alındığında ilköğretim mezunlarının 2,08 kat, lise mezunlarının 1,89 kat ve üniversite ve üstü mezunlarının 1,57 kat daha fazla tekrar hastaneyi tercih ettiği saptanmıştır. Hasta memnuniyeti üzerinde etkili olan faktörlerden "personel" oluşturulan lojistik regresyon modelinde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Hastanenin "fiziki olanak" faktörü tekrar tercih edilebilirlikte önemli olup, fiziki olanaklardan memnun olan hastalar 1,45 kat memnun olmayanlara göre daha fazla tercih etmiştir. Hasta memnuniyeti üzerinde etkili olan "hekim" faktörü ise modelde önemli bulunup, hekimlerden memnun olan hastalar memnun olmayanlara göre 1,68 kat daha fazla tekrar geleceğini belirtmişlerdir. Ayrıca sabit terim modelde önemsiz bulunmuştur.

Modelin anlamlılığı için yapılan Omnibus testi ile sınanacak olan hipotez;

$$H_0: \text{Model anlamsızdır } (\beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_k = 0)$$

$$H_a: \text{Model anlamlıdır (En az bir } \beta_i \neq 0)$$

olup model anlamlı ($\chi^2 = 68,040, p=0,00$) olarak bulunmuştur.

Modelin uyum iyiliğini değerlendirmek için parametrelerin anlamlılığının sınanmasında kullanılan Wald ve Omnibus testlerine alternatif bir yöntem ise Hosmer ve Lemeshow testidir.

Modelin uyum iyiliğinin ölçüsü olarak Hosmer Lemeshow testi için

H_0 : Model uygundur

H_a : Model uygun değildir

şeklinde oluşturulan hipotezlerin sınanması sonucunda ($\chi^2 = 6,368, p=0,606$) modelin uygunluğu belirlenmiştir.

Tartışma

Sağlık sektöründe günümüz koşullarında rekabetin yoğun yaşanması, hastaların gidecekleri hastaneyi tercih etme nedenlerini daha önemli hale getirmektedir. Hastaların bir hastaneyi tercih etme sebepleri arasında hasta memnuniyet düzeyinin önemli bir yere sahip olduğu kaçınılmaz bir gerçektir. Hastaneler de diğer kurumlar gibi kendilerini değişen şart ve taleplere göre ayak uydurmak zorundadır. Hastalar tarafından tekrar tercih edilebilme hastane açısından hedeflenen bir

durumdur. Tekrar tercih edilebilmek ise birçok faktöre bağlıdır. [3] hastane tercihinde etkili olan faktörleri bulmuş ve önem derecesine göre sıralamıştır. En çok etkili olan ilk üç faktörü sırasıyla güven, uzman doktor tercihi ve memnuniyet olarak belirlemiştir. Tercih etmemede ise etkili olan üç özellik sırası ile doktor ilgisizliği, yetersiz muayene ve hoşgörü olmaması şeklindedir.

[13] yaş ve medeni duruma göre özel hastanelerin yaptığı tanıtımın, hastanenin prestijine, tanınırlığına ve tercih edilirliğinde önemli etkisinin olduğunu belirlemiştir.

[14] yaptıkları çalışmada hizmet kalite boyutları ile hastaneyi tekrar tercih etme niyeti arasındaki ilişkiyi korelasyon analizi ile incelemiştir. Bu analiz sonucunda ise fiziksel varlıklar, güvenilirlik, cevap verebilirlik, güven, özdeşleştirme şeklinde isimlendirilen hizmet boyutları ve genel hizmet kalitesi ile hastaneyi tekrar tercih etme niyeti arasında anlamlı ilişkiler bulunmuş olup, algılanan hizmet kalitesi arttıkça hastaların hastaneyi tekrar tercih etme niyetinin de artmakta olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Hasta memnuniyetini etkileyen faktörlerin incelenmesi üzerine pekçok çalışma mevcuttur. Ancak hastanenin tekrar tercih edilmesinde etkili olan faktörlerin belirlenmesine ilişkin çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada hastaların tekrar aynı hastaneyi tercih etmelerinde etkili olduğu düşünülen değişkenler lojistik regresyon analizi ile irdelenmiştir. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda cinsiyet, yaş, eğitim durumu gibi demografik değişkenler ile beraber fiziki olanaklardan ve hekimlerden duyulan memnuniyetin istatistiksel açıdan önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran hastalar incelendiğinde; cinsiyet önemli olup, kadınların daha çok hastaneyi tekrar tercih ettikleri görülmüştür. Yaş değişkenine göre ise yaş ilerledikçe aynı hastaneyi tercih etme durumunun arttığı, eğitim seviyesi arttığında ise tekrar tercih edilme isteğinin ters orantılı olduğu görülmüştür.

Erdugan, Yörübulut vd. (2017) çalışmasında aynı örneklem grubu için hasta memnuniyetini etkileyen faktörler "Personel", "Fiziki olanak" ve "Hekim" olarak adlandırılıp "iyi" düzeyde bulunmuştur. Bu faktörlerin ise hastanenin tekrar tercih edilebilirliğinde "Fiziki Olanak" ve "Hekim" faktörünün önemli olduğu ancak "Personel" faktörünün önemsiz olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak hekimin mesleki yeterliliğinin yanı sıra hastasıyla kurduğu iletişim, hoşgörü, ilgi, alaka, verdiği motivasyon tekrar tercih edilmede önemlidir.

Bir hastane için kullanılan binaların yeni, geniş ve modern imkanlarla donatılması, temizliği, birimler arası ulaşımın

kolaylığı, kullanılan teknik araç-gereç ve ekipmanların yeterliliği gibi fiziki olanaklardan duyulan memnuniyet derecesi hastanenin tekrar tercih edilmesinde etkilidir.

Hastaları tarafından tekrar tercih edilen bir hastane olmak, hastanenin kaliteli, prestijli ve güvenilir olmasının göstergesidir. Sonuç olarak tekrar tercihte hastaların bazı demografik özelliklerinin önemli olmasının yanı sıra hekim memnuniyeti ve fiziki olanak memnuniyetinin de lojistik regresyon analizi ile istatistiksel olarak da önemliliği görülmüştür. Hastaneler bu sonuçları göz önüne alarak sürekli olarak imkan, donanım, teknik yapı gibi olanaklarını güncel tutmalı ve hekim başta olmak üzere tüm çalışanlarının bilgi, beceri ve tecrübesine ek olarak hastaya vereceği ilgi, alaka ve güçlü bir iletişimi sağlamaya önem vermelidir.

Teşekkür

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından (Proje No: 2015/40) desteklenmiştir. BAP koordinasyon birimine, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi başhemşire yardımcısı Elçin Şahin'e araştırma verilerinin toplanması aşamasında gösterdiği destekten ötürü, ayrıca bilgisayar ortamına anket verilerinin girişi konusunda destek veren Kırıkkale Üniversitesi İstatistik Bölümü öğrencilerine teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

1. Soysal A, Öke P, Yağar F, Kılıç B. Hastaların sigortalı olma durumları ve hasta memnuniyeti düzeylerinin incelenmesi: özel hastane örneği. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Kongresi (USAK'17) İstanbul. 20-22 Nisan 2017.
2. Özer A, Çakıl E. Sağlık hizmetlerinde hasta memnuniyetini etkileyen faktörler. Tıp Araştırmaları Dergisi 2007; 5.
3. Tüfekçi N, Asıgbulmuş H. Hasta memnuniyeti ve hastane tercihinde etkili olan faktörler: Isparta ili örneği. Journal of Current Researches on Health Sector 2016; 6: 71-92.
4. Güleç ŞN. Özel hastane tercihinde kurumsal imajın rolü. Sosyal Bilimler Dergisi, The Journal of Social Science. 2017; 4: 275-92.
5. Erdem R, Rahman S, Avcı L, Demirel B, Köseoğlu S, Fırat G, Kesici T, Kırmızıgül Ş, Üzel S, Kubat C. Hasta memnuniyetinin hasta bağlılığı üzerine etkisi. Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2008; 31: 95-110.
6. Derin N, Demirel ET. Hasta görüşlerine göre oluşan kurum ünü ile hasta tutum ve davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi: Turgut Özal Tıp Merkezi örneği. Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi 2011; 21: 208-35.



7. Erdem R, Yıldırım HH. Sağlık hizmetlerinde vekalet ilişkisi ve arzın talep yaratması problemi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2003; 6: 3-26.
8. Dursun Y, Çerçi M. Algılanan sağlık hizmeti kalitesi, algılanan değer, hasta tatmini ve davranışsal niyet ilişkileri üzerine bir araştırma. Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2004; 23: 1-16.
9. Varinli İ, Çakır A. Hizmet kalitesi, değer, hasta Tatmini ve davranışsal niyetler arasındaki ilişki –Kayseri’de poliklinik hastalarına yönelik bir araştırma. Erciyes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2004; 17: 33-52
10. Ibanez VA, Hartmann P, Calvo PZ. Antecedents of costumers loyalty in residentila energy markets: service quality, satisfaction, trust and switching costs”, The Service Industries Journal 2006; 26: 633-50.
11. Girginer N, Cankuş B. Tramvay yolcu memnuniyetinin lojistik regresyon analiziyle ölçülmesi: estram örneği. Yönetim ve Ekonomi: Celal Bayar Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2008; 15: 181-93.
12. Erdugan F, Yörübulut S, Şahin E, Öncel SY. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde hasta ve çalışan memnuniyeti. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2017; 9: 165-77.
13. Belber BG. Yaş ve medeni duruma göre “özel hastanelerin yaptığı tanıtımın” hastanenin prestijine, tanınırlığına ve tercih edilirlğine etkisi: Nevşehir uygulaması. International Journal of Social Sciences and Education Research 2015; 1: 424-38.
14. Korkmaz S, Çuhadar U. Sağlık hizmet kalitesi ve sağlık kurumunu tekrar tercih etme niyeti arasındaki ilişki: eğitim ve araştırma hastanesi örneği. Uluslararası sağlık yönetimi ve stratejileri araştırma dergisi 2017; 3: 72-87.

■ Original Article

Investigation of whole body extract metabolites of *Lucilia sericata* larvae and potential antibacterial effects

Lucilia sericata larvalarının tüm vücut ekstrakt metabolitlerinin araştırılması ve potensiyel antibakteriyel etkileri

Ali Korhan SIG^{1,2}, Ozgur KORU², Engin ARAZ²

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara/Turkey

²University of Health Sciences, Gulhane Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Ankara/Turkey

ABSTRACT

Aim: Complementary medicinal techniques have gained focus by modern medicine, recently. Maggot Debridement Therapy is a widely-used method worldwide. It is especially recommended for chronic wounds, and has serious advantages such as low cost, easily-applicability and rare adverse effects, but its effect mechanisms remains unclear. The aim of this study is to detect components and to investigate potential antibacterial effects of whole body extract metabolites of *Lucilia sericata* larvae.

Material and Methods: Due to potential antibacterial effects, agar well diffusion and flowcytometry methods were used against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* to do evaluation on whole body extracts of previously-cloned maggots in specialized climate room. After this antibacterial effect evaluation, 2-D PAGE analysis was done for protein investigation.

Results: Inhibition zones were observed for *S.aureus* (16mm), *E.coli* (22mm) and *E.faecalis* (14mm), but for *P.aeruginosa*, the extract could not provide any inhibition zone. In flow cytometry, different killing rates were detected in different extract dilutions, and for the lowest (1/64) dilution, killing rates were 51.9%, 75%, 80% and 98.7% for *P.aeruginosa*, *E.faecalis*, *E.coli* and *S.aureus*, respectively. 2-D PAGE showed various proteins with different molecular mass (<10-260kDa) and pI (3-9).

Conclusion: Antibacterial effects of maggot whole body extracts on tested strains are obviously detected. Many protein spots with widely variable molecular mass and isoelectric points were observed. As a result, this antibacterial effects may be caused by these proteins, but it is necessary that these proteins must be further evaluated via mass spectrometry and protein databases.

Keywords: *Lucilia sericata*; Chronic Wound Care; Larval Debridement; Biosurgery; Maggot Debridement Therapy

Corresponding Author*: Ali Korhan SIG, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara/Turkey

E-mail: dr_korhan@hotmail.com

Received 17.02.2018 accepted 19.04.2018

Doi: 10.18663/ tjcl.396308

ÖZ

Amaç: Yakın dönemde, tamamlayıcı tıp uygulamaları modern tıbbın ilgi alanına girmiştir. Maggot Debritleme Tedavisi dünya çapında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, özellikle kronik yaraların tedavisinde tavsiye edilmektedir ve düşük maliyet, kolay uygulanabilirlik ve nadir yan etkiler gibi avantajları bulunmaktadır, ancak yöntemin etki mekanizması henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmanın amacı, *Lucilia sericata* larvalarının tüm vücut ekstraktının metabolitlerini ortaya koymak ve bunların potansiyel antibakteriyel niteliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Antibakteriyel etkinliği araştırmak için, önceden özel iklim odalarında üretilmiş larvalarının tüm vücut ekstraktları, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis* bakterileri için agar difüzyon ve akan hücreölçer ile test edilmiştir. Antibakteriyel incelemeyi takiben, iki boyutlu elektroforez ile protein araştırılması yapılmıştır.

Bulgular: *S.aureus* (16mm), *E.coli* (22mm) ve *E.faecalis* (14mm) için inhibisyon alanı gözlenmiş ancak *P.aeruginosa* için alan oluşmamıştır. Hücre ölçer ile farklı dilüsyonlarda farklı öldürme oranları gözlenmiş ve en düşük dilüsyonda (1/64), *P.aeruginosa*, *E.faecalis*, *E.coli* ve *S.aureus* için sırasıyla %51,9, %75, %80 ve %98,7 oranları alınmıştır. İki boyutlu elektroforezde farklı moleküler ağırlık (<10-260kDa) ve izoelektrik noktada (3-9) proteinler tespit edilmiştir.

Sonuç: Maggot ekstraktlarının test edilen suşlar üzerine antibakteriyel etkisi net olarak gözlenmiştir. Farklı moleküler ağırlık ve izoelektrik noktada proteinler tespit edilmiştir. Antibakteriyel etkinin bu proteinler tarafından sağlanması muhtemel olsa da, proteinlerin kütle spektrometrisi ve protein veri bankaları ile ayrıca araştırılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: *Lucilia sericata*; Kronik Yara Bakımı; Larval Debritleme; Biyocerrahi; Maggot Debritleme Tedavisi

Introduction

Professionals have put a distance between complementary medicinal techniques and current medicine, but recently, scientific researches indicate that these methods may actually have utilities in medical care [1-3]. Among these techniques, maggot debridement therapy (MDT) or larval therapy or biosurgery, by far, is one of the most studied and accepted application, and is routinely performed in many country [4].

The main area for application of MDT is chronic wound care. Chronic wounds has become more frequent and cheap, effective, easily-applicable methods are actually needed, especially when patient comorbidities are also under consideration[5-9]. Venous stasis ulcers, pressure wounds, neuropathic ulcers (diabetic foot ulcer), traumatic and post surgical non-healing wounds were major indications. Many studies were published that focus on effect mechanisms, but it seems there is no "one" action to define, and there is a serious mesh consisting of serial activities working simultaneously. Although the modes of action have not been entirely enlightened yet, but it seems the result of the therapy is affected by maggot itself, patient immunity, wound type, infective microorganisms. *Lucilia sericata* larvae is by far the

most investigated and applied maggots worldwide [4,10,11].

Excretions/secretions (ES) and whole body extracts (WBE) of *Lucilia sericata* larvae have become topics of many investigations. Researchers found various components that may have impact on chronic wounds towards healing. They have different molecular mass, isoelectric points and structure, which indicate that the components may have different and multiple duties on wound debridement, antimicrobial effect, biofilm degradation and wound healing. Some studies stated potential homologies with "known" proteins and enzymes in databases, but unfortunately these studies actually focused on very limited components [12-20].

The aim of this study is to detect components and to investigate potential antibacterial effects of WBE metabolites of maggots. Flow-cytometry is recently used in antimicrobial susceptibility analysis, and this method was not previously used for maggot ES and WBEs. Since previous studies were generally performed on sterilized and/or pure maggots, we have focused on "provoked (encountered to pathogen)" maggots to see potential differences from previous studies to observe changes on components.



Material and Methods

Strains: *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922, *E.faecalis* ATCC 29212 and *S.aureus* subsp. *aureus* ATCC 25923 strains were inoculated onto 5% sheep blood agar and cultured in 5% CO₂ atmosphere and 37 °C for 24 hours. Only fresh a maximum of one-day old colonies were used during the entire study.

***L.sericata* larvae and Climate Room:** The method of Tanyuksel et al [21] were based for special air and light conditioning (>50% moist, >25 °C temperature, 16 hours dark & 8 hours light). Caged adult *L.sericata* flies were fed with sugar, cow liver and water. After spawning eggs for 4-8 hours onto liver surface, the livers were taken into another cage with additional livers and sawdust at the bottom, and the cage was covered air-permeable clothing. When adult flies were observed in the cage, the same feeding process was applied and new eggs were obtained via liver again. This time the eggs were fed with additional fresh liver since instar 2 and 3 larvae were observed. These larvae were further collected and after cleaning with sterile saline, they were ready to use.

“Liver Culture” and Maggot Application: *E.coli* ATCC 25922 and *S.aureus* subsp. *aureus* ATCC 25923 strains were prepared in 0.5 McFarland turbidity, and these solutions were poured onto fresh livers as in two separate groups. Instar 2 and 3 maggots were inoculated onto livers and they were caged with air-permeable clothing. These boxes were incubated at 5% CO₂ atmosphere and 37 °C for 48 hours.

Obtaining Whole Body Extract: The maggots were collected and after cleaning with sterile saline, the *E.coli* and *S.aureus* subsp. *aureus* maggot groups were separately smashed in mortar. The collected body fluid were centrifuged in 13.000 rpm for 10 min, and supernatant fluid were used for further tests immediately without any delay to prevent protein destruction.

Agar Well Diffusion Method: The test was performed according to the same procedures in Kirby-Bauer disc diffusion method regarding Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [22] and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [23] guides and Dogandemir’s study[24]. Following inoculation of strains onto Mueller-Hinton agar (Biomerieux, France), the WBE fluids were dropped into 6-8 mm wells on the agar surface, and additionally, 10 µg meropenem (Oxoid Ltd, UK) and 10 µg colistin (Bioanalyse, Turkey) for Gram- negative bacteria, 30 µg vancomycin (Bioanalyse, Turkey) and 10 µg linezolid (Bioanalyse, Turkey) for Gram-positive bacteria were tested for susceptibility. The

plates were incubated in ambient atmosphere, separately at 30 °C and 37 °C temperature for 24 hours. Then, the inhibition zones were measured and noted.

Flow-cytometry: The test were based on Michelsen et al [25]. Two kinds of staining were performed (thiazole orange – TO for both living and dead cell DNA, propidium iodide – PI for only dead cell DNA) (Sigma Aldrich, MO, USA). Fresh bacterial colonies in tryptic soy broth (TSB) (Oxoid Ltd, UK) were incubated (max 2 hours) until 0.5 McFarland turbidity (5x10⁸ cfu/ml) is provided [26]. According to Nuding et al [27] and manufacturer application notes [28], dilutions, mixtures and incubations were applied. Dilutions of WBEs were decided from 1/2 to 1/64, based on MIC levels in Dogandemir’s study[24]. The analysis were done with BD Accuri C6 flow-cytometry device (BD, Maryland, USA) and rates of living/dead cells were defined according to data from detectors and software applications. Thus, by comparing fluorescence of TO and PI, rates of bacterial cells killed by WBEs were detected.

2D-PAGE: Two dimensional polyacrylamide gel electrophoresis (2D-PAGE) is the major step of protein analysis, which gives important structural data (molecular mass – kDa, isoelectric point – pI), but not functional information. Preparations, solutions and staining were done according to manufacturer’s instructions and previous studies [29-31]. The analysis were done on 12% separating gel with Protean IEF-Cell and Criterion SDS-PAGE electrophoresis cell devices (BioRad, CA, USA) and silver staining were performed to evaluate in optimal sensitivity. The spots were compared according to immobilized pH gradient (IPG) strip (BioRad, CA, USA) (pI values) and size marker.

Results

The results of agar well diffusion and flow-cytometry analysis are summarized in Table 1. Inhibition zones were observed for *S.aureus* subsp. *aureus* (16mm), *E.coli* (22mm) and *E.faecalis* (14mm), but for *P.aeruginosa*, the extract could not provide any inhibition zone. In flow-cytometry, various data were found depending on tested strain and WBE dilution. Unfortunately, it was not possible to observe detectable fluorescence in dilutions 1/2 and 1/4 for all strains. The bacteria-killing rates in dilutions 1/8, 1/16, 1/32 and 1/64 were 66.6%, 52%, 61% and 80% for *S.aureus* subsp. *aureus*; 13.6%, 55.6%, 67%, 75% for *E.faecalis*; 11.9%, 36.4%, 78%, 98.7% for *E.coli*; 15.5%, 24.9%, 30.7% and 51.9% for *P.aeruginosa*, respectively. Despite of decreasing WBE fluid concentration, it is clear that killing rates showed an increasing trend, except dilution 1/8 of *S.aureus* subsp. *aureus*, which is a paradoxical situation for susceptibility testing.

Table 1: The results of agar well diffusion and flow-cytometry analysis

Dilutons	Killing Rate (%)			
	<i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
1:2	NA			
1:4	NA			
1:8	66,6	13,6	11,9	15,5
1:16	52	55,6	36,4	24,9
1:32	61	67	78	30,7
1:64	80	75	98,7	51,9
Inhibition Zone (mm)	16	14	22	None

Table 2 shows detected protein bands and spots in SDS-PAGE and 2D-PAGE. For each pI value, multiple spots with different molecular mass were detected, which indicates separate protein molecules. In total of 14 bands and 88 spots were observed in various pI (3-9) and molecular mass (<10-260kDa).

Table 2: Detected protein bands and spots in SDS-PAGE and 2D-PAGE

SDS-PAGE	2-D PAGE	
Molecular Weight (kDa)	Molecular Weight (kDa)	pI
260	260; 33; 72	3
250	12; <10	3.3
240	70	3.5
85	260; 105; 100; 70; 55; 48; 45; 42; 37; <10	3.7
75	30; 15; 8	4
67	260; 120; 87; 75; 70; 68; 60; 40; 35; 20; 15	4.5
60	65; 60; 23; 20; 15; 10	4.8
48	60; 42; 34; 15; 12	5.2
40	70; 45; 28; 12; 10	5.5
35	68; 38; 27; 15; 12; 7	5.8
30	68; 45; 37; 30; 25; 14; 13; 12	6.2
27	50; 35; 30	6.5
15	50; 47; 45; 30; 15; 12	6.8
12	50; 38; 30	7
	48; 34	7.5
	40; 34	8
	70; 48; 40; 35; 25	8.7
	30; 25; 23; 15; 14; 13; 12	9

Discussion

Although several studies focused on MDT, a very limited data have been obtained until now. These researches are mainly based on ES and WBE of sterile and/or patient-applied maggots [24,32-38]. In this study, maggots are collected from laboratory conditions and differently from "liver culture" to

create a counterfeit environment that maggots suppose like they are on an infected wound. This method has never been performed before, but as we know from entomological studies, *L.sericata* larvae particularly chooses infected and dead tissue [4,10]. Previous researchers stated that obtaining ES and/or WBE is a thorny procedure, because too many maggots are necessary to gain enough material to analyse. With this method, we aim to create a standardized maggot pool, which is consisted of maggots grown in and encountered the same conditions and microorganisms, and also, we were able to get high number of maggots. In addition, in this way, we might have gotten a preliminary vision about specific and inducible antibacterial activity by encountering maggots with the same microorganism and testing the extract with different strains. Furthermore, testing patient-applied maggots may cause limitations such as inability in avoiding external factors (antibiotic consumption, additional hyperbaric oxygen therapies, etc), which causes deflections on study results. On the other hand, our study has some limitations. In this study, only one bacterial strain (*S.aureus* subsp. *aureus* and *E.coli*, in separate liver cultures) in each group was inoculated, but wound infections may be caused by multiple agents [39,40]. Also, there is no data that liver itself carries similar conditions with a chronic wound, so it is controversial whether maggots may have acted distinctly. Of note, quantitative cultures to observe bacterial death via MDT were not applied.

Antibacterial Analysis: Agar well diffusion is standardized method for susceptibility testing, but there is no reliable data to interpret inhibition zones. It is quite possible to comment as "no inhibitory effect" for *Paeruginosa*, whereas existence of inhibition zones for other strains does not prove any sufficient antibacterial effect. This output can be stated as "dose-dependent efficiency" or "potential antibacterial effect". It is impossible to compare size of inhibition zones to evaluate susceptibility results, since the strains are different. Additionally, diffusion test results may not be compatible with dilution tests and in vivo efficiency.

Antibacterial efficiency of maggot ES was previously studied with flow-cytometry. Bexfield et al [33] found strong bacteriostatic act on *S.aureus* subsp. *aureus* and bactericidal effect on *E.coli*. However, they did not show any dilutional alteration on antibacterial action. Our study, despite of Bexfield et al [33], depends on WBEs. Because this is the first attempt for WBEs with flow-cytometry analysis, there is no standardization, so MIC values from Dogandemir's study [24] were referenced.



Dogandemir [24] did not find a MIC value lower than 1/64 for every tested strain, thus this level was accepted as a threshold for our flow-cytometry analysis. Paradoxically, we found an arising trend of antibacterial efficiency due to increased bacterial death rates during decreasing status of WBE concentration. Despite of Dogandemir's data [24], for dilution 1/64, there was the highest bacterial-killing rate for each of every strain. This is a major limitation for our study that MIC levels lower than 1/64 should have been tested. This paradoxical condition can be explained with "the autofluorescence effect", which is previously reported on flow-cytometry analysis. Cellular autofluorescence due to mostly NADH, riboflavins, and flavin coenzymes negatively impact on sensitivity of flow-cytometry [41]. We believe this effect may have caused a false assessment (shading) because of inability of cytometry device to detect the actual fluorescence from living and dead bacteria in high concentrations of WBE. Following the dwindling concentrations, this so called "shading effect" may have disappeared that caused ability of observing the bacterial cells. However, to prove this explanation, lower dilutions should be evaluated and a peak curve of killing rates must be observed. On the other hand, in overall, even in the 1/64 dilution, killing rates were reached at least 51.9% (*P.aeruginosa*), which indicates a highly effective antibacterial action even in low dilutions of WBE.

Among tested species, WBE showed the lowest activity against *P.aeruginosa* strain. This species is frequently isolated from chronic wounds, especially from ICU patients and its ability of biofilm formation is another problem [42]. Huberman et al [35], Cazander et al [43,44], Brown et al [45], Jiang et al [46] and Masiero et al [47] showed strong activity of maggot ES and body fluids against *P.aeruginosa* and its biofilms. Pöppel et al [20], found various peptides and genetic arrangements of *L.sericata*, particularly against this species. They also stated synergistic effects of these peptides. However, clinical efficiency of MDT on *Pseudomonas* or *Acinetobacter*-infected wounds is controversial [48]. Dogandemir [24] used patient-applied maggots and activity against *P.aeruginosa* was seriously limited. Among all these arguments, researchers have a consensus that antibacterial activity of maggots is strongly related with so called "provocation". This issue is about maggots showing specific and specialized activity against the encountered pathogen. Huberman et al [36] and Kerridge et al [38] claimed that following the first encountering, maggots secrete low-molecular weight proteins immediately, but after a while, high-molecular weight complex proteins are secreted

in greater amounts than sterile larvae. Data of Pöppel et al [20] also supported this information, which indicates that maggots do somehow adapt and fight in a particular way against what the "enemy" is. So, this *in vitro* undetectable antipseudomonal effect may be a result of facing with *P.aeruginosa* and/or synergistic activities of secreted peptides. Since, in our study, we used only *S.aureus* subsp. *aureus* and *E.coli* strains to provoke maggots, this could be the reason of low activity against *P.aeruginosa*. The controversial data about *P.aeruginosa* and *E.faecalis* may be also because of studies that are performed with different fluids (ES, WBE, etc) and various methods to obtain the fluids. That's why the studies should be expanded towards including different bacterial strains and various types of maggot materials. Furthermore, Van der Plas et al [49] reported an extended *P.aeruginosa* biofilm degradation effect, Masiero et al [47] and Daeschlein et al. [50] stated a dwindling antibacterial activity in time, so it is important to observe the "Time-Kill Analysis", which gives minimum bactericidal concentration, can be very beneficial to understand the actual antibacterial activity alterations [51].

In our study, the activity against other species (*S.aureus* subsp. *aureus*, *E.faecalis*, *E.coli*) was very promising. Kruglikova et al [13] and Chernysh et al [14] reported that *L.sericata* larvae ES had bacteriostatic act on *E.coli*, bactericidal act on many gram negative and positive bacteria and finally fungicidal activity. Similar results were stated by Cazander et al [43,44] and Van der Plas et al [49]. In overall, there is an opinion that maggot fluids are more effective against gram positives [12,52]. Despite of this, we found a strong activity against *E.coli*, which indicates that bacterial cell wall is not the only target and multiple mechanisms are on the move.

Protein Analysis: In our study, protein analysis was limited with 2D-PAGE. The peptides were separated according to their isoelectric points and molecular mass.

Proteins of maggot ES and WBE was previously topics of some studies. Chernysh et al [14] identified dipterocin (8882 ve 9025 Da) and anti-gram positive peptides (129-700 Da, 6466 and 6633 Da). Kruglikova et al [13] defined many peptides with various molecular mass (174-904 Da; 1014-9025 Da). Čeřovský et al [15] identified "lucifensin" (4,113.89 Da) and this was followed by isolation of "Lucifensin II" (4,127.93 Da) [16]. One of the widest studies was performed by Andersen et al. [12] that they found many proteins via BLAST protein bank such as lectin, dephencin, attacin and chitin binding protein. Valachova et al [17,18] defined three different serine proteases, phenil

metalloprotease, signal peptide protease, chymotrypsin and midgut lysozyme. Differently, Pöppel et al [19] isolated an antifungal protein, "lucimycin" (8,2 kDa). Recently, Pöppel et al [20] reported 47 different genes encoding antimicrobial peptides and they recombinantly produced 23 of them such as "cecropin", "cecropin like", "proline rich", "stomoxyn", "dephencin". Additionally, they detected proteins called "elevated during infection – edin" that are coded in case of infection. As previously stated, they also showed synergistic and additive effects of these proteins. As understood, the studies on maggot ES and WBE is just on a preliminary phase that there is a huge black hole to explore.

In our study, SDS-PAGE (1D-PAGE) showed many protein bands (12-260 kDa). Since the band intensities were different from each other, it can be noted that protein concentrations may have varied. This interpretation might also be valid for SDS-PAGE, but this kind of quantitation can be stated by automated analysis devices, which we did not use. In 2-D PAGE analysis, many protein spots with various pI were observed. Table 2 gives detected bands and spots. In previous studies, proteins were mainly isolated separately, thus low-molecular weight peptides could be purified [33-36]. As previously stated, Huberman et al [36] and Kerridge et al [38] reported that high-molecular weight proteins were secreted following an "enemy-encountering". As seen, our results indicated high-molecular weight proteins. It should be noted that we investigated on WBE and used "provoked" maggots. Since we incubated maggot on a virtual infected wound, this was actually expected. However, WBE may have contained structural proteins, so it is a major limitation that functional analysis was not applied.

In this study, "liver culture" was infected by *S.aureus* subsp. *aureus* and *E.coli*. As noticed, we found the highest antibacterial activities against these agents. We believe that protein analysis should be performed to sterile and *S.aureus*-, *E.coli*-, *K.pneumoniae*-, *P.aeruginosa*-, *Proteus* spp.-, *Enterococcus* spp.-, *Acinetobacter* spp.-provoked maggots, and finally comparison should be made. This analysis will uncover main differences between sterile and provoked maggots, and it may also prove "specific and specialized antibacterial action". In addition, WBEs and ES of these maggots should also be tested with functional analysis with mass spectrometry and Protein ID. But, synergistic and additive effects should not be forgotten.

In conclusion, MDT is a very effective method as a part of multidisciplinary approaches in treatment of chronic wounds.

For a chronic wound treatment, the main attempts are debridement, antimicrobial action, provoking wound healing and biofilm destruction. In our study, it was obvious that there is a certain antibacterial effect, and various proteins may have a role on this. Furthermore, these proteins may also act in other attempts, which is in need of further studies. Dilutional antimicrobial tests, time-kill analysis and advanced functional protein identifications should be performed to clarify actual effect mechanisms of MDT.

Declaration of conflict of interest

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

Acknowledgements: 1. The Authors state special thanks to Asst. Prof. Mustafa GUNEY; Kemal TEKIN, MD; Aylin USKUDAR GUCLU, PhD; Sema OREN, PhD; Zeynep GUCLU, PhD and Walbona GOCMEN, PhD (University of Health Sciences, Gulhane Medical Faculty) for their precious supports to the study, and to Middle East Technical University, Biotechnology Laboratory (Ankara, Turkey) staff for their technical support.

2. The data in this article was presented as academic thesis of the first author, Ali Korhan SIG, MD in University of Health Sciences, Gulhane Medical Faculty (formerly known as Gulhane Military Medical Academy), Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey

Ethical Approval: Approved by Gulhane Military Medical Academy, Ethical Committee; Date: 6 March 2015, Approval Number: 50687469-1491-243-15/1648.4-508

References

1. Fischer FH, Lewith G, Witt CM et al. High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: guidelines for future research. *BMC complementary and alternative medicine* 2014; 14: 46.
2. World Health Organization (WHO), WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
3. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *National health statistics reports*; No: 12. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2008.
4. Sherman RA, Mumcuoglu KY, Grassberger M, Tantawi TI. Maggot Therapy. In: Grassberger M, Sherman RA, Gileva OS, Kim CMH, Mumcuoglu KY (eds). *Biotherapy-history, principles and practice: A practical guide to the diagnosis and treatment of disease using living organisms*. Springer Science & Business Media, Amsterdam 2013; 5-29.



5. Sherman RA, Hall M, Thomas S. Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. *Annu Rev Entomol* 2000; 45: 55-81.
6. Sherman RA, Pechter EA. Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med Vet Entomol* 1988; 2: 225-30.
7. Sherman RA, Tran JMT, Sullivan R. Maggot therapy for venous stasis ulcers. *Arch Dermatol* 1996; 132: 254-56.
8. Sherman RA, Wyle FA. Low-cost, low-maintenance rearing of maggots in hospitals, clinics, and schools. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 38-41.
9. Stoddard S, Sherman R, Mason B, Pelsang D, Sherman R. Maggot debridement therapy. An alternative treatment for nonhealing ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc* 1995; 85: 218-21.
10. Fleischmann W, Grassberger M, Sherman RA. Maggot therapy: A handbook of maggot-assisted wound healing. Thieme Publication, London, 2004.
11. Game FL, Apelqvist J, Attinger C et al. IWGDF Guidance on use of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. International Working Group on Wound Healing Document, Amsterdam, 2015.
12. Andersen AS, Sandvang D, Schnorr KM, Kruse T, Neve S, Joergensen B, Karlsmark T, Krogfelt KA. A novel approach to the antimicrobial activity of maggot debridement therapy. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1646-54.
13. Kruglikova A, Chernysh S. Antimicrobial compounds from the excretions of surgical maggots, *Lucilia sericata* (Meigen) (Diptera, Calliphoridae). *Entomological Review* 2011; 91: 813-19.
14. Chernysh SI, Gordja NA, Simonenko NP. Diapause and immune response: induction of antimicrobial peptides synthesis in the blowfly, *Calliphora vicina* R.-D. (Diptera: Calliphoridae). *J Entomol Sci* 2000; 3: 139-44.
15. Čeřovský V, Žďárek J, Fučík V, Monincová L, Voburka Z, Bém R. Lucifensin, the long-sought antimicrobial factor of medicinal maggots of the blowfly *Lucilia sericata*. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 455-66.
16. El Shazely B, Veverka V, Fučík V, Voburka Z, Žďárek J, Čeřovský V. Lucifensin II, a defensin of medicinal maggots of the blowfly *Lucilia cuprina* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol* 2013; 50: 571-78.
17. Valachova I, Majtan T, Takac P, Majtan J. Identification and characterisation of different proteases in *Lucilia sericata* medicinal maggots involved in maggot debridement therapy. *J Appl Biomed* 2014; 12: 171-77.
18. Valachova I, Takac P, Majtan J. Midgut lysozymes of *Lucilia sericata*—new antimicrobials involved in maggot debridement therapy. *Insect Mol Biol* 2014; 23: 779-87.
19. Pöppel AK, Koch A, Kogel KH et al. Lucimycin, an antifungal peptide from the therapeutic maggot of the common green bottle fly *Lucilia sericata*. *Biol Chem* 2014; 395: 649-56.
20. Pöppel AK, Vogel H, Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides expressed in medicinal maggots of the blow fly *Lucilia sericata* show combinatorial activity against bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2508-14.
21. Tanyuksel M, Araz E, Dundar K et al. Maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in a military hospital setup in Turkey. *Dermatol* 2004; 210: 115-18.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard — Eleventh Edition, CLSI document M02-A11, 2012.
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method, version 5.0, Jan 2015.
24. Dogandemir G. Investigation of antimicrobial activities of *Lucilia sericata* against mikroorganisms colonising on chronic wounds. Medical Microbiology Thesis, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey, 2010.
25. Michelsen CF, Christensen AMJ, Bojer MS, Høiby N, Ingmer H, Jelsbak L. *Staphylococcus aureus* alters growth activity, autolysis, and antibiotic tolerance in a human host-adapted *Pseudomonas aeruginosa* lineage. *J Bacteriol* 2014; 196: 3903-11.
26. Faria-Ramos I, Espinar MJ, Rocha R, Santos-Antunes J, Rodrigues AG, Cantón R, Pina-Vaz C. A novel flow cytometric assay for rapid detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 8-15.
27. Nuding S, Zabel LT. Detection, identification, and susceptibility testing of bacteria by flow cytometry. *J Bacteriol Parasitol* 2013; 55:005.
28. Becton Dickinson (BD) BioSciences. Application Note: Bacterial Detection and Live/Dead Discrimination by Flow Cytometry [Available at <http://www.bdbiosciences.com/us/home>, Date of Access: 15 May 2016].
29. Friedman DB, Hoving S, Westermeier R. Isoelectric focusing and two-dimensional gel electrophoresis. *Methods in Enzymology* 2009; 463: 515-40.
30. Garfin DE. Gel electrophoresis of proteins. In: Davey J, Lord M. (eds) *Essential Cell Biology Volume 1: Cell Structure, A Practical Approach*. Oxford University Press, Oxford, UK 2003; 197-268.
31. Righetti PG, Sebastiano R, Citterio A. Capillary electrophoresis and isoelectric focusing in peptide and protein analysis. *Proteomics* 2013; 13: 325-340.

32. Barnes KM, Dixon RA, Gennard DE. The antibacterial potency of the medicinal maggot, *Lucilia sericata* (Meigen): variation in laboratory evaluation. *J Microbiol Methods* 2010; 82: 234-37.
33. Bexfield A, Bond AE, Roberts EC et al. The antibacterial activity against MRSA strains and other bacteria of a < 500Da fraction from maggot excretions/secretions of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *Microbes Infect* 2008; 10: 325-33.
34. Bexfield A, Nigam Y, Thomas S, Ratcliffe NA. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbes Infect* 2004; 6: 1297-1304.
35. Huberman L, Gollop N, Mumcuoglu KY, Block C, Galun R. Antibacterial properties of whole body extracts and haemolymph of *Lucilia sericata* maggots. *J Wound Care* 2007; 16: 123-27.
36. Huberman L, Gollop N, Mumcuoglu KY et al. Antibacterial substances of low molecular weight isolated from the blowfly, *Lucilia sericata*. *Med Vet Entomol* 2007; 21: 127-31.
37. Bexfield A, Bond AE, Morgan C et al. Amino acid derivatives from *Lucilia sericata* excretions/secretions may contribute to the beneficial effects of maggot therapy via increased angiogenesis. *Br J Dermatol* 2010; 162: 554-62.
38. Kerridge A, Lappin-Scott H, Stevens J. Antibacterial properties of larval secretions of the blowfly, *Lucilia sericata*. *Med Vet Entomol* 2005; 19: 333-37.
39. Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech* 2014; 7: 1205-13.
40. Daeschlein G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *Int Wound J* 2013; 10: 9-14.
41. Mosiman VL, Patterson BK, Canterero L, Goolsby CL. Reducing cellular autofluorescence in flow cytometry: an in situ method. *Cytometry* 1997; 30: 151-56.
42. Trøstrup H, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Høiby N, Moser C. What Is New in the Understanding of Non Healing Wounds Epidemiology, Pathophysiology, and Therapies. *Ulcers* 2013; 8: 1-6.
43. Cazander G, Van de Veerdonk MC, Vandenbroucke-Grauls CM, Schreurs MW, Jukema GN. Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 2789-96.
44. Cazander G, van Veen KE, Bouwman LH, Bernards AT, Jukema GN. The influence of maggot excretions on PAO1 biofilm formation on different biomaterials. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 536-45.
45. Brown A, Horobin A, Blount DG et al. Blow fly *Lucilia sericata* nuclease digests DNA associated with wound slough/eschar and with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Med Vet Entomol* 2012; 26: 432-39.
46. Jiang KC, Sun XJ, Wang W e al. Excretions/secretions from bacteria-pretreated maggot are more effective against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PloS one* 2012; 7: 49815.
47. Masiero FS, Aquino MFK, Nassu MP, Pereira DIB, Leite DS, Thyssen PJ. First Record of Larval Secretions of *Cochliomyia macellaria* (Fabricius, 1775)(Diptera: Calliphoridae) Inhibiting the Growth of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Neotrop Entomol* 2017; 46: 125-29.
48. Čerovský V, Bém R. Lucifensins, the insect defensins of biomedical importance: the story behind maggot therapy. *Pharmaceuticals* 2014; 7: 251-64.
49. Van Der Plas MJ, Jukema GN, Wai SW et al. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 117-22.
50. Daeschlein G, Mumcuoglu KY, Assadian O, Hoffmeister B, Kramer A. In vitro antibacterial activity of *Lucilia sericata* maggot secretions. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 20: 112-15.
51. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents; Approved Guideline CLSI document M26-A, 1999.
52. Jaklič D, Lapanje A, Zupančič K, Smrke D, Gunde-Cimerman N. Selective antimicrobial activity of maggots against pathogenic bacteria. *J Med Microbiol* 2008; 57: 617-25.

■ Orijinal Makale

İzole ulna cisim kırıklarında konservatif ve cerrahi tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması

Comparison of conservative and surgical treatment methods in isolated ulna shaft fractures

Tolga TOLUNAY^{1*}, Mehmet Orçun AKKURT²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara/ Turkey

²Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara/ Turkey

ÖZ

Amaç: İzole ulna cisim kırıklarının tedavisinde hem konservatif hem de cerrahi metodlar önerilmiştir. Çalışmanın amacı izole ulna cisim kırıklarının optimal tedavisini ve kırık iyileşmesini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2013-2016 yılları arasında hastanemize başvurmuş izole ulna cisim kırıklı 43 hasta alındı. Hastalar konservatif tedavi edilen ve cerrahi olarak tedavi edilen olmak üzere 2 grupta incelendi. Sonuçların değerlendirilmesinde eklem hareket açıklığı, kavrama gücü, fonksiyonel ve radyolojik sonuçlar kullanıldı. Ağrı vizuel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Kavrama gücüne ise el dinamometresiyle hasta otururken ve dirsek 90 derece fleksiyonda bakıldı. Fonksiyonel sonuçlara kol, omuz el sorunları skorlaması (DASH Skoru) ile bakıldı.

Bulgular: Konservatif tedavi edilen grupta 23 hasta, cerrahi tedavi edilen grupta 20 hasta bulunmaktaydı. Her 2 grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, kırık paterni, yaralanma mekanizması ve kırık lokasyonu açısından fark saptanmadı. Her 2 grup arasında VAS skoru, kavrama gücü, DASH skoru ve kaynama açısından da fark saptanmadı. Konservatif tedavi edilen grupta kaynama süresi ortalama 12±1,04 haftayken cerrahi olarak tedavi edilen grupta kaynama süresi ortalama 17±1,16 haftaydı (p=0,586). Her 2 grup arasında dirsek ve el bileği eklem hareket açıklığı ve komplikasyonlar açısından da fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda cerrahi olarak tedavi edilen hastaların konservatif olarak tedavi edilen hastalardan fonksiyonel ve klinik olarak daha iyi sonuçlara sahip olmadığı ve konservatif tedavi yöntemlerinin sonuçlarının başarılı olduğunu saptandı. İzole ulna cisim kırıkları tedavi yönteminin belirlenmesinde prospektif, çok merkezli ve daha geniş hasta serilerini kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İzole ulna cisim kırığı, konservatif tedavi, cerrahi tedavi

Sorumlu Yazar*: Tolga Tolunay, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara/ Turkey

E-posta: tolgatolunay@hotmail.com

Received 01.07.2018 accepted 16.07.2018

Doi: 10.18663/tjcl.439538

ABSTRACT

Aim: Conservative and surgical treatment options have been suggested for the treatment of isolated ulna shaft fractures. The aim of the study is to research the optimal treatment option for isolated ulna fractures and factors affecting the fracture healing.

Material and Methods: The study included 43 patients who applied to our hospital in 2013-2016 with isolated ulna shaft fractures. Patients were divided into two groups: conservative treatment and surgical treatment. Joint range of motion, grip strength, functional and radiologic results were used for evaluating the results. Pain was evaluated by visual analogue scale (VAS). Grip strength was measured with a hand dynamometer while the patient was sitting and elbow was in 90-degree flexion. Functional tests were evaluated with the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Score (DASH Score).

Results: 23 patients were in the conservative treatment group and 20 patients were included in the surgical intervention group. No difference was observed in terms of VAS score, grip strength, DASH score and bone union. Average bone union times for the two groups were as following: conservative treatment group, 12±1.04 weeks; surgical treatment group, 17±1.16 weeks (p=0,586). No difference was observed between the groups in terms of hand wrist joint range of motion and complications.

Conclusion: Our study showed that patients who were treated by surgical intervention had no functional and clinical superiority to patients with conservative treatment. There is a need for prospective and multicentre studies comprising a larger series of patients for defining the methodology for isolated ulna shaft fractures.

Keywords: Isolated ulna shaft fracture, conservative treatment, surgical treatment

Giriş

İzole ulna cisim kırıkları göreceli olarak sık görülmeyen kırıklardır, yapılan çalışmalarda insidansı her1000 kişide 0,2 olarak tespit edilmiştir [1]. İzole ulna cisim kırıklarının büyük kısmı ön kolu kaldırırken maruz kalınan darbelere bağlıdır ve minimal deplasman mevcuttur [2]. Ulna kırıkları ile ilgili literatürdeki çoğu çalışma Monteggia kırıklı çıkıkları, olekranon kırıkları ve koronoid proçes kırıklarının tedavisi hakkındadır.

İzole ulna cisim kırıklarının tedavisinde hem konservatif hem de cerrahi metodlar önerilmiştir. Konservatif tedavi seçenekleri kısa veya uzun kol alçı, fonksiyonel breys ve elastik bandajla birlikte kol askısı kullanılması şeklindedir [3-6]. Cerrahi tedavi seçenekleri plak (dinamik kompresyon plağı veya semitübüler) ve intramedüller çivi şeklindedir [7,8].

Konservatif tedavide kaynamama, yanlış kaynama, ağrı, deformite, dirsek ve el bileği eklem hareket açıklığında azalma gibi komplikasyonlar görülebilir [9,10]. Cerrahi tedavide de enfeksiyon, kaynamama ve implantın cilt altında hissedilmesine bağlı olarak ikinci cerrahi gereksinimi gibi komplikasyonlar görülebilir [11].

İzole ulna cisim kırıkları diyafizle sınırlı ve deplase olmamış bile olsa seyrini kestirmek çok zordur bu yüzden izole ulna cisim kırıklarının optimal tedavisi hala tartışmalıdır.

Bu çalışmada izole ulna cisim kırığı olup konservatif veya cerrahi olarak tedavi edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın amacı izole ulna cisim kırıklarının optimal tedavisini ve kırık iyileşmesini etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2013-2016 yılları arasında hastanemize başvurmuş, iskelet gelişimini tamamlamış, en az 1 yıl takibi olan ve kriterlere uyan izole ulna cisim kırıklı 43 hasta alındı. Ek yaralanması olan, kırıkları distal radioulnar ekleme 2 cm yakınlıkta olan, kırığı proksimal 1/3 kısımda olan, kırığı segmental olan ve patolojik kırıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaneye başvurduğunda deplase olmayan veya minimal deplasman gösteren izole ulna isim kırığı olan 20 hasta konservatif olarak tedavi edilmişken, diğer 23 hasta da cerrahi olarak tedavi edilmişti.

Röntgen filmleri değerlendirilerek, ön-arka ve yan filmde 10 dereceden az açılanması olan ve %50'den fazla temasta olan 20 hasta konservatif olarak tedavi edilmişti. Konservatif tedavi edilen 20 hastaya da başlangıçta uzun kol sirküler alçı yapılmış ve parmak hareketlerine hemen başlanarak 1 hafta elevasyon önerilmişti. Hastalarda 3. haftanın sonunda kısa kol atele geçilip dirsek eklemi mobilize edilmişti. Hastaların izleminde 6. haftada kısa kol atel çıkarılıp kısa kol breyse geçilmiş, el bileği eklemi de mobilize edilmiş ve kemik kaynamasına göre 8 ila 14 hafta arasında da breys çıkarılmıştı.

Cerrahi olarak tedavi edilen tüm hastalar genel anestezi altında, turnike eşliğinde opere edilmişti. Klasik subkutanöz ulnar yaklaşımla ekstensör carpi ulnaris ve fleksör carpi ulnaris arasından girilerek kırığa ulaşılmış ve kırık fikasyonu için tüm hastalarda dinamik kompresyon plağı (DCP) kullanılmıştı.



Ameliyat sonrası tüm hastalara yumuşak doku iyileşmesi için 1 hafta kısa kol atel uygulanmış daha sonra da atel çıkarılıp mobilizasyona başlanmıştır.

Sonuçların değerlendirilmesinde eklem hareket açıklığı, kavrama gücü, fonksiyonel ve radyolojik sonuçlar kullanıldı. Tüm hastalarda hastanın başlangıçtan en az 1 yıl sonraki el bileği dorsifleksiyonu ve palmar fleksiyonu, dirsek ekstansiyon ve fleksiyonu, ön kol supinasyon ve pronasyonu gonyometreyle ölçülüp kaydedildi. Ağrı, vizuel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Kavrama gücüne ise el dinamometresiyle hasta otururken ve dirsek 90 derece fleksiyonda bakıldı. Fonksiyonel sonuçlara kol, omuz el sorunları skorlaması (DASH Skoru) ile bakıldı [12]. Radyolojik sonuçlar değerlendirilirken ön-arka ve yan filmlerde 3 kortekste kırık çizgisinin görülebilmesi radyolojik kaynama olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma grubundaki sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edilecek, sayısal verilerden parametrik olanların tanımlayıcı istatistikleri; ortalama \pm standart sapma, non-parametrik olanların ortanca (minimum-maksimum) olarak hesaplanacak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilecektir. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanılacak olup, gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanılacaktır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilecektir. İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences™ version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza en az 1 yıllık takibi olan 43 hasta dahil edildi. Çalışmaya ulna cisim kırığı ile birlikte ek yaralanması da olan 13 hasta dahil edilmedi. Hastalar konservatif tedavi edilen ve cerrahi olarak tedavi edilen olmak üzere 2 grupta incelendi. Konservatif tedavi edilen grupta 23 hasta, cerrahi tedavi edilen grupta 20 hasta bulunmaktaydı. Hastaların demografik bilgileri ve kırık bilgileri Tablo 1'de özetlendi. Her 2 grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, kırık paterni, yaralanma mekanizması ve kırık lokasyonu açısından fark saptanmadı. Her 2 grup arasında VAS skoru, kavrama gücü, DASH skoru ve kaynama açısından da fark saptanmadı (Tablo 2). Konservatif tedavi edilen grupta kaynama süresi ortalama $12 \pm 1,04$ haftayken cerrahi olarak tedavi edilen grupta kaynama süresi ortalama $17 \pm 1,16$ haftaydı ($p=0,586$). Her 2 grup arasında dirsek ve el bileği eklem hareket açıklığı ve komplikasyonlar açısından da fark saptanmadı (Tablo 3). Her

2 hasta grubunda da enfeksiyona rastlanmadı. Her 2 gruptan birer örnek vaka Şekil 1 ve Şekil 2 de gösterilmektedir.

	Cerrahi Grup	Konservatif Grup	p
Hasta Sayısı (n)	20	23	
Taraf			0,481
-Sağ	12	14	
-Sol	8	9	
Yaş (yıl)*	36,50 (22-51)	40,78 (24-56)	0,216
Cinsiyet Dağılımı			0,602
-Erkek	18	19	
-Kadın	2	4	
Yaralanma Mekanizması			0,948
-Trafik Kazası	5	6	
-Düşme	4	4	
-Saldırı	8	10	
-Diğer	3	3	
Kırık paterni			0,654
-Transvers	8	10	
-Oblik	12	13	
Kırık lokasyonu			0,688
-Distal 1/3	13	6	
-Orta 1/3	5	1	
-Proksimal 1/3	2		

*Ortanca (minimum-maksimum)

	Cerrahi Grup	Konservatif Grup	p
	n	n	
12. ay DASH skoru*	13,46 \pm 2,83	13,42 \pm 2,46	0,971
Kaynama Süresi* (hafta)	17 \pm 1,16	12 \pm 1,04	0,586
12. ay kavrama gücü**	40,5 (34-45)	38,5 (33-45)	0,588
12. ay Vizuel Analog Skala (VAS)*	1,91 \pm 0,87	2,08 \pm 1,14	0,315
Ağrı			
- Hiç ağrı yok	18	20	
- Hafif ağrı	2	3	

*Ortalama \pm standart sapma
** Ortanca (minimum-maksimum)

Hareket Açıklığı	Cerrahi Grup	Konservatif Grup	p
Supinasyon*	65 (45-75)	60 (40-65)	0,424
Pronasyon*	55(40-65)	50(40-60)	0,427
El Bileği Fleksiyonu*	65(50-75)	60 (50-70)	0,334
El Bileği Ekstansiyonu*	65(55-70)	60(50-70)	0,401
Dirsek Fleksiyon/ Ekstansiyonu*	140 (138-140)	140 (140-140)	0,929
Komplikasyonlar			0,586
- Kaynamama	2	1	
- Enfeksiyon	0	0	

* Ortanca (minimum-maksimum)



Şekil 1. Ameliyat öncesi (A) ve ameliyat sonrası (B) grafiler



Şekil 2. Alçı öncesi (A) ve alçı sonrası (B) grafiler

Tartışma

Erişkinlerde ön kol kırıklarının cerrahi tedavi edilmesiyle ilgili genel bir görüş birliği mevcuttur. İzole ulna cisim kırıkları konservatif tedavi düşünülebilecek belki de tek ön kol kırığıdır. Genel tedavi yaklaşımı, kırık angülasyonu 10 dereceden fazla ve temas yüzeyi %50'den az ise kırığın stabil olmadığı kabul edilip cerrahi uygulanması yönündedir [10,13]. Biz de çalışmamızda bu şekilde hareket ettik.

Konservatif tedavi sırasında immobilizasyon metoduyla ilgili genel görüş birliği mevcut değildir. Yapılan meta analizlerde, farklı 4 immobilizasyon metoduyla ilgili çok küçük farklar bulunmuştur [14]. Gebuhr ve arkadaşları uzun kol alçıyla takip ettikleri 19 hastayı fonksiyonel breysle takip ettikleri 20 hastayla karşılaştırmışlar [9]. Uzun kol alçı ile takip edilen hasta grubunda kaynama süresi ortalama 50 gün iken, fonksiyonel breys ile tedavi edilen hasta grubunda kaynama süresi ortalama 56 gün olarak bulunmuştur. Alçı veya breys çıkarıldıktan sonra el bileği eklem hareket açıklığına (130° vs 90° , $P=.004$) ve ön kol rotasyonuna (158° vs 138° , $P=.071$) bakılmış ve breys grubu daha iyi bulunmuştur ancak uzun dönem takip bildirilmemiştir. Atkin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada uzun kol alçı yapılan 9 hasta, kısa kol alçı yapılan 14 hasta ve elastik bandaj yapılan 8 hasta radyolojik ve klinik kaynama gerçekleşene kadar takip edilmiş [2]. Tüm gruptaki kırıklar yaralanmadan 7-8 hafta sonra iyileşmiş ancak elastik bandaj grubundaki 8 hastadan 6'sının tedavisi ağrı nedeniyle alçıyla değiştirilmiştir. Bir başka çalışmada Van Leemput ve arkadaşları başvuru sırasına göre 102 hastayı; Kompresyon bandajı (34 hasta), 6 hafta kısa kol alçı (36 hasta), 3 hafta uzun kolu takiben 3 hafta kısa kol alçı (32 hasta) şeklinde 3 gruba ayırmış [15]. 12 hafta takip sonrası kaynamada gecikme, kaynama süresi, ağrı, hareket açıklığı açısından fark bulamamışlardır. Kaynamada gecikmeyi 12 haftanın sonunda radyografide osseöz köprülerin görülmemesi şeklinde tanımlamışlar ve 102 hastanın 13'ünde (%12,7) kaynamada gecikme saptamışlardır. Bu hastaların tümü ağrısız ve iyi hareket açıklığına sahipken en son radyolojik ve fonksiyonel durumu bilinmemektedir. Mackay ve arkadaşları yaptıkları sistematik derlemede 33 seriden 1876 hasta değerlendirilmiş ve konservatif tedavinin tüm metodlarında düşük kaynamama oranları saptanmıştır [16]. Kaynama süreleri arasında da belirgin farklar saptanmamışken, hareket açıklığı erken mobilize olan ve fonksiyonel breys gruplarında daha iyi olmasına karşın zamanla bunun aynı kalıp kalmadığı bilinmemektedir.

Kaynama süresi elastik bandaj grubunda daha kısa bulunurken fonksiyonel breys ve kısa kol alçı grubunda uzun kol alçıya nazaran çok az daha uzun bulunmuştur. Erken literatürün aksine uzun kol alçı ve kısa kol alçı arasında fark bulunamamıştır. Kaynamama oranları tüm gruplar için düşük bulunmuştur. Fonksiyonel sonuçlar fonksiyonel breys ve erken mobilizasyon gruplarında daha iyiyken uzun kol alçıda daha kötü bulunmuştur. Ancak tüm bu farklar çok azdır ve klinik olarak önemsiz olarak kabul edilmiştir. Biz de çalışmamızda 3 immobilizasyon metodunu ardışık olarak kullandık ve iyi fonksiyonel sonuçlar elde ettik.

Dymond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçtaki kırık deplasmanı kemik çapının %50'sinden fazla interosseöz membranın yırtılmadığı ve kırığın rotasyonel olarak stabil kabul edilmiştir [14]. Zych ve Brakenbury'nin yaptığı çalışmada başlangıçtaki kırık açılanması 10 dereceden fazla sonrasında açılanmanın artmadığı ve rotasyonda kayıp gelişmediği saptanmıştır [3,17]. Bizde bu kriterlere göre bu değerleri aşan hastaları cerrahi olarak tedavi etmiştik. Cerrahi tedavi için değişik plaklar ve son zamanlarda popüler olan intramedüller çiviler mevcuttur [18]. Ancak biz tüm hastaları literatürde de etkinliği kanıtlanmış olan kompresyon plakları ile tedavi olanlar arasından seçtik. Yapılan çalışmalarda cerrahi tedavinin en önemli avantajları; fonksiyonun erken restorasyonu ve kırık çevresindeki el bileği ve dirsek eklemlerinin erken mobilizasyonudur. Çalışmamızda da cerrahi grupta dirsek ve el bileği eklem hareket açıklığı daha iyiydi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Cerrahi tedavinin en önemli dezavantajı sonrasında gelişebilecek implant çıkarma gereksinimidir. Çalışmamızda bunu değerlendirmedik. Ağrı, cerrahi grupta implanta ve konservatif grupta ise iyileşme problemlerine bağlı olabilir. Çalışmamızda cerrahi grupta hafif ağrı daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İzole ulna cisim kırıklarının tedavisinde kaynamama, yanlış kaynama, sekonder deplasman, kompartman sendromu, sinostoz ve hareket açıklığında azalma gibi komplikasyonlar görülebilir. Çalışmamızdaki komplikasyon oranının diğer çalışmalarla benzer olduğunu gördük. Literatürde %1 ila %15 oranında yanlış kaynama oranları bildirilmesine karşın çalışmamızda yanlış kaynama saptanmamıştır [10]. Kaynamama oranları literatürde %0 ila %30 oranında bildirilmiştir [10]. İzole ulna kırıklarında kaynamamaya sebep olan faktörler çelişkili ve multifaktoryeldir. Kaynamamaya sebep olan faktörler olarak kırık tipi (parçalı kırıklar), kırık lokasyonu, başlangıçtaki deplasman miktarı, yaralanma mekanizması, cerrahi tedavi, yaş ve cinsiyet suçlanmasına karşın bu faktörlerin etkisinin olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur [3,12,19]. Çalışmamızda cerrahi grupta 2 kaynamama, konservatif grupta 1 kaynamama vakası saptandı.

Çalışmanın en önemli kısıtlılıkları; retrospektif olması, tek merkez hastalarının değerlendirilmesi ve vaka sayısının göreceli olarak azlığıdır.

Sonuç

İzole ulna cisim kırıklarını değerlendiren çalışmalar olmasına karşın tam bir görüş birliği yoktur. Son yıllarda endüstrinin getirdiği baskıyla çoğu kırıklarda cerrahi tedaviye eğilim

artmıştır. Ancak çalışmamızda cerrahi olarak tedavi edilen hastaların konservatif olarak tedavi edilen hastalardan fonksiyonel ve klinik olarak daha iyi sonuçlara sahip olmadığını saptadık ve literatürde tam bir görüş birliği olmasa da kabul edilen konservatif tedavi yöntemlerinin sonuçlarının başarılı olduğunu saptadık. Ancak izole ulna cisim kırıkları tedavi yönteminin belirlenmesinde prospektif, çok merkezli ve daha geniş hasta serilerini kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onay

Araştırma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı 2018/06/10 karar sayısı ile alındı.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Handoll HH, Pearce P. Interventions for treating isolated diaphyseal fractures of the ulna in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 13: CD000523. doi:10.1002/14651858.CD000523.pub4. Review.
2. Atkin DM, Bohay DR, Slabaugh P, Smith BW. Treatment of ulnar shaft fractures: a prospective, randomized study. *Orthopedics* 1995; 18: 543-47.
3. Corea JR, Brakenbury PH, Blakemore ME. The treatment of isolated fractures of the ulnar shaft in adults. *Injury* 1981; 12: 365-70.
4. Du Toit FP, Grabe RP. Isolated fractures of the shaft of the ulna. *S Afr Med J* 1979; 56: 21-5.
5. Sarmiento A, Latta LL, Zych G, McKeever P, Zagorski JP. Isolated ulnar shaft fractures treated with functional braces. *J Orthop Trauma* 1998; 12: 420-24.
6. Pollock FH, Pankovich AM, Prieto JJ, Lorenz M. The isolated ulnar shaft fracture: treatment without immobilization. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 339-42.
7. Chapman MW, Gordon JE, Zissimos AG. Compression plate fixation of acute fractures of the diaphyses of the radius and ulna. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 159-69.
8. Boriani S, Lefevre C, Malingue E, Bettelli G. The Lefevre ulnar nail. *Chir Organi Mov* 1991; 76: 151-55.
9. Gebuhr P, Hölmich P, Orsnes T, Soelberg M, Krashennikoff M, Kjersgaard AG. Isolated ulnar shaft fractures: comparison of treatment by a functional brace and long-arm cast. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74: 757-59.

10. Coulibaly MO, Jones CB, Sietsema DL, Schildhauer TA. Results of 70 consecutive ulnar night stick fractures. *Injury* 2015; 46: 1359–66.
11. Stern PJ, Drury WJ. Complications of plate fixation of forearm fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 175: 25–29
12. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). *Am J Ind Med* 1996; 29: 602- 8
13. Szabo RM, Skinner M. Isolated ulnar shaft fractures: retrospective study of 46 cases. *Acta Orthop Scand* 1990; 61: 350-52.
14. Dymond IW. The treatment of isolated fractures of the distal ulna. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 408-10.
15. Van Leemput T, Mahieu G. Conservative management of minimally displaced isolated fractures of the ulnar shaft. *Acta Orthop Belg* 2007; 73: 710–13.
16. Mackay D, Wood L, Rangan A. The treatment of isolated ulnar fractures in adults: a systematic review. *Injury* 2000; 31: 565–70.
17. Zych GA, Latta LL, Zagorski JB. Treatment of isolated ulnar shaft fractures with prefabricated functional fracture braces. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 219: 194-200.
18. Saka G, Saglam N, Kurtulmus T, Avcı CC, Akpınar F, Kovacı H, Celik A. New interlocking intramedullary radius and ulna nails for treating forearm diaphyseal fractures in adults: A retrospective study. *Injury* 2014; 45: 16-23.
19. Leung F, Chow SP. A prospective, randomized trial comparing the limited contact dynamic compression plate with the point contact fixator for forearm fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 8: 2343-48.

■ Orijinal Makale

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntülerinde pnömatize artiküler tüberkül prevalansı ve karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of pneumatized articular tubercle prevalence and characteristic features on cone-beam computed tomography images

Mehmet Zahit ADIŞEN*, Melda MISIRLIOĞLU

Kırıkkale University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Kırıkkale/Turkey.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) görüntülerinde Pnömatize Artiküler Tüberkül (PAT) prevalansının tespit edilmesi ve PAT'ın karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na farklı endikasyonlarla KIBT çekirmek amacıyla başvuran, 12-85 yaş aralığında toplam 276 (133 erkek, 143 kadın) hastanın radyografik görüntüleri retrospektif olarak PAT varlığı açısından incelendi. Her hastanın yaşı ve cinsiyeti kaydedildikten sonra, tomografik görüntülerde PAT tespit edilen hastalarda hava hücrelerinin lokalizasyonu ve radyografik tipi de ayrıca kaydedildi. Elde edilen veriler SPSS 20 programına aktarılarak PAT prevalansı cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre Ki-Kare Testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı $37,75 \pm 17,1$ olarak bulundu. Toplam 276 hastanın 39'unda (%14,1) PAT tespit edildi. Bu hastaların 22'si (%15,4) kadın, 17'si (%12,8) erkekti. PAT prevalansında cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,535$). PAT prevalansı 20-29 yaş aralığındaki hastalarda %25,6 ile en yüksek, 50-59 yaş aralığındaki hastalarda ise %6,4 ile en düşük olarak tespit edildi. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,008$). Toplam 39 vakanın 22'sinde (%56,4) tek taraflı, 17'sinde ise (%43,6) çift taraflı PAT tespit edildi. Hava hücrelerinin 35'i (%62,5) multiloküler, 24'ü (%37,5) ise uniloküler görüntü sergiledi.

Sonuç: KIBT görüntülerinde PAT yaygın görülen bir anomali olarak tespit edilmiştir. Özellikle artiküler eminens bölgesine yapılacak cerrahi müdahaleler öncesi bölgenin KIBT ile görüntülenmesi ile PAT varlığı ve karakteristik özellikleri tespit edilerek olası komplikasyonların önüne geçilmesi sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Pnömatize artiküler tüberkül, zigomatik hava hücresi defekti, temporal kemik, konik ışınli bilgisayarlı tomografi.

Sorumlu Yazar*: Dr. Mehmet Zahit ADISEN, Kırıkkale University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Kırıkkale/Turkey.

E-posta: m_zahit@hotmail.com

Received 25.08.2017 accepted 13.11.2017

Doi: 10.18663/tjcl.336158

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study is to determine the prevalence of the Pneumatized Articular Tubercle (PAT) and to evaluate the characteristics of PAT in Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) images.

Material and Methods: A retrospective study was performed using tomographic images of 276 patients (133 male, 143 female) aged between 12-85, who had attended to Oral and Maxillofacial Radiology Department for different CBCT indications. Age, gender and presence of PAT were recorded for all patients and, for cases of PAT, laterality and radiographic types were also recorded. Obtained variables were entered SPSS 20 software and the prevalence of PAT was evaluated with chi-square test according to genders and age groups.

Results: The mean age of the subjects was 37.75 ± 17.1 . Of the 276 patients, 39 (14.1 %) had PAT, of whom 22 were female (15.4 %) and 17 were male (12.8 %). This difference was not statistically significant ($p=0.535$). PAT was most common (25.6 %) in patients aged between 20-29 years and least common (6.4 %) in patients aged between 50-59 years. The difference was statistically significant between age groups ($p=0.008$). Of the 39 cases, 22 (56.4 %) had unilateral, and 17 (43.6 %) had bilateral PAT. 35 (62.5%) PATs were multilocular and 24 (37.5%) were unilocular.

Conclusion: PAT was found to be a common anomaly on CBCT images. Presence and characteristics of PAT should be evaluated with CBCT to avoid possible complications especially in patients who will get a surgical intervention to the articular eminence region.

Keywords: Pneumatized articular tubercle, zygomatic air cell defect, temporal bone, cone-beam computed tomography.

Giriş

Kemik içerisinde hava hücreleri şeklinde oluşan kavitasyonlar pnömatizasyon ismi verilir. Paranasal sinüslerde yaygınca görülen bu aksesuar hava hücreleri, kafatasında temporal kemik de dâhil olmak üzere birçok kemikte görülebilir [1]. Temporal kemiğin zigomatik uzantısında görülen hava hücrelerine Zigomatik Hava Hücresi Defekti veya Pnömatize Artiküler Tüberkül (PAT) ismi verilir [2]. Bu hava hücreleri zigomatik temporal suture'dan daha anteriora doğru uzantı göstermezler ve artiküler eminens içerisinde yer alırlar [3]. PAT glenoid fossanın çatısında yapısal zayıflığa neden olarak temporomandibular eklem (TME) kırılma bir hal almasına yol açabilir [4]. Buna bağlı olarak, TME bölgesinde enfeksiyon, tümör ve kırıkların daha kolay ilerlemesine sebep olabilir [5]. Ayrıca artiküler eminens bölgesinde yapılacak cerrahi müdahalelerde perforasyon riski gelişebilir [6]. Bu nedenle cerrahi müdahale öncesi PAT'ın tespiti önem gösterir. PAT'ın ayırıcı tanısında; hemanjioma, anevrizmal kemik kisti, dev hücreli tümör, eozinofilik granüloma, metastatik tümör ve fibröz displazi gibi birçok lezyon yer alır [7]. Ancak bu lezyonların hemen hemen hepsinde yanak bölgesinde ağrılı şişlik ve radyografik olarak kemikte yıkım ve ekspansiyon tespit edilir [8]. PAT'ın asemptomatik olması diğer lezyonlardan ayırımında önemlidir.

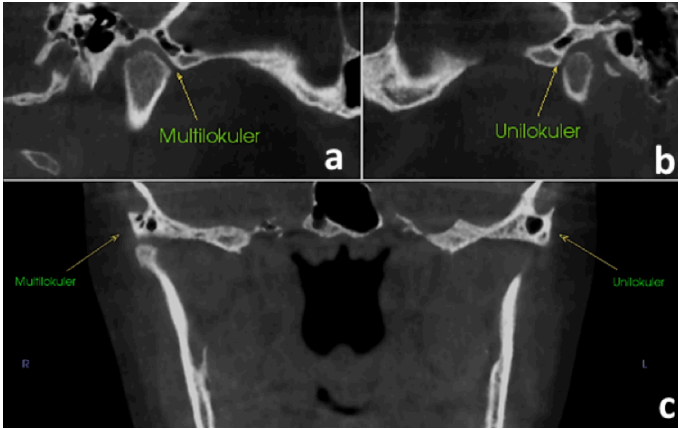
PAT'ın görüntülenmesinde sıklıkla panoramik radyografi kullanılır ve yapılan prevalans çalışmalarının birçoğunda bu yöntem kullanılmıştır [9]. Buna karşın Miloğlu ve ark.

[5] artiküler eminensin medial kısmının ancak bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenebileceğini bildirmişlerdir. Laderia ve ark. [6] ise Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) kullanımı ile bölgenin daha az sayıda artefakt ile daha kaliteli görüntülerinin elde edileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın amacı da KIBT görüntülerinde PAT prevalansının tespit edilmesi ve PAT'ın karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na Temmuz 2016 – Haziran 2017 tarihleri arasında farklı endikasyonlarla (gömülü diş lokalizasyonu, implant planlaması, büyüme gelişimin değerlendirilmesi vb.) KIBT çekirmek amacıyla başvuran 312 hastanın görüntüleri PAT varlığı açısından retrospektif olarak incelendi. Zigomatik uzantının teknik hatalara bağlı net olarak görüntülenemediği vakalar ile maksillofasiyal bölgede travma ve anomali hikayesi bulunan vakalar (36 adet) çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak, yaş aralığı 12-85 olan toplam 276 (133 erkek, 143 kadın) hastanın görüntüleri incelendi. Görüntülerin tamamı I-CAT (Imaging Sciences International, Hatfield, PA) (ışınlama parametreleri: 16x13 cm FOV, 18,54 mAs, 120 KVP, 8,9 sn) KIBT cihazı ile 10 yıllık tecrübeye sahip röntgen teknisyeni tarafından çekildi. Görüntüler bir Ağız Diş ve Çene Radyolojisi uzmanı tarafından bir ay süre boyunca değerlendirildi. Yorgunluğa bağlı hata meydana gelmemesi için günde en fazla 20 adet görüntü incelendi. Her hastanın yaşı ve cinsiyeti

kaydedildikten sonra, tomografik görüntülerde PAT tespit edilen hastalarda hava hücrelerinin lokalizasyonu (tek/çift taraflı) ve radyografik tipi (uniloküler/multiloküler) de ayrıca kaydedildi (Figür 1). Hastalar yaşlarına göre 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 yaş ve üzeri olmak üzere 6 gruba ayrılarak değerlendirildi. Gözlemci-içi uyumun değerlendirilmesi amacıyla radyografik inceleme süreci bitiminde rastgele seçilen 50 hastanın radyografik görüntüleri tekrar incelendi. Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20 (IBM Corp. Armonk, NY) programına aktarıldı. PAT prevalansı ve lokalizasyonu, cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre Ki-Kare Testi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca PAT'ların tespit edildiği tarafa göre radyografik tiplerinin dağılımı yine Ki-Kare Testi kullanılarak değerlendirildi.



Figür 1: Çift taraflı PAT tespit edilen bir hastada sagittal (a,b) ve koronal (c) kesitlerde hava hücrelerinin farklı radyografik tipleri.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı $37,75 \pm 17,1$ olarak bulundu. Tekrar yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı gözlemci-içi fark bulunmadı ($p < 0,05$). Toplam 276 hastanın 39'unda (%14,1) PAT tespit edildi. Bu hastaların 22'si (%15,4) kadın, 17'si (%12,8) erkekti. PAT prevalansında cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,535$). PAT prevalansı yaş gruplarına göre incelendiğinde ise 20-29 yaş aralığındaki hastalarda %25,6 ile en yüksek, 50-59 yaş aralığındaki hastalarda ise %6,4 ile en düşük olarak tespit edildi. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p = 0,008$). PAT prevalansının yaş ve cinsiyetler göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. PAT'lar lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde 22 (%56,4) hava hücrelerinin tek taraflı olduğu, 17 (%43,6) hava hücrelerinin ise çift taraflı olduğu tespit edildi. PAT'ların tek veya çift taraflı oluşu cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken, 30 yaş

altı hastalarda PAT'ın çoğunlukla çift taraflı olarak izlendiği, 30 yaş ve üstü hastalarda ise daha çok tek taraflı izlendiği tespit edildi (Tablo 2). PAT'lar radyografik görüntüsüne göre değerlendirildiğinde ise toplam 35 (%62,5) hava hücrelerinin multiloküler görüntü sergilediği, 21 (%37,5) hava hücrelerinin ise uniloküler görüntü sergilediği görüldü. Radyografik görüntüsüne göre farklı tipteki PAT'ların sağ ve sol tarafa göre dağılımları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1: PAT prevalansının cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre dağılımı.

	PAT var Sayı	PAT yok Sayı	Prevalans %	P
Cinsiyet				
Erkek	17	116	12,8	0,535
Kadın	22	121	15,4	
Yaş Grubu				
10-19	2	27	6,9	0,008*
20-29	23	67	25,6	
30-39	5	30	14,3	
40-49	3	35	7,9	
50-59	3	44	6,4	
> 60	3	34	8,1	
TOTAL	39	237	14,1	

* $p < 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var.

Tablo 2: PAT lokalizasyonlarının cinsiyetlere ve yaş gruplarına göre dağılımı

	Tek Taraflı Sayı / %	Çift Taraflı Sayı / %	P
Cinsiyet			
Erkek	9 / 52,9	8 / 47,1	0,701
Kadın	13 / 59,1	9 / 40,9	
Yaş Grubu			
10-19	0 / 0	2 / 100	0,016*
20-29	9 / 39,1	14 / 60,9	
30-39	5 / 100	0 / 0	
40-49	3 / 100	0 / 0	
50-59	3 / 100	0 / 0	
> 60	2 / 66,6	1 / 33,4	
TOTAL	22 / 56,4	17 / 43,6	

* $p < 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık var.

Tablo 3: PAT'ın radyografik tiplerine göre dağılımı

	Lezyon Tipi			P
	Uniloküler Sayı / %	Multiloküler Sayı / %	Toplam Sayı	
Sağ taraf	13 / 50	13 / 50	26	0,072
Sol taraf	8 / 26,7	22 / 73,3	30	
Toplam	21 / 37,5	35 / 62,5	56	

Tartışma

PAT prevalansının değışik radyografik yöntemler kullanılarak araştırıldığı çalışmalarda %1 ile % 51,8 arasında değıştiğı tespit edilmiştir[6, 10, 11]. Bu çalışmalardan özellikle panoramik radyografi ile yapılanların prevalans değerdelerinin daha düşük bir aralıkta seyrettiğı (%1 - 6,2) görölmektedir [9, 10]. KIBT ile yapılan çalışmalarda ise prevalansın % 8 ile %51,8 arası değıştiğı tespit edilmiştir [5, 6, 11]. Bu çalışmada da diğerd KIBT çalışmaları ile aynı aralıkta olacak şekilde PAT prevalansı %14,1 olarak bulunmuştur. Bulunan bu değerdler PAT'ın görüntülenmesinde KIBT'nin panoramik radyografiden daha hassas sonuçlar verdiğini göstermektedir. Laderia ve ark. KIBT'nintemporal kemikteki hava boşluklarını incelemede panoramik radyografiden çok daha üstün diagnostik değerdere sahip olduğunu bildirmiştir [6].İlgü ve ark. da benzer şekilde hava hücrelerinin tam lokalizasyonunun, pnömatizasyon tipinin ve çevre dokularla olan ilişkinin belirlenmesinde KIBT'ın doğru ve güvenilir sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir[11]. Ayrıca Bronoshve ark. temporal kemikte oluşan geniş pnömatizasyonların belirlenmesinde PAT'ınprognostik bir faktör olabileceğini ve bölgeye yapılacak cerrahi girişimler öncesi tomografik incelemenin gerekli olduğunu bildirmiştir[12].

Çalışmamızda PAT prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görölmemiştir. Yapılan birçok çalışmada da benzer şekilde kadınlarda PAT prevalansıda daha yüksek olarak bulunmuştur[5, 10, 13-15].Orhan ve ark. pnömatizasyonun büyüme ve gelişim ile beraber başladığını ve kadınlarda erkeklere göre büyüme ve gelişimin daha önde olmasına bağılı olarak PAT prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir [16]. Buna karşın Yavuz ve ark. [17] erkeklerde PAT prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiş, Carter ve ark. [18] ise PAT'ın her iki cinsiyette eşit oranda göröldüğünü rapor etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda mastoid çıkıntının pnömatizasyonunun 5 yaşında neredeyse tamamlandığı ancak hava hücrelerinin yetişkinliğe kadar gelişmeye devam ettiğı bildirilmiştir [18-20]. Maksillanınzigomatik uzantısının ise 9 yaşına kadar pnömatizasyon göstermediğı bildirilmiştir. Buna karşın artiküleremineste meydana gelen pnömatizasyonun hangi yaşta başladığı net olarak bilinmemektedir[15]. Carter ve ark.'nın çalışmasındaaksesuar hava hücrelerinin puberteden sonra pnömatize olmaya başladığı öne sürölmüştür [18]. Buna karşın Orhan ve ark.'nın çalışmasında bu hücrelerinin pnömatizasyonununpuberteden önce başladığı bildirilmiştir [8].Benzer şekilde Hofmann ve ark.[13] ile Yavuz ve ark. [17]da

çalışmalarında PAT'ınpuberte döneminden önce göröldüğünü rapor etmişlerdir.Puberte döneminin yaklaşık olarak 12-13 yaş dönemi olduğu düşünöldüğünde, çalışmamızda 10-19 yaş aralığındaki hastalarda PAT'ın nadir de olsa göröldüğü tespit edilmiştir.PAT tespit edilen en küçük hastanın yaşı da 12 olarak bulunmuştur. Bu bulgular ışığında,önceki çalışmalara benzer şekilde, aksesuar hava hücrelerinin puberte döneminde pnömatize olmaya başladığı söylenebilir.

Khojastepour ve ark.'nın panoramik radyografiler üzerinde PAT prevalansını değerdendirdikleri çalışmada yaş grupları arası anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir[21]. Buna karşın Miloglu ve ark.ise KIBT ile yaptıkları çalışmada ise PAT'ın en sık 21-40 yaş aralığındaki hastalarda, en az ise 41-60 yaş aralığındaki hastalarda göröldüğünü bildirmişlerdir[5]. Bu çalışmada da Miloğlu ve ark. çalışmasına benzer şekilde PAT prevalansı20-29 yaş aralığındaki hastalarda en yüksek, 50-59 yaş aralığındaki hastalarda ise en düşük düzeyde bulunmuştur. YapılançalışmalarınbüyükçoğunluğundaPAT'ıntektarafliğörölme oranı çift taraflı görölme oranından yüksek bulunmuştur[6, 9, 21-23]. Bu çalışmalar içinde en yüksek değeri ise 5.3:1 oranı ile Arora ve ark. bulmuşlardır[24].Çalışmamızda PAT'ın tek taraflı / çift taraflı görölme oranı literatürdeki çalışmalara benzer şekilde 1.29:1 olarak bulunmuştur.Ayrıca 30 yaş altı hastalardaPAT'ın daha çok çift taraflı göröldüğü, 30 yaş ve üstü hastalarda ise tek taraflı PAT'ın daha yaygın olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hava hücreleri pnömatizasyon tipine göre değerdendirildiğinde multiloküler tip görölme oranı uniloküler tipe oranla daha yüksek olarak bulunmuştur (1.66:1). Buna karşın pnömatizasyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Orhan ve ark. ile Yavuz ve ark. da çalışmamıza benzer şekilde pnömatizasyon tipleri arası anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. [8, 14, 17]. Buna karşın Ladeira ve ark. KIBT görüntülerinde multiloküler tipin çok daha yüksek oranda (%98,7) göröldüğünü rapor etmişlerdir [6]. Bunun sebebi olarak da panoramik radyografinin pnömatizasyon tipini belirlemedeki yetersizliğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak KIBT görüntülerinde PAT yaygın görölen bir anomali olarak tespit edilmiştir.Özellikle artikülereminens bölgesine yapılacak cerrahi müdahaleler öncesi bölgenin KIBT ile görüntülenmesi ile PAT varlığı ve karakteristik özellikleri tespit edilerek olası komplikasyonların önüne geçilmesi sağlanabilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteğı yoktur



Kaynaklar

1. Deluke DM. Pneumatization of the articular eminence of the temporal bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 1995; 79: 3-4.
2. Shetty SR, Al PSAAF, Bayati M, Khazi SS, Reddy SM. Zygomatic Air Cell Defect—a Brief Review. *Azerbaijan Medical Association Journal* 2016; 1: 89-92.
3. Tyndall DA, Matteson SR. The zygomatic air cell defect (ZACD) on panoramic radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1987; 64: 373-76.
4. Al-Faleh W, Ibrahim M. A tomographic study of air cell pneumatization of the temporal components of the TMJ in patients with temporomandibular joint disorders. *Egypt Dent J* 2005; 51: 1835-42.
5. Miloglu O, Yilmaz A, Yildirim E, Akgul H. Pneumatization of the articular eminence on cone beam computed tomography: prevalence, characteristics and a review of the literature. *Dentomaxillofacial Radiology* 2011; 40: 110-14.
6. Ladeira D, Barbosa G, Nascimento M, Cruz A, Freitas D, Almeida S. Prevalence and characteristics of pneumatization of the temporal bone evaluated by cone beam computed tomography. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2013; 42: 771-75.
7. Zamaninaser A, Rashidipoor R, Mosavat F, Ahmadi A. Prevalence of zygomatic air cell defect: Panoramic radiographic study of a selected Esfahanian population. *Dental research journal* 2012; 9: 63.
8. Orhan K, Delilbasi C, Orhan A. Radiographic evaluation of pneumatized articular eminence in a group of Turkish children. *Dentomaxillofacial Radiology* 2006; 35: 365-70.
9. Shokri A, Noruzi-Gangachin M, Baharvand M, Mortazavi H. Prevalence and characteristics of pneumatized articular tubercle: First large series in Iranian people. *Imaging science in dentistry* 2013; 43: 283-87.
10. Kaugars GE, Mercuri LG, Laskin DM. Pneumatization of the articular eminence of the temporal bone: prevalence, development, and surgical treatment. *The Journal of the American Dental Association* 1986; 113: 55-57.
11. İlgüy M, Dölekoğlu S, Fişekçioğlu E, Ersan N, İlgüy D. Evaluation of pneumatization in the articular eminence and roof of the glenoid fossa with cone-beam computed tomography. *Balkan medical journal* 2015; 32: 64.
12. Bronoosh P, Shakibafard A, Mokhtare M, Rad TM. Temporal bone pneumatization: A computed tomography study of pneumatized articular tubercle. *Clinical radiology* 2014; 69: 151-56.
13. Hofmann T, Friedrich R, Wedl J, Schmelzle R. Pneumatization of the zygomatic arch on pantomography. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: MKG* 2001; 5: 173-79.
14. Orhan K, Delilbasi C, Cebeci I, Paksoy C. Prevalence and variations of pneumatized articular eminence: a study from Turkey. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2005; 99: 349-54.
15. Tyndall D, Matteson S. Radiographic appearance and population distribution of the pneumatized articular eminence of the temporal bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1985; 43: 493-97.
16. Orhan K, Ulas O, Orhan A, Ulker A, Delilbasi C, Akcam O. Investigation of pneumatized articular eminence in orthodontic malocclusions. *Orthodontics & craniofacial research* 2010; 13: 56-60.
17. Yavuz MS, Aras MH, Güngör H, Büyükkurt MC. Prevalence of the pneumatized articular eminence in the temporal bone. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2009; 37: 137-39.
18. Carter L, Haller A, Calamel A, Pfaffenbach A. Zygomatic air cell defect (ZACD). Prevalence and characteristics in a dental clinic outpatient population. *Dentomaxillofacial Radiology* 1999; 28: 116-22.
19. Allam AF. V Pneumatization of the Temporal Bone. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 1969; 78: 49-64.
20. Tremble GE. Pneumatization of the temporal bone. *Archives of Otolaryngology* 1934; 19: 172-82.
21. Khojastepour L, Mirbeigi S, Ezoddini F, Zeighami N. Pneumatized Articular Eminence and Assessment of Its Prevalence and Features on Panoramic Radiographs. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)* 2015; 12: 235.
22. Mosavat F, Ahmadi A. Pneumatized Articular Tubercle and Pneumatized Roof of Glenoid Fossa on Cone Beam Computed Tomography: Prevalence and Characteristics in Selected Iranian Population. *Journal of Dentomaxillofacial Radiology, Pathology and Surgery* 2015; 4: 10-14.
23. Srivathsa SH, Malleshi SN, Patil K, Guledgud MV. A retrospective study of panoramic radiographs for zygomatic air cell defect in children. *Saudi Journal of Oral Sciences* 2014; 1: 79.
24. Arora KS, Kaur P, Kaur K. ZACD: A Retrograde Panoramic Analysis among Indian Population with New System of Classification. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016; 10: 71.

■ Orijinal Makale

Koroner yavaş akımın ortalama trombosit hacmi/lenfosit oranı ile ilişkisi

Relationship between coronary slow flow and mean platelet volume / lymphocyte ratio

Murat GÖK^{*1}, Alparslan KURTUL²

¹ Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Edirne/Türkiye

² Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kolayca hesaplanabilen yeni bir inflamatuvar belirteç olan ortalama trombosit hacmi/ lenfosit oranının koroner yavaş akım şiddeti ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tipte yapılan bu çalışmada, Nisan 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında hastanemize başvuran toplam 166 hasta dahil edilmiştir. Koroner yavaş akım grubuna 83 hasta, normal koroner akım grubuna 83 hasta dahil edildi. Tüm hastaların koroner akım hızları Timi Kare Sayımı (TIMI) yöntemi ile hesaplanmıştır. Tüm verilerin analizi için SPSS 22.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Ortalama trombosit hacmi/ lenfosit oranı, koroner yavaş akım grubunda normal koroner akım grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. ($p < 0.001$) Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, ortalama trombosit hacmi/ lenfosit oranı koroner yavaş akımın bağımsız öngördürücüsü olduğu bulundu. ($p < 0.001$) Buna ek olarak, HsCRP, total kolesterol, HDL ile koroner yavaş akım arasında pozitif bir korelasyon saptandı. ($p < 0.05$)

Sonuç: Yeni ve basit bir inflamasyon göstergesi olan ortalama trombosit hacmi / lenfosit oranı, koroner yavaş akım saptanan hastalarda daha yüksek bulundu. Bu yüksek oran, koroner yavaş akım saptanan hastaları takipte klinisyenler için önemli bir gösterge niteliği taşıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: inflamasyon, lenfosit, ortalama trombosit hacmi, koroner yavaş akım

Sorumlu Yazar*: Murat GÖK, MD, Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Edirne/Türkiye

E-posta: drmuratg@hotmail.com

Received 24.07.2018 accepted 12.09.2018

Doi: 10.18663/tjcl.447045

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the association of the mean platelet volume to lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker that is easily calculated, with coronary slow flow severity.

Material and Method: In this cross-sectional study, a total of 166 patients referred to our hospital between April 2016 and April 2017 were included. 83 patients were included in the coronary slow flow group, and 83 patients were included in the normal coronary flow group. Coronary flow velocities of all patients were measured by the Timi Frame Count (TIMI) method. SPSS 22.0 statistical package program was used for analysis of all data.

Results: MPVLR was statistically more significant in coronary slow flow group compared to normal coronary flow group. ($p < 0.001$) In multivariate regression analysis, MVPLR was found to be an independent predictor of coronary slow flow. ($p < 0.001$) In addition, there was a positive correlation between HsCRP, total cholesterol, HDL and coronary slow flow. ($p < 0.05$)

Conclusion: Mean platelet volume to lymphocyte ratio, a new and simple indicator of inflammation, was found to be higher in patients with coronary slow flow. This high ratio may be indicative for clinicians following patients with severe coronary slow flow.

Keywords: Inflammation, Lymphocyte, Mean platelet volume, coronary slow flow

Giriş

Koroner yavaş akım (KYA), anjiyografik bir tanı olup koroner arterlerde tıkanıklık olmadan opaklaşmanın yavaşlamasıyla anlaşılmaktadır.(1) Koroner arter hastalığı (KAH) tanısı için anjiyografi yapılan hastalarda KYA insidansının % 1-7 olduğu bildirilmiştir.(2) Çalışmalar KYA'nın miyokardiyal iskemi, angina ve enfarktüse neden olabileceğini ve çok da masum bir hastalık olmadığını gösteriyor.(3-5) Koroner yavaş akım patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, olası mekanizmalar: endotel disfonksiyonu, inflamasyon, yaygın ateroskleroz ve artmış trombosit agregasyonu olarak tahmin edilmektedir.(6-10)

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit hücrelerinin ortalama boyutunun bir ölçüsüdür. Akut koroner sendrom patogeneğinde trombositlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.(11) Trombosit boyutuyla trombosit aktivitesi arasında bir ilişki vardır. Daha büyük trombositler enzimatik ve metabolik olarak daha aktiftirler.(12) Lenfosit hücreleri immünolojik yanıt ve inflamasyon ile ilişkilidir. Lenfopeni kardiyovasküler advers olaylarla ilişkili bulunmuştur.(13,14)

Yapılan son çalışmalar, ortalama trombosit hacminin lenfosit sayısına oranının (MPVLO), inflamasyonun yeni ve dolaylı bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. İnflamasyon ise KYA mın etyopatogeneğinde rol oynayan ana patolojidir. Çalışmamızda MPVLO ile KYA mın varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Hasta Seçimi

Çalışma hastaları, Nisan 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında hastanemize başvuran hastalardan seçildi. Kesitsel tipteki bu çalışmada, hastanemize başvuran toplam 166 hasta çalışmaya dahil edildi; bunlardan 83'ü KYA grubuna, 83'ü NKA grubuna alındı.

Dışlanma kriterleri: Akut koroner sendrom tanılı hastalar (ST segment yükselmesi miyokard enfarktüsü (STEMI) ve non-STEMI), sol ventrikül sistolik disfonksiyonu [sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < 40], böbrek ve karaciğer hastalıkları olan hastalar, malignite veya başka herhangi bir akut inflamatuvar hastalığı olan hastalar veya kronik inflamatuvar bir hastalık nedeniyle non steroid anti-enflamatuvar ve kortikosteroid ilaçlarla tedavi olan hastalar ve anemi de dahil olmak üzere hematolojik hastalıkların yanı sıra perkütan koroner müdahale öncesi ve sonrasında koroner arter baypas grefti yapılan hastalar olarak belirlendi.

Hipertansiyon, antihipertansif tedavi kullanımı veya tekrarlanan ölçümlerde 140/90 mmHg'nın üzerindeki kan basıncı tespit etmek olarak tanımlandı. Diyabet ölçütü olarak açlık kan şekeri en az 2 ölçümde > 126 mg / dl veya şu anda antidiyabetik tedavi kullanımı olarak belirlendi. Hastanemizin Yerel Etik Komitesi çalışma protokolünü onaylamış ve tüm katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamıştır.

Laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Hastaların periferik venöz kan örnekleri hastalar kardiyoloji kliniğine başvurduklarında alındı. Tam kan sayımı parametrelerini ölçmek için otomatik bir kan sayımı (Beckman Coulter analyzer, California, ABD) cihazı kullanıldı. Ölçülen biyokimya parametreleri; kreatinin, total kolestrol, yüksek

dansiteli lipoprotein kolestrol (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein kolestrol (LDL-C). Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (HsCRP) ölçümü, koroner anjiyografi öncesinde Beckman Coulter analyzer cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için (LVEF) Simpson yöntemi kullanıldı. Ortalama trombosit hacmi/ lenfosit oranı, aynı kan örneğinden elde edilen MPV - lenfosit sayısı(103 / mm³) olarak hesaplandı.

Anjiyografik değerlendirme

Standart anjiyografi radyal veya femoral arterler aracılığıyla standart Judkins tekniği ile 6F kateterleri ve Siemens Axiom Sensis XP cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm anjiyograflar saniyede 30 kare hızında kaydedildi. Tüm katılımcılarda kontrast ajanı olarak Iopamiro (Iopamidol-300) kullanıldı. Hastaların akım hızları Gibson ve ark. (15) tarafından gösterildiği gibi TIMI Kare Sayımı tekniği ile belirlendi. Hastaların klinik bilgilerini ve TIMI Kare Sayımını birbirinden ve çalışmadan haberi olmayan iki tecrübeli kardiyolog değerlendirdi. İlk frame olarak arter lümeninin antegrad akımla ilk kolonun tamamen yakın veya en az %70'inin dolduğu an, son frame olarak da arterin distal sonlanım noktasına opağın vardığı an kabul edildi. Sol ön inen koroner arteri (LAD) için apexte distal çatallanma noktası, sirkümfleks (Cx) arteri için geniş olduğu ana gövde veya mojr obtus marjinlerin distal ayırım noktası, sağ koroner arter (RCA) için de Cx'in ilk majör dalının başlangıcı veya posterolateral uzanımı değerlendirme için kullanıldı. LAD için normal timi frame sayısı (36.2±2.6) olarak kabul edildi ve LAD frame sayısı hesaplanırken 1.7'ye bölünerek elde edilen değer "düzeltilmiş timi frame sayısı olarak ifade edildi. Ortalama timi frame sayısı hesaplanarak Cx için normal frame sayısı (22.2±4.1) ve RCA için (20.4±3.0) olarak kabul edildi.(15)

İstatistiksel değerlendirme

Tüm verilerin analizi için SPSS 22.0 istatistiksel paket programı (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip nümerik veriler ortalama ± standart sapma olarak ve normal dağılım göstermeyen değerler medyan ve çeyreklerarası aralık (IQR) olarak verildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir (%). Parametrik sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Student-t testi ve nonparametrik sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu ortalama değerlerin karşılaştırılması, Kruskal-Wallis testleri veya uygun olan varyans analizi ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. KYA'nın potansiyel prediktörlerini bulmak için çok değişkenli

lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine p <0.15 olan değişkenler dahil edildi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Son olarak, KYA'ı öngören prediktif değeri tahmin etmek için ROC eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 166 hasta (83 KYA ve 83 NKA) dahil edildi. Grupların klinik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri Tablo 1 de sunulmuştur. Kreatinin, total kolestrol, HDL kolesterol, hemoglobin, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, MPV, HsCRP, TIMI kare sayısı KYA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde KYA'nın bağımsız prediktörleri araştırıldı. (Tablo 2) Total kolesterol, HDL kolesterol, HsCRP, yüksek MPVLO koroner yavaş akımın öngördürücüleri olarak bulundu.

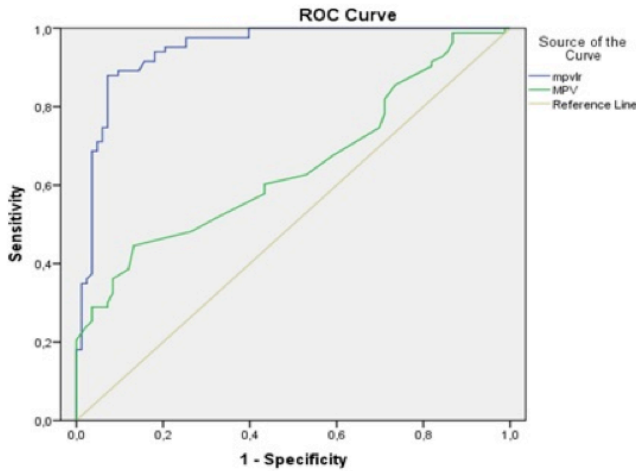
Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların klinik, biyokimyasal ve anjiyografik verileri

Variables	Yavaş akım (n=83)	Normal akım (n=83)	P
Yaş, yıl (mean ± SD)	58.8±9,9	58.1±9.1	0.649
Cinsiyet, erkek, n (%)	65(78.3)	59(71.1)	0.284
Diabetes mellitus, n (%)	17(20.5)	20(24.1)	0.576
Sigara, n (%)	29(34.9)	29(34.9)	1,000
Sistolik Kan Basıncı, mmHg, (mean±SD)	135±14	134±10	0.488
Diastolik Kan Basıncı, mmHg, (mean±SD)	76±12	73±11	0.151
Kreatinin, mg/dl (mean ± SD)	1.1± 0.5	0.8± 0.2	0.006
Total Kolesterol, (mean ± SD)	179± 51	152± 25	<0.001
LDL-C, mg/dl (mean ± SD)	109± 40	102± 23	0.232
HDL-C, mg/dl (mean ± SD)	40 ± 10	44 ± 10	0.011
Trigliserid, mg/dl (median-IQR)	127(92-215)	130(105-142)	0.368
Hemoglobin, g/dl (mean ± SD)	13.6±1.9	14.6±1.2	<0.001
Trombosit, x10 ³ /mm ³ (mean ± SD)	238±60	279±79	<0.001
WBC (mean ± SD)	8.1 ± 2.1	7.8 ± 1.2	0.282
Monosit (mean ± SD)	568 ± 165	547 ± 149	0.387
Lenfosit (mean ± SD)	2.0±0.7	4.4±1.3	<0.001
MPV (mean ± SD)	8.6 ± 1.1	8.0 ± 0.7	<0.001
RDW (mean ± SD)	15.1 ± 2.4	15.1 ± 3.4	0.864
Kalp Hızı (mean ± SD)	75 ± 9	73 ± 7	0.084
High sensitive CRP, (median-IQR)	6.5 (4.2-11.0)	4.0(1.2-5.3)	<0.001
TFC value (mean ± SD)	48 ± 17	16 ± 5	<0.001
MPV/Lenfosit Oranı (median-IQR)	4.39 (3.23-6.4)	1.83(1.41-2.31)	<0.001

Table 2: Multivariate logistic regression analizinde koroner yavaş akımın prediktörleri.

	Multivariate Model			
	Exp(B)	95% CI		P
		Lower	Upper	
Hemoglobin	0.926	0.647	1.324	0.673
Trombosit	1.003	0.993	1.013	0.532
Kreatinin	13.043	0.725	234.565	0.081
Total Kolesterol	1.038	1.016	1.059	0.001
HDL	0.924	0.861	0.992	0.029
MPV	1.020	0.461	2.260	0.960
HsCRP	1.390	1.127	1.713	0.002
Kalp hızı	1.006	0.939	1.079	0.856
MPV/LO	3.550	1.862	6.768	0.001

Ortalama trombosit hacmi/ lenfosit oranının KYA için ayırt edici kabiliyetinin araştırılması için yapılan ROC eğrisinde, eğri altındaki alanın 0.946 olduğu belirlendi, MPV için ise bu alan 0.647 olarak hesaplandı. Youden indeksiyle ($J = \max \{ \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1 \}$) MPVLO > 2.68 için optimal bir kestirim değeri bulduk. Bu da KYA varlığını % 89.2 duyarlılıkla ve % 90.4 özgüllükle ile öngörmüştür (Şekil 1)

**Şekil 1:** ROC analizi ile MPVLO'nun KYA öngördürme gücü.

Tartışma

Bu çalışmada MPVLO ve KYA arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bildiğimiz kadarıyla bu, KYA hastalarında inflamatuvar bir yeni belirteç olan MPVLO'nun araştırılan ilk çalışmadır ve sonuçları NKA hastalarıyla karşılaştırmıştır.

Trombositler aterotrombotik olaylar, pıhtılaşma ve inflamasyon süreçlerinde önemli rol oynayan kan hücreleridir.(16) Trombosit parametreleri arasında ortalama trombosit hacmi, trombosit

sayısı, plateletocrit ve trombosit dağılımı bulunur. Ortalama trombosit hacmi en çok çalışılan trombosit aktivasyon belirteçlerinden biridir ve büyük trombositler önemlidir, çünkü hem trombojeniktirler hem de daha reaktiftirler.(17,18) Yapılan bir çalışmada MPV'nin iskemik inme hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(19) STEMI hastalarında yapılan yeni bir çalışmada yüksek MPV düzeyleri, klinik prezentasyonun şiddeti, revaskülarizasyonun daha kötü sonuçları, hastane ve 12 aylık mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (20) STEMI hastalarında yapılan başka bir çalışmada, perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda yüksek MPV düzeyi 6 aylık mortalite ile ilişkilidir.(21) Sarli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada STEMI hastalarında, yüksek MPV seviyelerinin girişim sonrası kötü miyokardiyal blush ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.(22) Buna ek olarak, Yang ve arkadaşları kararlı ve kararsız angina pectorisli hastalarda MPV'nin perkütan translüminal koroner anjiyoplastiden (PTCA) sonra bir restenoz belirteci olduğunu gösterdiler.(23)

Öte yandan akut kardiyovasküler olaylarda lökosit sayılarının azaldığı rapor edilmiş ve lenfosit sayısı ile kardiyovasküler mortalite arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.(24) Düşük lenfosit sayısı (DLS), sistemik inflamatuvar yanıt sırasında sık görülen bir bulgudur ve DLS'nin hızlanmış aterosklerozda klinik ve hayvan çalışmalarında rol oynadığını gösterilmiştir. Buna ek olarak, DLS, MI tanısı için iyi bir tanı yeteneği, daha düşük ejeksiyon fraksiyonu, daha büyük bir miyokardiyal nekroz ile ve mikrovasküler obstrüksiyonun derecesi ile korelasyonu gösterilmiştir.(25-27) Ayrıca, son gözlemsel çalışmalarda, lenfopeni kronik veya akut kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır.(28,29)

Buna ek olarak, KYA'da total kolesterol düzeyinin belirgin olarak yüksek, HDL kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğunu bulduk. KYA'nın öngörücüleri iki çalışmada araştırılmış ve iki grup arasında da total kolesterol düzeyi anlamlı değildir, HDL kolesterol düzeyi ise KYA hastalarında daha düşük bulunmuştur.(30,31) Koroner yavaş akım, KAH'nın bir varyantı olduğu bilinmektedir ve KYA hastalarında total kolesterol düzeyinin yüksek olması, HDL kolesterol düzeyinin düşük olması literatür bilgisiyle uyumaktadır.

Koroner yavaş akım, girişimsel kardiyologlar tarafından, ana epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik bir stenoz olmaksızın, opaklaşmasında bir gecikmenin yaşadığı klinik bir durum olarak tanımlanmıştır.(1) Bununla birlikte, KYA fenomeninin patofizyolojik mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır; küçük damar- larda fonksiyon bozukluğu,

vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik ve trombosit fonksiyon bozukluğu gibi bazı hipotezler bulunmaktadır. KYA genellikle aterosklerotik kalp hastalığının bir varyantı olarak düşünülür ve aterosklerozun temel mekanizması da inflamatuvar süreçtir.(7) HsCRP, genel bir inflamatuvar belirteçtir ve KYA lı hastalarda yüksek bulunur. (32) Ayrıca KYA mekanizmasını açıklayacak birçok basit ve kullanışlı kan parametresi belirlenmiştir. Bunlardan biri lenfosit monosit oranıydı ve inflamasyon belirteçleri ve KYA ile ilişkili bulundu.(33,34)

Bu çalışmada rutin hemogramda görülen iki kan parametresinin oranı olan MPVLO'nun KYA ile olan ilişkisini araştırdık. Bu parametre daha önce sadece bir kez çalışılmıştı ve akut MI geçiren hastalarda yüksek MPVLO, kötü ve kısa vadeli mortaliteyle ilişkili bulundu.(35)

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktür. İkinci olarak, çalışma popülasyonumuz obstrüktif koroner arter hastalığı grubunu kapsamamaktadır. Son olarak, intravasküler ultrason gibi gelişmiş testleri kullanamadığımız için, kontrol grubumuzun koronerlerinin tamamen normal olduğunu teyit edemedik.

Sonuç

Bulgularımız, daha düşük MPVLO düzeyinin KYA ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ortalama trombosit hacmi/ lenfosit oranı, hemogramdan basitçe hesaplanabilir ve bu parametre, inflamatuvar ve aterosklerotik yük açısından daha yüksek risk altında olan hastaları tanımlamak için bir gösterge olarak kullanılabilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-67
2. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001; 52: 507-14
3. Tatli E, Yildirim T, Aktoz M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia? *Int J Cardiol* 2009; 131: 101-2
4. Cesar L, Ramires J, Serrano J, Cat al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13

5. Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL at al. Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 363-67
6. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72
7. Li JJ, Qin XW, Li ZC at al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* 2007; 385: 43-47
8. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR at al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006; 108: 224-30
9. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology* 2008; 110: 39-44
10. Gökçe M, Kaplan S, Tekelioğlu Y, Erdoğan T, Küçükosmanoğlu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005; 28: 145-48
11. Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 147-62
12. Thompson, CB, Eaton, KA, Princiotta, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982; 50: 509-19
13. Horne BD, Anderson JL, John JM et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J. Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-43
14. Núñez J, Miñana G, Bodí V at al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2011; 18: 3226-33
15. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL et al. TIMI frame count a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88
16. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-94
17. Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Alvarez-Oliva A et al. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 297-303
18. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010; 14: 28-32



19. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995; 26: 995-99
20. Papanas N, Mikhailidis DP. Mean platelet volume: a predictor of mortality in diabetic and non-diabetic patients with STEMI? *J Diabetes Complications* 2014; 28: 581-82
21. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H et al. Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2013; 68: 307-14
22. Sarli B, Baktir AO, Saglam H et al. Mean platelet volume is associated with poor postinterventional myocardial blush grade in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 285-89
23. Yang A, Pizzulli L, Lüderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006; 117: 371-77
24. Dragu R, Khoury S, Zuckerman R et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008; 196: 405-12
25. Thomson S.P, Gibbons R.J, Smars P.A et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995; 122: 335-41
26. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1226-30
27. Ommen S.R, Gibbons R.J, Hodge D.O, Thomson S.P. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 812-14
28. Huehnergarth K.V, Mozaffarian D, Sullivan M.D et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1492-95
29. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L et al. Relative lymphocyte count: A prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 167-73
30. Sezgin AT, Barutcu I, Sezgin N et al. Contribution of plasma lipid disturbances to vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Angiology* 2007; 57: 694-701
31. Yazici M, Demircan S, Aksakal E et al. Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 222-26
32. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N et al. Increased high sensitive CRP level and its significance in pathogenesis of slow coronary flow. *Angiology* 2007; 58: 401-7
33. Yayla Ç, Akboğa MK, Gayretli Yayla K et al. A novel marker of inflammation in patients with slow coronary flow: lymphocyte-to-monocyte ratio. *Biomark Med* 2016; 10: 485-93
34. Akboga MK, Canpolat U, Balci KG et al. Increased Platelet to Lymphocyte Ratio is Related to Slow Coronary Flow. *Angiology* 2016; 67: 21-6
35. Hudzik B, Szkodziński J, Lekston A, Gierlotka M, Poloński L, Gąsior M. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: novel marker of poor short-and long term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1097-102

To cite this article: Aytac BG, Aytac I, Lafci A, Postaci A, Dikmen B. The effect of pain management in laparoscopic cholecystectomy on recovery parameters. Turk J Clin Lab 2018; 9(3): 216-220.

■ Original Article

The effect of pain management in laparoscopic cholecystectomy on recovery parameters

Laparoskopik kolesistektomide ağrı yönetiminin derlenme parametreleri üzerine etkisi

Betül Guven AYTAC¹, Ismail AYTAC², Ayse LAFCI², Aysun POSTACI², Bayazit DIKMEN¹

¹Etilik Zübeyde Hanım Women's Diseases Education and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara/Turkey.

²Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara/Turkey

ABSTRACT

Aim: We aimed to observe the effects of analgesics used intraoperatively on the postoperative pain and recovery in patients underwent LC .

Material and Methods: ASA I-III group, aged 20-85 patients, who underwent LC surgery were included in the study. We denominated as groups the distribution of analgesics used in eight groups: control group(Group C) for patients without intraoperative analgesia; tramadol (Group T); metamizole (Group M); diclofenac (Group D); paracetamol (Group P); tramadol+metamizol (Group TM); tramadol+diclofenac (Group TD); tramadol+paracetamol (Group TP). Analgesics that can provide visual analog scale (VAS) ≤ 4 was considered effective. Additional analgesics were administered to the patients whom VAS was above 4 in recovery room. Recoveries of patients was determined with Aldrete Score.

Results: 31 patients control group, in 35 patients tramadol, in 36 patients, metamizole, in 32 patients diclofenac and in 31 patients paracetamol, in 56 patients tramadol+metamizol, in 31 patients tramadol+diclofenac and in 32 patients tramadol+paracetamol were used. In all groups used analgesics, VAS ≤ 4 could not be provided in first hour. In the patients used one analgesic alone and two analgesics together, lowest need for additional analgesics was in GP and GTP group within the first one hour. Aldrete scores were lowest in whom did not receive analgesics intraoperatively.

Conclusion: We consider that the management of pain in laparoscopic cholecystectomy should be done early postoperative period. All analgesics should be administered on the basis of the knowledge of their pharmacokinetic profiles.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy, postoperative pain, non-steroid analgesics

Corresponding author*:: Ayse LAFCI, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara/Turkey

E-mail: ayselafci971@gmail.com

Received 19.07.2018 accepted 24.07.2018

Doi: 10.18663/tjcl.445926

ÖZ

Amaç: Laparoskopik kolesistektomi ameliyatı geçiren hastalarda intraoperatif kullanılan analjeziklerin postoperatif ağrı ve derlenme üzerine etkilerini gözlemlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: ASA I-III risk grubunda, 20-85 yaş arası, LK geçiren hastalar çalışmaya dahil edildi. Kullanılan analjeziklerin isimlerine göre gruplar adlandırıldı: İntraoperatif analjezi uygulanmayan hastalar kontrol grubu (Grup C); tramadol (Grup T); metamizol (Grup M); diklofenak (Grup D); parasetamol (Grup P); tramadol + metamizol (Grup TM); tramadol + diklofenak (Grup TD); tramadol + parasetamol (Grup TP). Görsel analog skala (VAS) ≤ 4 sağlayabilen analjezikler etkili olarak kabul edildi. Derlenme odasında VAS 4'den büyük olan hastalara ek analjezikler uygulandı. Hastaların derlenmesi Aldrete Skoru ile belirlendi.

Bulgular: Kontrol grubunda 31 hasta, tramadol grubunda 35 hasta, metamizol grubunda 36 hastada, diklofenak grubunda 32 hasta, parasetamol grubunda 31 hasta, Tramadol + metamizol grubunda 56 hasta, tramadol + diklofenak grubunda 31 hasta ve tramadol + parasetamol grubunda 32 hasta bulunmaktaydı. Analjezik kullanan tüm gruplarda, intraoperatif analjezikler ile ilk saatte VAS ≤ 4 sağlanamadı. Hastalarda tek analjezik veya iki analjezik birlikte kullanıldığında ilk bir saat içinde, en düşük ek analjezik gereksinimi GP ve GTP grubunda idi. İntraoperatif analjezik uygulanmayanlarda Aldrete skorları en düşük düzeyde gözlemlendi.

Sonuç: Laparoskopik kolesistektomide ağrının erken postoperatif dönemde yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Tüm analjezikler, farmakokinetik profillerinin bilgisi temelinde uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: laparoskopik kolesistektomi, postoperatif ağrı, non-steroid analjezikler

Introduction

Laparoscopic cholecystectomy (LC) is one of the day-case elective surgical procedures commonly administered and is the first choice in the treatment of symptomatic gallstone disease. Time of recovery and discharge after non-complicated LC is mostly associated with intense pain on the first postoperative day, nausea-vomiting, fatigue-asthenia etc [1,2].

Patient convenience and early discharge from hospital should be provided after this short procedure considered as day case anesthesia. LC has a complex structure. Due to surgical incision, abdominal distension caused by intraperitoneal CO₂ insufflation, local trauma related to gallbladder bed dissection and chemical peritonitis caused by leakage of bile, tissue injury, nociceptor sensitization and central pain pathways activation occurs. Parietal pain occurs due to little abdominal incisions and abdominal wall injury. Visceral inflammation, and peritoneal stress and irritation caused by insufflation of CO₂ are responsible for development of visceral pain. Patients typically complain about a deep pain which is difficult to determine localization. This intense pain and nausea-vomiting which has a high incidence in laparoscopic interventions adversely affect early postoperative recovery of patients [3,4].

In our study, we aimed to observe the effects of analgesics used intraoperatively on the postoperative pain and recovery in patients underwent LC.

Material and Methods

The study was a single-center, prospective observational trial conducted at a 1100 bed tertiary care hospital. After getting approval of Scientific Research Evaluation Commission of our hospital (Decision number is 2012-332) and informed consents; consecutive, ASA I-III group, aged 20-85 patients, who underwent LC surgery were enrolled between June 1 and September 30, 2012.

Exclusion criteria: patients with renal (creatinine >1.6 mg/dL) or hepatic impairment (aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels are higher than twice the normal value), patients who have psychiatric and neurologic disease, who take medication for chronic pain, who have analgesic allergy or who need laparotomy during the operation.

Premedication was not administered to any subjects. The patients were provided with verbal information about how to evaluate postoperative pain. Visual Analogue Scale (VAS) begins with absence of pain (0) and ends with unbearable pain level (10). ECG, systolic, diastolic and mean blood pressures, heart rate and peripheral oxygen saturation was monitored in patients who brought to operating room. The intravenous catheter was inserted from the dorsum of the hand in all subjects. 5-10 ml/kg 0.9 % saline infusion was started. In all subjects standard anesthesia induction was performed with 4

to 6 mg/kg thiopental sodium, 0.1 mg/kg vecuronium bromide and 2 µg/kg fentanyl. Endotracheal intubation following efficient muscle relaxation was performed. Anesthesia maintenance was established with 1 MAC of sevoflurane within 50% oxygen in nitrous oxide. Intraabdominal CO₂ pressure was recorded. Standard analgesic orders included tramadol 100 mg iv., diclofenac 75 mg im., metamizol 1,000 mg iv., paracetamol 1,000 mg iv. were administered during wound sealing.

In the end of operation the effect of muscle-relaxant is antagonized by 0.01mg/kg atropine sulfate and 0.05 mg/kg neostigmine. Tracheal extubation was performed when adequate ventilation was maintained. In recovery room, the patients who said his/her name correctly were considered awake. Analgesic agent that can provide VAS ≤ 4 was considered effective. In all patients operation time, hemodynamic changes, VAS scores were recorded at baseline, 30th min and first, 4th, 12th and 24th hours postoperatively. Aldrete scores, the need for postoperative additional analgesics and additional analgesic agent preferred by the anesthetist, its dose, administration time and nausea-vomiting were recorded.

Data analysis was done by SPSS for Windows 11.5 package program. While descriptive statistics were indicated as mean ± standard deviation for continuous variables and median (not less than - not more than) for orderable variables, nominal variables were indicated as number of subject and (%).

Within groups the importance of the difference between monitoring times in terms of VAS scores was evaluated by using Wilcoxon's Sign test. The importance of the difference in amount of changes in VAS scores against time by the analgesics used during operation was investigated by Mann Whitney U test. Nominal variables were analyzed by Pearson's Chi-square and Fisher's Exact Chi-Square test. To check whether there is an statistically significant relation between changes in VAS scores and PCO₂ Spearman's Correlation test was used.

For p<0.05 the results were considered statistically significant.

Results

284 patients were included whose ages ranged from 22 to 84. Mean age was 51.8±13.8 years and mean body weight was 74.8±12.0 kg (Table 1). Median operation time was 60 min with an operation time ranged from 30 to 180 min. Intraabdominal pressure (IAP) level was 13.3±1.5 mm Hg and median Aldrete score was detected as 8. In 148 subjects were administered steroids for nausea vomiting prophylaxis (52.1%).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients

Variables	n=284
Age (years)	51.8±13.8
Body Weight (kg)	74.8±12.0
Operation Time (min)	60 (30-180)
Intraabdominal pressure (mmHg)	13.3±1.5
Aldrete Score	8 (7-9)
Use of Steroids (n)	148 (52.1%)

Patients according to analgesic drug type were divided into 8 groups. While in 31 patients analgesics were not used during operation (the group of control; Group C), in 134 patients one analgesic alone was used and in 119 patients two analgesics were co-administered. When the distribution of analgesics used alone was investigated; in 35 patients tramadol (the group of patients given tramadol; Group T), in 36 patients, metamizole (the group of patients given metamizole; Group M), in 32 patients diclofenac (the group of patients given diclofenac; Group D) and in 31 patients paracetamol (the group of patients given paracetamol; Group P) were used. When use of two analgesics together was investigated; in 56 patients tramadol+metamizol (Group TM), in 31 patients tramadol+diclofenac (Group TD) and in 32 patients tramadol+paracetamol (Group TP) were used (Table 2).

Table 2. Distribution of The Analgesics Used During The Operation

Analgesic drug type	n=284
Without analgesic administration	31 (10.9%)
Tramadol	35 (12.3%)
Metamizole	36 (12.7%)
Diclofenac	32 (11.3%)
Paracetamol	31 (10.9%)
Tramadol + Metamizole	56 (19.7%)
Tramadol + Diclofenac	31 (10.9%)
Tramadol + Paracetamol	32 (11.3%)

The comparison of VAS scores in the patients used one analgesic alone, VAS values were above 4. The lowest VAS value (4.5±1.2) was found in Group M (P<0.01). In the patients used two analgesics, VAS values was less than the Group C. At baseline, the lowest VAS value (4.31±1.2) was detected in TP group (P<0.05). When compared the VAS values of patients used tramadol, metamizole or tramadol/metamizole the lowest VAS value (4.39±1.1) at baseline was in TM group (P<0.01). When we compare the tramadol group, diclofenac



group or tramadol/diclofenac group with each other, the lowest VAS value (4.51 ± 0.7) at baseline was in tramadol/diclofenac group ($P < 0.05$). The comparison of VAS values of the patients used tramadol, paracetamol and tramadol/paracetamol the lowest VAS value (4.31 ± 1.2) at baseline was in TP group ($P < 0.05$). Additional analgesic requirement was lowest in the TP group ($n=4$; 12.5%) ($P < 0.01$).

Aldrete scores were lowest in the patients who did not receive analgesics (7.5 ± 0.6) ($P < 0.05$).

There was not a statistically significant correlation between VAS change and IAP levels (Table 3).

Table 3. Correlation Coefficient Between VAS Change and IAP

Variables	Correlation Coefficient	p-value
Baseline	0.028	0.6
30 min	0.073	0.2
60 min	0.060	0.3
4 hr	0.008	0.9
12 hr	0.037	0.5

Discussion

In this observational study, we aimed firstly to observe if routinely used analgesic drugs in our clinic is efficient enough and their effects on recovery profile in the patients who underwent laparoscopic cholecystectomy. We detected that both one analgesic alone and concomitant use of two analgesics did not provide sufficient analgesia in early postoperative period.

Studies on the effectiveness of tramadol become controversial. Although we observed that tramadol can not provide adequate postoperative analgesia; in contrast to our results, Pang et al. found that tramadol provided effective postoperative analgesia with minimal sedation in the patients underwent knee arthroplasty.[5] We consider that this variance may be related to different pain mechanism of additional visceral pain of cholecystectomy or the difference dose of administered tramadol in two study. However, De Witte et al. showed that tramadol was not efficient to reduce the pain in patients underwent laparoscopic surgery despite of high doses (3 mg/kg) [6]. Vickers et al. and Naguib et al. reported that tramadol provided effective analgesia if it was used postoperatively without respiratory depression compared to morphine[7,8]. This is attributed to short term efficacy of tramadol.

We observed that in the paracetamol group the need for additional analgesics was found significantly lower than in the control group within first hour postoperatively. Kehlet et al.

showed that intraoperative usage of intravenous paracetamol reduced postoperative opioid consumption as well as increased patient satisfaction [9]. It is stated [10] that fast and high-quality recovery was maintained with routine use of NSAID drugs and COX2 inhibitors and paracetamol with low-dose opioids in laparoscopic cholecystectomy. It was shown that paracetamol was a better analgesic compared to placebo and combination of paracetamol with the other NSAID drugs and COX2 inhibitors was proposed.

NSAID drugs and paracetamol were found not to be effective as opioids in post-laparoscopic pain. In particular, short-acting opioids were found more effective in shoulder pain following laparoscopy. Postoperative side-effects of NSAID drugs were found less than opioids. However it was found that opioid-related side effects were not to a level that affect patient discharge and use of single dose short-acting opioid provided more effective analgesia [11]. However, as it extends recovery time and has side effects, routine use of opioids in pain treatment following laparoscopic cholecystectomy is not recommended. Use of short-acting opioids was proposed only in case of need in addition to the main analgesic treatment.

The absence of significant difference in postoperative VAS scores between analgesic agents used intraoperatively and the combinations of them can be attributed to presence of many factors (operation duration, intraabdominal PCO2 pressure, use of drain in the end of operation) reducing and increasing the pain and coexistence of several pain mechanisms in laparoscopic cholecystectomy [12]. In a study conducted by Barczynski et al. the advantages and disadvantages of pneumoperitonium CO2 pressure used during laparoscopy in the patients underwent LC surgery [13]. According to the study lower CO2 pressure (7 mmHg) was found more effective for postoperative pain, postoperative shoulder pain and 5-day quality of life compared to standard pressure (12mmHg). In our study it was observed that pneumoperitonium CO2 pressure was used averagely 13.3 ± 1.5 mmHg. However in the patients used lower or higher pressure there were no significant difference in postoperative analgesia. This situation can be due to CO2 pressures used in the patients observed in our study being more close to standard pressures and not preferring lower CO2 pressures.

Steroids are occasionally used intraoperatively for the purposes of nausea-vomiting prophylaxis. Dexametazone is effective in reduction of postoperative pain [14]. In our study the effect of steroid usage on postoperative pain was not be shown clearly.

Conclusion

In patients undergoing laparoscopic cholecystectomy intraoperative analgesics are not adequate to relief postoperative pain. We consider that the management of pain in laparoscopic cholecystectomy should be done early postoperative period. All analgesics should be administered on the basis of the knowledge of their pharmacokinetic profiles.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Paul F. White. The Changing Role of Non-opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. *Anesth Analg* 2005; 101: 5-22
2. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative Dexamethasone Improves Surgical Outcome After Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Surg* 2003; 238: 651-60
3. Alexander JI. Pain after Laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997; 79: 369-78
4. Kaba A, Joris J. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *Curr Anaesth Crit Care* 2001; 12: 159-65
5. Pang WW, Wu HS, Tung CC. Tramadol 2,5mg * kg⁻¹ appears to be the optimal intraoperativeloading dose before patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 2003; 50: 48-51
6. J De Witte, GW Rietman, G Vandenbroucke. Post-operative effects of tramadol administered at wound closure. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 190-95
7. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizum J. Tramadol:Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 1992; 47: 291-96
8. M Naguib, M Attia, AH Samarkandi. Wound closure tramadol administration has a short-lived analgesic effect. *Canadian Journal of Anesthesia* 2000; 47: 815-18
9. Kehlet H, Werner UM. Role of paracetamol in acute pain management. *Drugs* 2003; 63: 15-21
10. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006; 104: 835-46
11. Alexander JI. Pain after Laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997; 79: 369-78
12. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006; 104: 835-46
13. Barczynski M, Herman RM. A prospective randomized trial on comparison of low-pressure (LP) and standard-pressure (SP) pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 533-53
14. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H et al: Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238: 651

■ Original Article

The effectiveness of intramedullary nailing on the fixation of tibia diaphyseal fractures: Biomechanical point of view

Biyomekanik bakış açısıyla, intramedüller çivilemenin tibia diyafiz kırıklarının fiksasyonu üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi

Tolga TOLUNAY^{1*}, Mehmet Orcun AKKURT², Ahmet Sukru SOLAK³

¹ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara/ Turkey

² Yenimahalle Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara/Turkey

³ Bozok University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Yozgat,/Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to exhibit the success rate of nailing on tibia shaft fractures. Biomechanical advantage of the nails was also evaluated and discussed in this study.

Material and Methods: Reamed and static interlocking intramedullary nailing was performed with closed or mini-open reduction in 35 patients (25 males, 10 females; mean age 37.14±13.13 years). 27 fractures were closed and 8 fractures were open fractures. The evaluation in the study was performed according to Johner and Wrush criteria.

Results: The mean follow-up period was 12.5 months (range 5 to 20 months). Union occurred in all patients. Mean union period was 17.02±7.96 weeks. In four cases, a valgus angulation of 2-5 degrees was detected that whom had distal third tibial fractures. In one case, an external rotation more than 10° was detected and in another case, grave claudication was shown. In two cases, extremity shortening of 6-10 mm was seen. According to ankle and subtalar mobility; 27 (77.1%) of the patients were recorded as excellent, 7 (20%) good, 1 (2.9%) moderate results. According to Johner and Wrush criteria; 54.3% of the patients were recorded as excellent, 34.3% good, 8.6% moderate and 2.8% bad results.

Conclusion: This study suggests that reamed interlocking intramedullary nailing is an effective method in tibia diaphyseal fractures because of successful functional results, high union and low complication rates. On the biomechanical side, anti-rotation of the fixation area and axial load sharing capacity of nailing has critical demand on fracture healing.

Keywords: Tibia diaphyseal fractures, biomechanics, intramedullary nailing, interlocking screws

Corresponding author*: TolgaTolunay, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara/ Turkey

E-mail: tolgatolunay@hotmail.com

Received 01.07.2018 accepted 06.08.2018

Doi: 10.18663/tjcl.439534

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı, tibia diyafiz kırıklarında intramedüller çivilemenin başarı oranını değerlendirmektir. Bu çalışmada ayrıca çivilerin biyomekanik avantajları da değerlendirildi ve tartışıldı.

Gereç ve Yöntemler: Kilitli oymalı intramedüller çivileme, 35 hastada (25 erkek, 10 kadın; yaş ortalaması $37,14 \pm 13,13$) kapalı veya mini açık redüksiyon ile yapıldı. Tibia kırıklarının 27'si kapalı, 8'i açık kırıktı. Tüm hastalara oymalı ve statik kilitlemeli intramedüller çivileme yapıldı. Çalışmada hastalar Johner ve Wrush kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 12,5 ay (5-20 ay) idi. Hastaların hepsinde kaynama gerçekleşti. Ortalama kaynama süresi $17,02 \pm 7,96$ hafta idi. Tibia 1/3 distal kırığı olan dört olguda 2-5 derecelik valgus açılanması saptandı. Bir olguda, dış rotasyon 10^0 'dan fazla tespit edildi ve başka bir olguda da yürümede belirgin aksama tespit edildi. İki olguda, 6-10 mm'lik ekstremité kısalığı tespit edildi. Ayak bileği ve subtalar eklem hareketlerine göre; hastaların 27'si (%77,1) mükemmel, 7'si (%20) iyi, 1'i (%2,9) orta dereceli olarak değerlendirildi. Johner ve Wrush kriterlerine göre; hastaların %54,3'ü mükemmel, %34,3'ü iyi, %8,6'sı orta ve %2,8'i kötü olarak saptandı.

Sonuçlar: Kilitli oymalı intramedüller çivilemenin, tibia diyafiz kırıklarında başarılı fonksiyonel sonuçları, yüksek kaynama oranları ve düşük komplikasyon oranları nedeniyle etkin bir tedavi olduğunu düşünmekteyiz. Biyomekanik açıdan bakacak olursak, fiksasyon alanının anti-rotasyonunun ve çivilemenin aksiyel yük paylaşım kapasitesinin, kırık iyileşmesi üzerinde kritik bir öneme sahip olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Tibia diyafiz kırıkları, biyomekanik, intramedüller çivileme, kilitleme vidaları

Introduction

Tibia fractures are among the most common fractures in traumatology [1]. They constitute approximately 10% of long bone fractures [2]. Due to its anatomic position, they are the most common seen long bone fractures [3]. Conservative treatment with plaster, external fixation, osteosynthesis with plate screw and intramedullary nailing are frequently used in the treatment of tibia diaphysis fractures [4,5]. Superiority of one of the treatment options is not definitely defined. Each technique has its advantages depending on various factors. Choosing a treatment option that is not appropriate for the peculiarities of the patient and the fracture may lead to very heavy iatrogenic complications and prolong the treatment duration [6].

Interlocking intramedullary nailing is the most efficient methodology in tibia shaft fractures in order to protect patients from joint stiffness and mobilize and activate them as soon as possible [1]. When inserted in closed intervention, reamed interlocking intramedullary nailing has been more frequently preferred over other surgery methods due to the bone union ensured by the fractured hematoma, the low complication rate and the reliable stabilization it does provide [7].

A general knowledge on nail biomechanics and biology

is required for providing a better understanding of the intramedullary nail. Implants share torsional, bending and compressive loads with the osseous structure that surrounds it and are inserted to the bone not close to the fracture site.

Material and Methods

Our study comprised 35 patients who were treated by reamed interlocking intramedullary nailing methodology after the year 2005 and were regularly followed. Reamed interlocking intramedullary nailing was performed with closed or mini-open reduction in 35 patients (25 males, 10 females; mean age 37.14 ± 13.13 years) (Table 1). Static locking was applied to all fractures. The fractures were categorized according to the AO classification [8]. According to this classification our patients were grouped as Group A:22 patients (77.1%), Group B:11 patients (22.9%) and Group C: 2 patients (5.5%). 8 open and 27 closed fractures were identified. When divided according to the Gustilo-Anderson classification [9] the open fractures were 5 patients for Type 1 and 3 patients for Type 2 (Table 2).

Average time of patients before being admitted to surgery was 4.68 ± 1.89 days. Postoperative mobilization time after surgery was 2 days and duration of hospital stay was 8.54 ± 4.40 days (Table 1).

Table 1: Patients and operative demographics

Gender, n (%)	
-Male	25 (%71,4)
-Female	10 (%28,6)
Age* (year)	37,14±13,13
Duration of operation* (day)	4,68±1,89
Post-operative mobilization** (day)	2 (1-30)
Hospitalization time* (day)	8,54±4,40
Fracture healing time* (week)	17,02±7,96
*Mean±Standard Deviation	
**Median (minimum-maximum)	

Table 2: Classification and comparison of fractures

AO Classification n (%)	35 (%100)
-Group A	22 (%77,1)
- Group B	11 (%22,9)
- Group C	2 (%5,5)
Fracture Type n (%)	35 (%100)
-Open	8 (22,8)
-Closed	27 (%77,2)
Gustilo-Anderson Classification n (%)	8 (%100)
-Type 1	5 (%62,5)
-Type 2	3 (%37,5)

Patients were operated in supine position on the operation table with the help of fluoroscopy. Tourniquet was not applied to the patients who were being inserted intramedullary nailing. According to their general condition, patients received general, epidural or spinal anesthesia.

In the post-surgery period, patients were followed up on a monthly basis. Graphics of antero-posterior as well as sides of the patients were taken. Within the first month, patients were not allowed to load on their broken legs. At the end of the first month, progressive load was given according to the bone union viewed on the graphics. Dynamization was applied on patients who were evaluated to be weak in terms of bone union on the graphics. Fracture healing was present when combining callus tissue had been observed on at least 3 cortices on double-sided graphics and patients were able to fully load without pain. Results of our study were evaluated according to Johner and Wruhs Criteria [10].

Informed consent was obtained from all patients and the study was approved by the local Ethics Committee.

Results

The mean follow-up period was 12.5 months (range 5 to 20 months) (Figure 1). Union occurred in all patients, except one. Mean union period was 17.02±7.96 weeks. Dynamization was applied to 10 patients (28.5%) due to delay of bone union. In four cases, a valgus angulation of 2-5 degrees was detected who had distal third tibial fractures. In one case, an external

rotation of more than 10° was detected and in another case, grave claudication was shown. In two cases, extremity shortening of 6-10 mm was seen. According to ankle and subtalar mobility; 27 (77.1%) of the patients were recorded as excellent, 7 (20%) good, 1 (2.9%) moderate results. According to Johner and Wruhs criteria; 19 patients (54.3%) were recorded as excellent, 12 patients (34.3%) good, 3 patients (8.6%) moderate and 1 patient (2.8%) as bad.



Figure 1. A: Before surgery, **B:** After surgery first month, **C:** After surgery 4th month, **D:** After surgery 6th month

In the postoperative term, superficial infection was observed in two patients on the incision line of the knee region. The infection was treated with appropriate antibiotics. The anterior knee pain complaint of one patient was mitigated by extracting the intramedullary nailing after bone union. Vascular damage, neurologic deficit, compartment syndrome, osteomyelitis, deep venous thrombosis, breaking of screws or lock screws was not observed.

Discussion

Conservative treatment with plaster, external fixation, osteosynthesis with plate screw and intramedullary nailing are frequently used in the treatment of tibia diaphysis fractures [4,5]. Superiority of one of the treatment options is not definitely defined. Each technique has its advantages

depending on various factors. Carefully choosing the treatment option, restoration of the structural stability and keeping mechanical axes of the tibia body within acceptable limits are the criteria for a successful treatment. Acceptable reduction with morbidity at the minimum may be achieved with a different treatment option for each patient [11].

Conservative treatment methodologies applied in the treatment of tibia shaft fractures are easily applicable and cost efficient. Complications deriving from surgery are not observed in these methodologies. However, it is also mentioned in literature that in patients who underwent conservative treatment, complications like joint stiffness due to long immobilization, difficult scar caring due to open fractures, angulation of extremities, rotation, shortening and delay in bone union are frequently seen [12].

Many surgical treatment options have been developed in order to eliminate the disadvantages of conservative methods. Plate-screw, which is one of these options, has been used for long years. Complications like leading to high infections specifically in open fractures even if anatomic and rigid internal identification has been obtained, not achieving high bone union due to soft tissue and periost injury, not enabling early mobilizations and breaking of plates have led to the development of alternative surgical methodologies [13].

Subcutaneous and locking plates have been promising in alleviating these complications and have been specifically found significant for fractures close to the joint surface [14]. External fixators that are one of the methods used for tibia shaft fracture have been successfully used for Type 3 open fractures as they allow for minimal soft tissue damage, preserve blood flow at the fracture line, accelerates bone union by allowing dynamization, enabling early mobilization by ensuring rigid fixation. Adaptation problem between patients and devices, pin site infections, high rates of malunion and reoperation as well as high neurovascular injury risk restrict the usage of external fixators [15].

Reamed interlocking intramedullary nailing has been preferred more frequently due to high union rates because of preserving hematoma when applied closed, enabling early loading, ensuring reliable stabilization and presenting low rates of complication [7].

Material properties, cross-sectional shape, anterior bow and the diameter are intrinsic specificities that affect the nail biomechanics. Fixation of biomechanics is also affected by extrinsic variables like medullary canal reaming, fracture stability and applying locking bolts. Torsion, compression and tension are the load types on an IM nail. The presence of a longitudinal

slot of nails has a greater effect on torsional stability [16]. In order to enable the inserting of larger nails on closed diaphyseal long-bone fractures, canal diameters with IM reamers were expanded. Factors like nail size, number of locking screws or bolts, distance of the locking screw or bolt from the fracture area are among the factors effecting stability. Torsional friction in the medullary cavity is increased by fluting of the nail.

Reamed nails can be statically or dynamically inserted according to the type of fracture. Screws used in reamed nailing increase stability by resisting to axial and rotational forces [17]. Using fully grooved single screw is generally sufficient for distal locking. However, using 2 screws is advised for distal fractures. The valgus and varus are thereby specifically protected from rotation. We preferred static nailing for all patients on whom intramedullary nailing was inserted. Nailing was generally done with 1 screw at the proximal and 2 screws at the distal. Nailing with one screw at the distal and proximal was done at some cases which we evaluated as sufficient.

Translation and rotation at the fracture site are restricted by interlocking screws inserted proximal and distal to the fracture line. Toggling of the bone is enabled by minor movements occurring between the nail and screw. Nail bending rigidity and nail fit are affected by the diameter of the nail. An appropriate nail is important to maintain fracture reduction and assist the minimization of movement between nail and bone.

Reamed intramedullary nailing was used for all patients. Average healing time was 17.02 ± 7.96 weeks. No difference with respect to healing time was found when compared with other studies in literature [11]. Bone healing time of 3 patients was 20 weeks and more. These patients had additional orthopedic pathologies in addition to tibia fractures. Dynamization was needed for all of these patients. It was remarkable that these patients stayed the longest in hospital of the entire group in the study.

More stress is put on the locking stress when the fracture is closer to the distal locking screws and the nail receives less cortical contact [18]. To reverse the condition, the fracture gains rotational stability when the distal locking screw is far from the fracture area. This is in relation to the nail friction in the medullary cavity [19]. Stability is insignificantly affected by oblique or transverse orientation of distal screws in distal-third tibia fractures [20]. Fracture biomechanics is affected by the location of the distal locking screws. Blocking screws are helpful in the alignment of femur and tibia non diaphyseal fractures. Metaphyseal fragments demand inserting multiple locking screws. The placement of blocking screws can facilitate the alignment of non-diaphyseal fractures of the femur and tibia. The primary stability of fixed fracture can be improved by blocking screws [21].



Dynamization procedure should ensure the bridging between the fracture ends by organizing cyclical micro movements at the fracture line and ensuring continuous compression at the callus tissue [22]. Richardson et al. [23] came to the conclusion that dynamization is most effective in the postoperative week 6. Alho et al. [24] found that dynamization accelerated bone healing. But too early dynamization is leading to shortening and misalignment of the fracture. Therefore, they advised that dynamization should not be performed before postoperative month 4 [24]. We thought that dynamization is required when healing is delayed. In our study, dynamization was not performed as a routine. However, dynamization was applied to 10 (28.5%) patients by whom we evaluated that healing was delayed. Duration for dynamization was minimum 3 months and maximum 10 months. Average dynamization time was identified as 4.8 months.

Frontal knee pain is one of the problems faced after intramedullary nailing. Frontal knee pain has been researched in several studies. Cases of patellar tendon split approach have been seen more frequently than in the parapatellar approach. Only one patient in our study experienced frontal knee pain. It was thought that this pain was caused by the irritation of the patellar tendon through the intramedullary nail. Intramedullary nail was removed after bone healing and complaints decreased significantly.

Apart from the discussion on whether intramedullary nailing should be done, it is more important to decide whether the nailing should be reamed or unreamed. The aim of reaming is increasing the adaptation between the screw and the medullary canal as well as increasing stability by inserting larger screws. Contact area is increased by 38% by a 1 mm reamer in cases of same size of reamer and nail [25]. More rigidity in bending and torsion is ensured by inserting nails with a larger diameter. Reamed nails ensure more stable biomechanical fixation stability compared to unreamed nails [26].

Moreover, it was found that the debris emerging from reaming have osteogenic character [27]. It has to be known that the size of the screw used in intramedullary nailing of tibia shaft fractures should be large enough to resist loading and opposite forces resulting from joint movements. As the size of the screw grows, so does the structural stability and flexion rigidity [25]. Bone healing may change according to the coherence between the geometric specificities of the screw and the bone and the screw-bone contact surface affecting the stabilization of the fracture [28]. This shows that large screws as much as possible should be used to increase stability.

Blachut et. al [29] conducted a randomized and prospective study comprising 136 closed tibia fractures. Reamed interlocking

intramedullary nailing was inserted to 73 patients and unreamed interlocking intramedullary nailing was inserted to 63 patients. Bone healing rate of 96% was obtained for reamed nailing and 89% for unreamed nailing. 2 broken screws were seen in the reamed cases and 10 for the unreamed. The result of the study revealed that an even worse healing was experienced in unreamed nailing as well as delay in the bone healing although blood building was disrupted at the minimum. No disadvantage was identified in reamed nailing compared to unreamed nailing with respect to complications and reamed nailing was advised [29]. Keating et al. [30] compared the application of reamed and unreamed intramedullary nailing in open tibia fractures and found no significant difference in terms of bone union time, malunion, infection and broken material. Similar results have been obtained in both treatment methodologies [30]. The reamed technique was used for all our patients in our study and implant insufficiency was not observed in any one. We think that this is correlated with the engagement of larger and more solid screws after the reaming intervention.

Conclusion

In conclusion, material properties, diameter, cross-sectional shape, anterior bow, and the presence of locking screws affect the biomechanical characteristics of the nail [31]. Titanium alloy and 316L stainless-steel are the two most frequently used materials for the IM nails. Although the stainless-steel nails have 25% more torsional rigidity than did the titanium alloy version. [32]. Torsional rigidity and the amount of contact within the medullary canal are affected by the cross-sectional shape of the nail. As a result, reamed interlocking intramedullary nailing is recommended in tibia diaphysis fractures due to low complication rates, quick bone union and better functional results.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Daşar U, Mutlu T, Ülker A, Satılmış AB, Ersan Ö. Erişkin Tibia Diafiz Kırıklarının Cerrahi Tedavisinde Kilitli İntramedüller Çivi Uygulaması. ACTA Med Alanya 2018; 2: 9-13.
2. Hu XJ, Wang H. Biomechanical assessment and 3D finite element analysis of the treatment of tibial fractures using minimally invasive percutaneous plates. Exp Ther Med 2017; 14: 1692-1698.
3. Schmidt AH, Finkemeier CG, Tornetta P. Treatment of closed tibial fractures. Ferlic DC. Instructional Course Lectures. Colorado, 2003; 607-22.

4. Subaşı M, Kesmenli CC, Aslan H, Çakır Ö, Kapukaya A. Tibia kırıklarının intramedüller çivi ile tedavi sonuçları ve bir amputasyon olgusu. *Artroplastisi Artroskopik cerrahi* 2002; 13: 227-32.
5. Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işıkan UE. Tibia kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. *J Harran Univ Med Fac* 2017; 14: 160-70.
6. Khoury A, Liebergall M, London E, et al. Percutaneous plating of distal tibial fractures. *Foot Ankle Int* 2002; 23: 818-24.
7. Court-Brown CM. Fractures of tibia and fibula. In: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown C. *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. Sixth Edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2006; 2080-146.
8. Martin JS, Marsh JL, Bonar SK, DeCoster TA, Found EM, Brandser EA. Assessment of the AO/ASIF fracture classification for the distal tibia. *J Orthop Trauma* 1997; 11: 477-83
9. Kim PH, Leopold SS. In brief: Gustilo-Anderson classification. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 3270-74.
10. Johner R, Wruhs O. Classification of tibial shaft fractures and correlation with results after rigid internal fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 178: 7-25.
11. Burç H, Dursun M, Orhun H, Gürkan V, Bayhan I. Treatment of adult tibial diaphysis fractures with reamed and locked intramedullary nailing. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009; 43: 7-13.
12. Toivanen JA, Honkonen SE, Koivisto AM et al. Treatment of the low energy tibial shaft fractures. Plaster cast compared with intramedullary nailing. *Int Orthop* 2001; 25: 110-13
13. Russell AT. Fractures of the shaft of the tibia. In: Rockwood CA, Green DP(eds). *Rockwood and Green's Fractures in Adults*, 4. ed., Philadelphia: Lippincott Company 1996; 2127-99
14. Whittle AP, George WW. Fractures of lower extremity, In: S. Terry Canale eds. *Campbell's Operative Orthopaedics Tenth Edition*, Philadelphia, Mosby 2003; 2725-72
15. Ilizarov GA. The historical background of transosseous osteosynthesis. In: Green SA eds. *Transosseous Osteosynthesis*, Berlin, Springer-Verlag 1992; 3-62
16. Russell TA, Taylor JC, LaVelle DG, Beals NB, Brumfield DL, Durham AG. Mechanical characterization of femoral interlocking intramedullary nailing systems. *J Orthop Trauma*. 1991; 5: 332-40.
17. Karaarslan A, Acar N, Ünal M. Comparison of the Resistance of Proximal Locking Screws in Tibia Nailing System – A Biomechanical Study. *Med J SDU* 2018; 25: 19-25
18. Lin J, Lin SJ, Chen PQ, Yang SH. Stress analysis of the distal locking screws for femoral interlocking nailing. *J Orthop Res* 2001; 19: 57-63.
19. George CJ, Lindsey RW, Noble PC, Alexander JW, Kamaric E. Optimal location of a single distal interlocking screw in intramedullary nailing of distal third femoral shaft fractures. *J Orthop Trauma* 1998; 12 : 267-72.
20. Chen AL, Tejwani NC, Joseph TN, Kummer FJ, Koval KJ. The effect of distal screw orientation on the intrinsic stability of a tibial intramedullary nail. *Bull Hosp Jt Dis* 2001-2002; 60: 80-83.
21. Krettek C, Miclau T, Schandelmaier P, Stephan C, Mohlmann U, Tscherne H. The mechanical effect of blocking screws ("Pollerscrews") in stabilizing tibia fractures with short proximal or distal fragments after insertion of small diameter intramedullary nails. *J Orthop Trauma* 1999; 13: 550-53.
22. Kenwright J, Gardner T. Mechanical influences on tibial fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 355: 179-190.
23. Richardson JB, Gardner TN, Hardy JR, Evans M, Kuiper JH, Kenwright J. Dynamisation of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 412-16.
24. Alho A, Ekeland A, Strømsøe K, Follerås G, Thoresen BO. Locked intramedullary nailing for displaced tibial shaft fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72: 805-9.
25. Bechtol JE, Kyle RF, Peren SM. Biomechanics of Intramedullary Nailing Browner BO. *The Science and Practice of Intramedullary Nailing*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins 1996; 85: 105.
26. Fairbank AC, Thomas D, Cunningham B, Curtis M, Jinnah RH. Stability of reamed and unreamed intramedullary tibial nails: A biomechanical study. *Injury* 1995; 26: 483-45.
27. Larsen LB, Madsen JE, Høiness PR, Øvre S. Should insertion of intramedullary nails for tibial fractures be with or without reaming? A prospective, randomized study with 3.8 years' follow-up. *J Orthop Trauma* 2004; 18: 144-49.
28. Chapman MW. The effect of reamed and nonreamed intramedullary nailing on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 355: 230-38.
29. Blachut PA, O'Brien PJ, Meek RN, Broekhuysen HM. Interlocking intramedullary nailing with and without reaming for the treatment of closed fractures of the tibial shaft. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 640-46.
30. Keating JF, O'Brien PJ, Blachut PA, Meek RN, Broekhuysen HM. Locking intramedullary nailing with and without reaming for open fractures of the tibial shaft. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 334-41.
31. Bong MR, Kummer FJ, Koval KJ, Egol KA. Intramedullary nailing of the lower extremity: biomechanics and biology. *J Am Acad Orthop Surg* 2007; 15: 97-106.
32. Aitchison GA, Johnstone AJ, Shepherd DE, Watson MA. A comparison of the torsional performance of stainless steel and titanium alloy tibial intramedullary nails: a clinically relevant approach. *Biomed Mater Eng* 2004; 14: 235-40.

■ Orijinal Makale

Yenidoğan izole konjenital kalp bloklarında pacemaker implantasyonu: Tek merkez deneyimi

Pacemaker implantation in newborn isolated congenital heart blocks: A single center experience

Murat KOÇ

Dr.Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/Türkiye

ÖZ

Amaç: Yenidoğan döneminde izole konjenital tam kalp bloğu oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Genellikle anne kanında alta yatan immun sistem hastalıklarına bağlı gelişen otoantikörlerin plasenta yoluyla geçişi ile bebeğin kalp ileti sisteminde fibrozis ile sonuçlanmasının neden olduğu bilinmektedir. Erken dönemde tanı konulmayan ve tedavi edilmeyen hastalarda yüksek oranda ani bebek ölümü ve ciddi morbidite ile kendini gösterir. Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizin konu ile ilgili tecrübelerini aktarmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 2011-2017 yılları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde izole kalp bloğu nedeniyle cerrahi olarak epikardiyal kalp pili implante edilen 9 hasta (1 erkek, 8 kız) retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Altı hastada (%67) kalp bloğu tanısı intrauterin hayatta iken yapılan fetal ekokardiyografi incelemesi ile kondu. 3 (%33) hastamızda ise doğumdan sonra ortaya çıkan bradikardi sonrası çekilen elektrokardiyografiler (EKG) ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemeleri ile tanı konuldu. Hastaların 8 (%89)'ünde annede otoimmün bir hastalık bulunmaktaydı. Bunların %62'si Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) (n=5), %38'i Sjögren Sendromu (n=3) tanıları ile takip edilmekteydi. Tüm hastalara epikardiyal kalp pili implante edildi. Bir hastada postoperatif 2. ayda sepsis nedeniyle mortalite görüldü. Diğer hastaların takipleri sorunsuz olarak devam etmektedir.

Sonuç: Yenidoğan dönemi tam kalp bloğu yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir durumdur. Artan tecrübe ile birlikte fetal ekokardiyografi prenatal dönemde birçok konjenital kalp hastalığının tanısının konulmasını sağlamaktadır. Epikardiyal kalp pili implantasyonu mortalite ve morbiditede belirgin derecede azalma sağlayan tek tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, kalp bloğu, kalp pili

Sorumlu Yazar*: Murat KOÇ, Dr.Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara/Türkiye

E-posta: drmuratkoc@yahoo.com

Received 16.08.2018 accepted 12.09.2018

Doi: 10.18663/tjcl.454171

ABSTRACT

Aim: isolated congenital complete heart block in the neonatal period is a very rare disease. Generally, fibrosis in the conduction system of newborn caused by antibodies of mother with autoimmune disease is responsible for this complete heart block. This situation is related with high risk of sudden infant death and serious morbidities in undiagnosed and untreated newborns. In this study we aim to share our experience about these patients.

Material and Methods: 9 patients (1 male and 8 female) whom implanted epicardial pacemaker due to isolated complete heart block were retrospectively evaluated in Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health Research and Training Hospital Cardiovascular Surgery clinic between 2011-2017 were evaluated retrospectively in this study.

Results: Disease was diagnosed in 6 (67%) patients during intrauterine period with fetal echocardiography and in 3 (33%) patients diagnosis was achieved with electrocardiography and transthoracic echocardiography after bradycardia was seen. There were autoimmune disorders in mothers of 8 (89%) infants. 62% of them were already had Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (n=5) and 38% of them had sjören's syndrome (n= 3). Epicardial pacemaker implantation was performed in all of our patients. One postoperative mortality was seen due to sepsis at 2nd month. Other patients' early and midterm follow-ups have been favorable.

Conclusion: Isolated heart block in newborn has high mortality and morbidity rates. After improvements in technology fetal echocardiography can help us to diagnose a lot of congenital heart disease. Epicardial pacemaker implantation is the only treatment option which can decrease mortality and morbidity rates.

Keywords: newborn, heart block, pacemaker

Giriş

İzole konjenital tam kalp bloğu (KTKB) yaklaşık olarak 15.000-22.000 canlı doğumda bir karşılaşılan oldukça nadir bir hastalıktır [1,2]. Çoğunlukla pasif immünite geçişli otoimmün bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Maternal SSA/Ro ve/veya SSB /La spesifik otoantikörlara plasenta yoluyla maruz kalan fetüs ve infantlarda görülmektedir. Bu otoantikörlar gebeliğin 2. trimesterinin ortalarından itibaren fetal dolaşıma girmeye başlar ve yapısal bir defekt olmaksızın iletim sisteminde inflamasyon, kalsifikasyon ve fibrozise neden olarak atriyoventriküler nod seviyesinde iletim bloğuna yol açar. Hastaların annelerinde sıklıkla sjögren sendromu ya da sistemik lupus eritematozus (SLE) bulunmaktadır. Hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan izole KTKB maternal otoantikörlarla ilişkili değıldir [3,4].

Hastalık oldukça nadir görülmesine rağmen doğum öncesi ve sonrasında yüksek oranda mortalite görülmektedir. Bu nedenle düşük seyreden kalp hızı, ventriküler disfonksiyon bulgularının varlığı ve EKG verileri ile erken dönemde kalp pili uygulanması açısından dikkatlice değılendirilmelidir. Eğer uygun zamanlama ile yeterli kalp hızı sağlanamazsa hastalarda kısa sürede dilate kardiyomyopati gelişmektedir.

Bu çalışmada merkezimizde yenidoğan döneminde epikardiyal kalp pili implantasyonu ile tedavi edilen izole KTKB hastalarının erken ve orta dönem özelliklerinin retrospektif olarak değılendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar:

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde 2011-2017 yılları arasında izole KTKB nedeniyle pediatrik kardiyoloji ve kalp ve damar cerrahisi konseyinden karar alındıktan sonra acil epikardiyal kalp pili implantasyonu yapılan 9 hasta (1 erkek, 8 kız) retrospektif olarak değılendirildi.

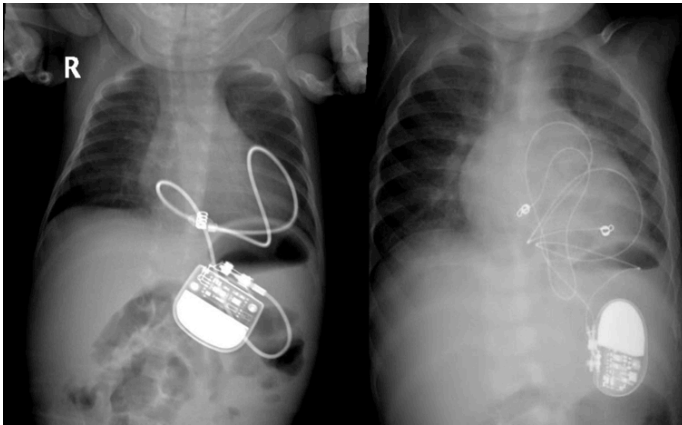
Patent foramen ovale (PFO) ve patent duktus arteriozus (PDA) dışındaki doğumsal kalp defekti bulunan ve doğumsal kalp hastalığı nedeniyle ameliyat olduktan sonra kalp bloğu gelişen hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastaların tüm tıbbi bilgileri hastanemiz tıpta uzmanlık eğitim komisyonu ve başhekimliğinin onayı alındıktan sonra elektronik arşiv kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, gestasyonel yaşı, ameliyat tarihindeki yaşı, ameliyat tarihindeki vücut ağırlığı, kalp hızı, elektrokardiyografi

(EKG) bulguları, ekokardiyografi (EKO) bulguları, kalp pili endikasyonları, ameliyat kayıtları ve pacemaker verileri, kontrol EKG kayıtları ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Cerrahi Yöntem:

Hastalara kalp ve damar cerrahisi ameliyathanesinde ksifoid bölgeden mini sternotomi yapıldı, perikard vertikal olarak açıldı ve sağ ventrikül üzerinde koronerlerden uzak ve uygun eşik değer ölçümü alınan bölgeye Medtronic Capsure® EPI 4968 ya da 4965 epikardiyal elektrot implante edildi. Daha sonra insizyon kaudale doğru uzatıldı ve musculus rectus abdominis kasının fiasiasının altında oluşturulan cebe St. Jude Microny 2525T™ single chamber pacemaker implante edildi (Resim 1). Bir hastada oldukça düşük doğum ağırlığına sahip olması ve yeterli cilt altı dokusunun bulunmaması nedeniyle tam median sternotomi yapıldı, sol plevra açıldı ve batarya diafragma üzerine tespit edildi.



Resim 1: Yenidoğan hastada kalp pili ve elektrotun radyolojik olarak görünümü

İstatistiksel yöntem:

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS Windows 16.0 (SPSS Inc. IL, USA) yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart deviasyon, sayı ve sıklık (%) olarak verildi.

Bulgular

Altı hastada (%67) intrauterin dönemdeki takiplerinde fetal ekokardiyografi ile bradikardi ve kalp bloğu tanısı konulmuştu. Prenatal tanı alan hastalarımızın ortalama gestasyonel tanı yaşı 25.6 ± 1.6 idi. Üç (%37) hasta postnatal muayene ve EKG ile tanı almıştı, bu hastaların ikisinin annelerine yapılan klinik ve laboratuvar incelemeler sonrası SLE tanısı konulmuştu. Prenatal dönemde kalp bloğu tanısı almış olan fetüslerin annelerinden üçü SLE, ikisi sjögren sendromu nedeniyle daha önceden takipli iken bir anneye de gebelik sırasında sjögren sendromu tanısı konulmuştu. Bu hastaların annelerinde

yapılan serolojik test çalışmalarında ANA (n=3), anti-Ro (n=2) ve anti-La (n=1) sonuçları pozitifti.

Hastaların gestasyonel doğum zamanı en küçük 26 hafta en büyük ise 39 haftaydı (ortalama $33,78 \pm 3,93$ hafta). İki hastanın (%22) doğumu normal spontan vajinal yolla 7'sinin (%78) doğumu ise sezaryen ile gerçekleşmişti. Sezaryen ile doğum endikasyonları; hidrops fetalis (n=3) derin fetal bradikardi (<45 atım/dakika) ile beraber fetal ekokardiyografide her iki ventrikül fonksiyonlarında bozulmaydı (n=4). Doğum ağırlığı en küçük olan hasta 870 gr, en büyüğü ise 3400 gr idi (ortalama 2261 ± 804 gr). Hastaların demografik verileri ve kalp hızı verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

Hasta No	Gestasyonel doğum zamanı (hafta)	Cinsiyet	Ağırlığı (gram)	Annede otoimmün hastalık	Kalp Hızı (atım/dakika)
1	26	Kız	870	SLE	39
2	34	Erkek	2200	SLE	45
3	31	Kız	1500	Sjögren Sendromu	48
4	32	Kız	2100	SLE	54
5	33	Kız	2000	SLE	52
6	35	Kız	2280	SLE	46
7	39	Kız	3400	yok	45
8	38	Kız	3300	Sjögren Sendromu	55
9	36	Kız	2700	Sjögren Sendromu	50

İntrauterin olarak kalp bloğu tespit edilen hastalarda fetal dönemde maternal deksametazon ile tedavi uygulanmış fakat bu hastalarda tedaviye yanıt alınamamıştı. Doğum sonrası tüm hastalara bradikardi ve düşük kalp debisi nedeniyle erken dönemden itibaren dopamin ve adrenalin infüzyonu ile inotropik destek tedavisi uygulandı. Antiinflamatuvar tedavi amacıyla intravenöz gamaglobülin (IVIG) (n=3) ve hidrokortizon (n=4) tedavileri verildi. Kalp hızını artırmak için isoproteronol infüzyonu uygulanmasına rağmen hastalarda yeterli kalp hızı ve kalp debisi sağlanamadı.

Tüm hastalara kalp pili implantasyonu kararı pediatrik kardiyoloji ve kalp ve damar cerrahisi konseyi tarafından verilmişti. Kalp pili endikasyonları bradikardi (<50 atım/dakika), düşük kalp debisi bulgularının varlığı ve kan gazında metabolik asidoz idi.

Hastaların ortalama ameliyat yaşı $2 \pm 1,11$ gündü. Üç hastada doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde kalıcı kalp pili implante edilmişti. En erken implantasyon uygulanan hasta

6 saatlik iken en geç uygulanma yaşı 4 gündü. Hastaların tamamında elektrot sağ ventrikül üzerinde eşik değer ölçümü yapıldıktan sonra 1,5 milivolt (mV) altındaki en iyi değer alınan bölgeye yerleştirildi. Ameliyatta en düşük eşik değer 0,7 mV, en yükseği ise 1.3 mV (ortalama $1,01 \pm 0,2$ mV) olarak ölçüldü.

Hastalar ameliyat sonrası ilk 6 saat kalp ve damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde daha sonrasında ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmişlerdi. Tüm hastalara verilen inotropik destek tedavileri, kalp pili implantasyonu ile yeterli kalp hızı ve debisinin sağlandığı görülerek sonlandırıldı.

Pil kontrolleri ve TTE ile ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ameliyat sonrası 24. saatte, 1. ayda, 6. ayda ve 12. ayda yapıldı ve bundan sonra senelik olarak devam edildi. Hastaların ortalama takip süresi 39.1 ± 27.5 ay idi. Hastaların hiçbirinin takibinde ventriküler dilatasyon ya da fonksiyon bozukluğu görülmedi.

Bir hastada ameliyat sonrası 15. günde bataryanın üzerindeki bölgede cilt traksiyonu gözlenmesi üzerine revizyon gerekli görüldü ve cep tekrar açılarak batarya rectus abdominis kasının posterior fasiası altında peritonun üzerine alındı.

Hasların hiçbirinde epikardiyal elektrotlarda bozukluk ve değişim ihtiyacı olmazken iki hastada 4. yılda ve bir hastada 5. yılda batarya değişimi gerektiği için yalnızca batarya değişimi yapıldı.

Gestasyonel yaşı 26 hafta ve doğum ağırlığı 870 gram olan hastada kalp pili implantasyonundan 2 ay sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle mortalite görüldü. Diğer hastaların takiplerine sorunsuz olarak devam edilmektedir.

Tartışma

İzole KTKB kendiliğinden ortaya çıkan, fetal dönemde, doğumda ya da yaşamın ilk bir ayında teşhis edilen tam atriyoventriküler bloğu tanımlamaktadır. Kalpte yapısal bir defekt olmaksızın görülen kalp bloğunun etiolojisinde annede bulunan anti-Ro ve/veya anti-La otoantikörlerinin plasenta yoluyla geçişi %60-90 oranında rol oynamaktadır, daha nadiren idiyopatik olarak ortaya çıkmaktadır [4,5]. Bizim hastalarımızın %66'sı (n=6) fetal hayatta iken tanı konulmuş ve doğum sonrasında epikardiyal kalp pili implantasyonu için takip altına alınmıştı. Maternal SLE hastaların %57'sinde (n=5), sjögren sendromu ise %33'ünde (n=3) tespit edildi. Hastalarımızın %11 inde (n=1) ise herhangi bir otoimmün hastalık veya doğumsal kalp defekti tespit edilemedi ve idiyopatik olarak değerlendirildi.

Fetal hayatta hastalığın tanısının konulmasında fetal ekokardiyografi altın standart yöntemdir [6]. Gestasyonel

hayatın 20. haftasından önce dahi rahatlıkla tanı konulabilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında fetal ekokardiyografik inceleme ile 24. gestasyonel haftada tanı konulabildiği bildirilmektedir [7]. Çalışma grubumuzda prenatal tanı alan hastalarımızın ortalama gestasyonel tanı yaşı 25.6 ± 1.6 idi. Ekokardiyografi cihazlarındaki teknolojik gelişmeler yanında fetal ekokardiyografi yapılan merkez sayısının artması ile risk grubundaki hastalarda daha erken tanısal değerlendirilmeler yapılabilmektedir. Fakat tanı konulan hastalarda prenatal tedavi seçenekleri halen oldukça kısıtlıdır. Farmakolojik tedavi yöntemleri denenmiş fakat başarılı sonuçlar elde edilememiştir [8]. Son yıllarda intrauterin fetal kalp pili uygulamaları ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa da uygulamadan sonraki saatler içerisinde fetüsün kaybı ile sonuçlanmıştır [9]. Bu nedenle intrauterin dönemde artmış fetal stres, hidrops fetalis bulguları, kalp hızının 55 atım/dakika altında olması ve ventrikül fonksiyonlarında bozukluk tespit edildiğinde doğumun hayatla bağdaşan en erken döneme alınması ve hastaya epikardiyal kalp pili yerleştirilmesi mortalite ve morbidite üzerinde en etkili tedavi seçeneğidir [10]. Kalp hızı 55 atım/dakika altında olan ve pacemaker implantasyonu yapılmayan hastalarda hızla dilate kardiyomiyopati gelişmektedir. Bu hastalarda %75 oranında mortalite geliştiği bildirilmektedir [10]. Bizim hastalarımızın %33 ünde (n=3) intrauterin hidrops fetalis bulguları nedeniyle doğum erkene alınmış ve doğum sonrası epikardiyal kalp pili implantasyonu yapılmıştı.

America College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA)'nın 2008 yılında yayınlamış oldukları kılavuzda; geniş QRS kaçış ritmi olması, ventriküler disfonksiyon bulunması, ventrikül hızı <55 atım/dakika olması veya doğumsal kalp hastalığı ile beraber ventrikül hızı <70 atım/dakika olması durumlarını kalıcı kalp pili implantasyonu için klas 1 endikasyon olarak önerilmektedirler [11]. Çalışma grubumuzdaki tüm hastalara pediatrik kardiyoloji kalp damar cerrahisi konseyi tarafından kalp pili implantasyonu endikasyonu kararı verilmesinin ilgili klavuzlarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Kalp pilinin epikardiyal ya da transvenöz endokardiyal yöntemlerin hangisiyle uygulanacağı konusu pediatrik hastalar için oldukça tartışmalıdır. Yenidoğan yaş grubunda vasküler erişimdeki zorluklar, yüksek orandaki vasküler oklüzyon riski ve kardiyak yaralanma riski nedeniyle epikardiyal elektrot kullanılarak kalıcı kalp pili implantasyonu daha güvenli olarak kabul edilmektedir. Ayrıca transvenöz endokardiyal yöntemle

kalp pili implante edilen yenidoğanlarda yetersiz cilt altı dokusu ve iyi gelişmemiş toraks duvarı kasları nedeniyle bu bölgede batarya cebi oluşturulması güçlükler içermekte, genelde bataryanın cilt dokusunda yaptığı gerilmeye bağlı cilt erozyonu ve nekrozu gelişmektedir [12]. Epikardiyal yöntemde ise karın ön duvarı ve rectus abdominis kasının fasiyasının altında yeterli ve uygun batarya cebi oluşturulacak alan elde edilebilmektedir. Çok küçük doğum ağırlığına sahip infantlarda ise plevral boşluk pil bataryası için kullanılabilir [13]. Çalışma grubumuzdaki 870 gram ağırlığındaki bir hastaya kalp pili bataryası sol plevral boşlukta diafragma üzerine tespit edilmişti. Diğer hastalarımızın tamamında batarya cebi olarak karın ön duvarı rectus abdominis kasının fasiyasının altı kullanılmıştı. Bir hastamızda batarya cebi bölgesinde ciltte traksiyon gözlenmesi üzerine ameliyat sonrası 15. günde cep bölgesi revize edilerek batarya fasiya ile periton arası boşluğa tespit edilmişti. Sonrasında yara iyileşmesi sorunsuz olarak gerçekleşmiş ve kontrollerinde de bir sorunla karşılaşmamıştı. Merkezimizde takip ettiğimiz 10 kg'dan daha az vücut ağırlığında olan tüm hastalarımız için ülkemizde markette bulunan en küçük hacimli batarya kullanılması tercih edilmektedir. Bu durumun batarya ömrü açısından bir dezavantaj oluşturacağı düşünülebilir. Ancak merkezimizde izlenen hastalarımızda bataryaya bağlı olarak büyüme ve gelişmesi devam eden cilt-altı ve kas dokularında yara komplikasyonlarının oldukça az görülmesinin bu uygulamanın olumlu bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Hastalarımızın tamamında kalp pilini VVI modunda ve 140-170 arası atım/dakika hızında başlatılarak kontrollerinde kalp hızı yaşına ve ventrikül fonksiyonlarına göre değiştirildi. Literatürde devamlı sağ ventrikül üzerinden iletim oluşturulan kalıcı kalp pili hastalarında sol ventrikül fonksiyonların bozulma ve %7 oranında kalp pili bağımlı kardiyomiyopati bildirilmiştir [14]. Bizim hastalarımız da bu açıdan yakın olarak takip edilmektedir. Ortalama takip süresi 39.1±27.5 ay olan hastalarımızın kontrollerinde sol ventrikül fonksiyonları normal olarak izlenmiştir.

İzole KTKB hastaları gerek intrauterin dönemde gerekse yenidoğan döneminde %19 oranında mortalite ile seyreden önemli bir yenidoğan kalp hastalığıdır [15]. Erken dönemde tanı ve kalıcı kalp pili tedavisi mortaliteyi önemli oranda azaltır. Hastalarımızda mortalite oranı %11 (n=1) olarak görüldü. Mortalite gelişen hastamızın intrauterin hidrops fetalis ve fetal ekokardiyografik incelemesinde ileri derece sol ventrikül fonksiyonunda bozulma görülmesi üzerine 26. gestasyonel

haftasında ve 870 gram ağırlığında iken doğumu sezaryen ile gerçekleştirildi. Postoperatif takiplerinde kalp fonksiyonları düzelen hasta ikinci ayında sepsis nedeniyle kaybedildi.

Sonuç

Yenidoğan dönemi KTKB oldukça nadir görülen bir hastalık olsa da tedavi edilmediğinde yüksek oranda mortalite ve morbidite ile seyrederek. Kalp pili implantasyonu yapılmayan hastalarda erken dönemde dilate kardiyomiyopati gelişeceği için hastaların erken tanısı ve en kısa sürede kalp pili implantasyonu ile tedavisi hayat kurtarıcı olduğu için önemlidir. Fetal ekokardiyografi değerlendirmelerinin yaygınlaşması ile günümüzde fetal hayatın erken dönemlerinde tanı konulabilen hastaların çocuk kalp cerrahi bulunan bir merkezde doğması ya da doğumdan sonra hızlıca bu merkezlere transportu mortalite ve morbiditede önemli oranda azalma sağlayacaktır. Tek bir merkezin sonuçlarının değerlendirildiği çalışmamızda oldukça nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle vaka sayısı oldukça sınırlıdır. Bu konuda daha geniş vaka serileriyle çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar:

1. Michaëlsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; 4: 85–101
2. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 301–12
3. Capone C, Buyon JP, Friedman DM, Frishman WH. Cardiac manifestations of neonatal lupus: a review of autoantibody-associated congenital heart block and its impact in an adult population. *Cardiol Rev* 2011; 20: 72–76
4. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J* 2012; 33: 622–29
5. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. *Lupus* 2016; 25: 116–28
6. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornerger LK, et al. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 2183–242

7. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658–66
8. Assad RS, Zielinsky P, Kalil R et al. New lead for in utero pacing for fetal congenital heart block. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 300–2
9. Vest AN, Zhou L, Huang X et al. Design and Testing of a Transcutaneous RF Recharging System for a Fetal Micropacemaker. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2017; 11: 336–46
10. Eronen M, Sirèn MK, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short-and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86-91.
11. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 51: 1-62.
12. Kubus P, Materna O, Gebauer RA et al. Permanent epicardial pacing in children: long-term results and factors modifying outcome. *Europace* 2012; 14: 509–14
13. Silveti MS, Drago F, De Santis A et al. Single-centre experience on endocardial and epicardial pacemaker system function in neonates and infants. *Europace* 2007; 9: 426–31
14. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C et al. Dilated Cardiomyopathy Following Right Ventricular Pacing for AV Block in Young Patients: Resolution After Upgrading to Biventricular Pacing Systems. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2006; 17: 1068–71
15. Karpawich PP, Singh H, Zelin K. Optimizing paced ventricular function in patients with and without repaired congenital heart disease by contractility-guided lead implant. *Pacing Clin. Electrophysiol* 2015; 38: 54–62

■ Derleme

Yaşlılarda hipertansiyona yaklaşım

Approach to hypertension in the elderly

Çağlar ALP¹, Taner SARAĞ², Aydın ÇİFÇİ³, Mehmet KABALCI⁴

¹Osmancık Devlet Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Çorum/Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale/Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale/Türkiye

⁴Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Kırıkkale/Türkiye

ÖZ

Hipertansiyon çağımızın en önemli hastalıklarından biri ve önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Tüm dünyada ortalama yaşam süresi uzamakta ve bunun sonucu olarak yaşlı nüfus artmaktadır. İleri yaş artmış hipertansiyon prevalansı ile birlikte Türkiye’de hipertansiyon prevalansı 65 yaş üstünde %75’e ulaşmaktadır. Yaşlılardaki hipertansiyon; hem etiopatogenez hem de tanı ve tedavi açısından diğer yaş gruplarından birtakım farklılıklar gösterir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, yaşlılar, etiopatogenez, tedavi

ABSTRACT

Hypertension is one of the most important diseases of our age and an important cardiovascular risk factor. The average life span in the whole world is prolonged, and as a result, the elderly population is increasing. Advanced age is associated with increased hypertension prevalence. The prevalence of hypertension in Turkey is reaching 75% over 65 years old. There are some differences hypertension in the elderly from other age groups in terms of etiopathogenesis, diagnosis and treatment.

Keywords: Hypertension, elderly, etiopathogenesis, treatment

Sorumlu Yazar*: Taner Sarak, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale/Türkiye

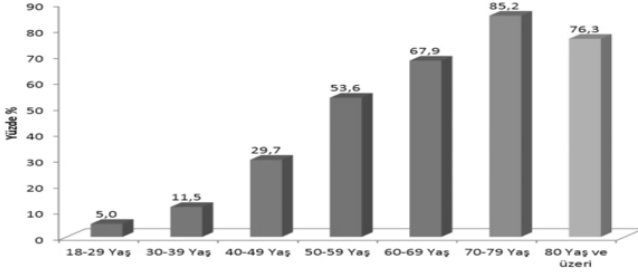
E-posta: tansara@ttmail.com

Received 02.04.2017 accepted 29.05.2017

Doi: 10.18663/tjcl.303497

Giriş

Kan basıncını oluşturan parametreler kalp debisi ve periferik vasküler dirençtir. Hipertansiyon bu parametrelerdeki değişikliklere bağlı gelişmektedir. Hipertansiyon dünyada morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerindedir ve giderek artan bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Hipertansiyon prevalansı genel popülasyonda %30-45 civarında tespit edilmiştir; bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir (grafik 1) ve ülkeden ülkeye değişiklikler vardır [1-4]. Türkiyede bu oran Patent2 çalışmasında tüm popülasyonda %31,8 olarak tespit edilmiştir [2]. 65 yaş üstünde bu oran %75'e ulaşmaktadır. Kan basıncı sirkadiyen ritim göstermekte olup genellikle sabahları en yüksek değerlerde iken geceleri en düşük seviyelerdedir.



Grafik 1: Türkiye’de yaşa göre hipertansiyon prevalansı Patent2 çalışması

Tablo 1: JNC 7 raporuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	SİSTOLİK	DİASTOLİK
NORMAL	<120	<80
PREHİPERTANSİYON	120-139	80-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	≥160	≥100

Pratik uygulamada bu kan basıncı değerleri güncel kılavuzlara göre değerlendirmekte olup sürekli güncellenmektedir. En son Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Ulusal Kurul 7 (JNC VII) ve Avrupa kardiyoloji derneği (ESH/ESC) 2013 kılavuzuna göre bu sınıflama Tablo 1 ve 2’de olduğu gibidir. JNC VIII kılavuzunda sınıflamada değişiklik yoktur. NICE 2011 ve CHEP Kanada 2012 kılavuzlarında ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBM) veya evde kan basıncı ölçümleri yapılmasını özellikle vurgulamıştır. Bu kılavuzlardan anlaşılacağı üzere genel olarak sistolik kan basıncının 140mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansiyof ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır [6].

Tablo 2: ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	SİSTOLİK	DİASTOLİK
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	120-129	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	85-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	160-179	100-109
EVRE 3 HİPERTANSİYON	>180	>110
İZOLE SİSTOLİK HT	≥140	<90

Son olarak yayınlanan ESC/ESH 2013, JNC 8 ve ASH/ISH kılavuzları önceki kılavuzlardan farklı olarak yaşlılarda hipertansiyon tanısı ve tedavisi için farklı önerilerde bulundu. İlk olarak 80 yaş üzeri hastalarda hipertansiyon tedavisi için 150/90 (ESC/ESH 160/90) değeri hedef olarak gösterildi. KBH’lılarda ve diyabetiklerde hedef tansiyon değeri 130/80 yerine 140/90 (ESC/ESH için 140/85) olarak önerildi. Kılavuzlarda 60-80 yaş arasındaki hastalar için farklı yaklaşımlar mevcuttur. JNC 8 de >60 yaş grubu için tedavi başlama sınırı 150/90 olarak önerilirken ASH/ISH kılavuzu bu grup için tedavi başlama sınırını 140/90 olarak önerildi. ESC/ESH kılavuzunda “yaşlı” (elderly) kelimesi kullanıldı ve bunlarda tedavi sınırı 160/90 verildi. “Yaşlı” grup için net bir yaş belirtilmedi [7].

Yaşlıda Hipertansiyon

Arterial kan basıncı kalp debisi ve periferik arteriyel direnç tarafından oluşturulur. Hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Özellikle genç hastalarda kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşımın varlığı saptanabilir. Bu artış 2 farklı mekanizmayla gerçekleşebilir; intravasküler hacim artışı (önyük) veya kalbin nöral uyarımının artmasına bağlı kontraktilitenin artması. Buna rağmen hipertansiyonun ilerleyen evrelerinde artmış periferik damar direnci mevcuttur. Hipertansiyona neden olan pek çok etyoloji ve patofizyolojik mekanizma mevcuttur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, damar endoteli ve adrenal bez etkisi ile sağlanır. Ayrıca genetik faktörler, yaşam tarzı, çevresel faktörler, hastaların fenotipik özellikleri, kan basıncı regülasyonu üzerine etki etmektedir. Patofizyolojik mekanizmalar arasında, genetik faktörler, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, Na⁺ tutulumu ve vazokonstrüktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz

üretimi, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, obezite, insülin direnci, diyabet ve vasküler hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir.

Yaş ilerledikçe sistolik kan basıncı artar. Bu artış büyük damarların damar sertliği sonucu elastisitesinin azalmasına bağlı meydana gelmektedir. Büyük arterlerin media tabakasında dejenerasyon damar sertleşmesinin en büyük nedenidir [8]. Sistolik kan basıncındaki artış endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak, patofizyolojik sürece katkı sağlamaktadır. Yaşlı hastalarda diyastolik kan basıncı aynı kalmakta veya düşmektedir. Diyastolik kan basıncını düşmesi koroner kanlanmayı bozan bir etkidir. Diyastolik kan basıncının artmamasının nedeni olarak atım volümünün yaşla birlikte azalması ön plandadır. 75 yaş üstü hastaların % 75'inde izole sistolik hipertansiyon bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda baroreseptör duyarlılığında azalma meydana gelir. Bunun sonucu kan basıncındaki düşüşe yanıt olarak kalp hızında ve toplam periferik damar direncinde olması gereken artış izlenemez. Baroreseptör duyarlılığındaki azalmaya bağlı yaşlı hastalarda antihipertansif tedaviye bağlı ortostatik hipotansiyon görülme sıklığı artar. Ayrıca yaşlanma ile böbrek işlevlerinde bozulma, sodyum retansiyonu, çoklu ilaç kullanımı ve ek hastalıklar gibi faktörler bu yaş gurubunda antihipertansif tedaviyi güçleştirir. Yaşlı hastalarda renal arter stenezu akılda tutulması gereken diğer önemli bir nedendir [9].

Yaşlılarda antihipertansif tedavi ile ilgili çok sayıda randomize kontrollü çalışmanın (80 yaş ve üstü hipertansif hastaların alındığı bir çalışma dahil) hepsi kan basıncı düşüşü ile KV olaylarda azalma olduğunu göstermiştir ve ulaşılan ortalama SKB hiçbir zaman <140 mmHg olmamıştır [10]. Bunun aksine, Japonya'da yapılan iki güncel çalışmada düşük yoğunlukta KB düşürme ile yüksek yoğunlukta KB düşürme karşılaştırılmış, ama ortalama sistolik KB'nin 145 ve 142 mmHg yerine 138 ve 137 mmHg'ye düşürülmesinin yararları gözlenememiştir [11].

Yaşlılarda antihipertansif tedavi

Hipertansif hastalarda tedavide ilk seçenek diğer hastalarda olduğu gibi yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliğine örnek olarak obezitenin engellenmesi, tuzun azaltılması, haftada en az 3 gün 30 dakika egzersiz ve diyetle doymuş yağ miktarının azaltılması verilebilir [6].

Sistolik kan basıncındaki düşüş kullanılan antihipertansif ajandan bağımsız olarak kardiovasküler yarar sağlamaktadır [12]. Avrupa Kardiyoloji Derneğinin " 2013 Arteriyel Hipertansiyon" kılavuzuna göre hipertansif hastalara diüretik, kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokeri ilk seçenek olarak başlanabilir [13]. İzole sistolik hipertansiyonda ilk seçenek olarak kalsiyum kanal blokeri veya tiazid diüretikleri önerilmektedir. JNC 7 kılavuzu da ilk

seçenek olarak tiazid diüretikleri önermekteydi. Eğer hastanın eşlik eden hastalıklarına bağlı olarak zorlayıcı endikasyonla bir tedavi alması gerekiyorsa, antihipertansif tedavi olarak bu ilaç grubu öncelikle düşünülmeli, kan basıncı kontrolüne göre ek ilaç verilmelidir.

Yaşlılarda hipertansiyon prevalansı artmaktadır. Hipertansiyon kardiovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu için yaşlılarda önemli bir sağlık sorunudur. Fakat yaşlılarda hipertansiyon tedavisi farklılık göstermektedir. Tedavi hastaya göre kişiselleştirilmez. Yaşlı hastaların performansları ve ek hastalıkları kişiden kişiye farklılık gösterir. 2007 ESH/ESC kılavuzu ve diğer kılavuzlarda 1. derece hipertansiyonda yaştan bağımsız tedavi uygulanması önerilmekle birlikte, yaşlılarda antihipertansif tedavinin faydalarını gösteren tüm çalışmaların SKB >160mmHg (2 ve 3. derece) değerleri bulunan hastalarda yapıldığı bilinmektedir yani yaşlılarda evre 1 hipertansiyonun tedavi etmenin ek faydası yoktur [10,13]. Hatta bu hastalarda tansiyonu düşürmek postüral hipotansiyon ve dolayısıyla düşme riskini artırarak ek komorbiditelere sebep olabilir.

Sonuç

80 yaş üstü hastalar için tedavi sınırı son kılavuzlarda sistolik kan basıncı >150 mmhg olarak belirtilmektedir, bu dikkate alınmalıdır. Yaşlı hastalarda tedavi bireyselleştirilmeli, yaşın yanında hastaların performansları ve kırılabilirlikleri göz önünde bulundurulmalı, hastalar hipotansiyon ve renal fonksiyonlar açısından sıkı takip edilmelidir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16: 66-72.
2. Altun B, Arici G, Nergizoglu U et al. Renal, Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. J Hypertens 2005; 23: 1817-23.
3. Aytekin T, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. Health Soc Care Community, 2002; 10: 394-401.
4. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. Am J Hypertens, 2006; 19: 53-60.



5. Millar-Craig M, Bishop C, Raftery E. Circadian variation of blood-pressure. *The Lancet* 1978; 311: 795-97.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Treatment of High Blood Pressure. National Heart, I. Blood, and C. National High Blood Pressure Education Program Coordinating, Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
7. Weber MA, Schirin EL, White W et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension. *J Hypertens.* 2014; 32: 3-15.
8. Lakatta EG, Wang M, Najjar SS. Arterial aging and 12. subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels. *Med Clin North Am* 2009; 93: 583-604.
9. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hans en KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective populationbased study. *J Vasc Surg* 2006; 44: 955-62
10. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923-34
11. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-27.
12. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS et al. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45: 907-13.
13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. The 7. task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536

■ Derleme

Elektromanyetik Navigasyon Diyagnostik Bronkoskopi (ENB)*Electromagnetic Navigation Diagnostic Bronchoscopy (ENB)*

Serda Kanbur METİN*, Çağatay TEZEL

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul/Türkiye

ÖZ

Bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeler, spiral toraks bilgisayarlı (BT) tomografisinden elde edilen verilerin kullanılarak, trakeobronşiyal ağacın sanal gerçeklikteki görüntülerinin oluşturulmasına imkan tanımaktadır. Periferik pulmoner lezyonlar yapılan görüntüleme tekniklerinde raslantısal olarak yaygın şekilde görülmektedir. Bu lezyonların giderek artan sıklıkta görülmesi, direk grafilere üç kat daha duyarlı olan BT kullanımını artırmaktadır. Yeni bir bronkoskopik teknik olan elektromanyetik navigasyon diyagnostik bronkoskopi (ENB), periferik pulmoner lezyonlarda doğru tanı oranını artırmada gelecek vadeden bir yöntem olmaya başlamıştır. Bu lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılan BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB), malign lezyonlarda %90 sensitiviteye sahipken %20 ila 30 oranında yanlış negatiflik oranına sahiptir. Ayrıca bu yöntem yaklaşık %25 oranında minör pnömotoraksa yol açmaktayken, %5 oranında göğüs tüpü drenajına gerek duyulmaktadır. Bronkoskopik tekniklerin, transtoraksik biyopsiye göre ana avantajı daha üstün bir güvenliğe sahip olmasıdır. Elektromanyetik navigasyon diyagnostik bronkoskopi (ENB), ek floroskopik yöntem kullanmadan, özellikle inoperabl hastalarda erken tanı doğruluğunu artırmada faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: 3-boyutlu spiral BT; endoskopik navigasyon, Elektromanyetik navigasyon.

ABSTRACT

Advances in computer technology have permitted development of virtual reality images of the tracheobronchial tree using data sets derived from helical CT of the chest. Peripheral pulmonary lesions (PPL) are common incidental findings. Their rising incidence has paralleled the increasing use of computed tomography (CT) as CT is approximately three times more sensitive than plain chest radiography (CXR) scans. Electromagnetic navigation bronchoscopy (ENB) is an exciting new bronchoscopic technique that promises accurate navigation to peripheral pulmonary target lesions. CT-guided transthoracic needle aspiration (TTNA) is a common method of obtaining tissue and whilst its pooled sensitivity for malignancy of %90 is impressive it also has a false negative rate of %20-30. Furthermore it is complicated by minor pneumothorax in approximately %25 of cases and major pneumothorax requiring a chest tube in %5 of cases. The main advantage of using bronchoscopic techniques rather than transthoracic biopsy is its superior safety profile. Electromagnetic navigation-guided bronchoscopy has the potential to improve the diagnostic yield of transbronchial biopsies without additional fluoroscopic guidance, and may be useful in the early diagnosis of lung cancer, particularly in nonoperable patients.

Keywords: 3-dimensional spiral CT; endoscopic guidance navigation; Electromagnetic navigation bronchoscopy

Sorumlu yazar* : Serda Kanbur METİN, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul/Türkiye
E-posta: serdakanbur@gmail.com

Received 20.11.2017 accepted 22.12.2017

Doi: 10.18663/tjcl.356585

Giriş

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser türü olup, tüm dünyada kanser olgularının %12.8' inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden sorumludur [1,2]. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının verilerine göre akciğer kanser insidansı 11.5/100.000'dir [3]. Sigara içmede artış nedeniyle görülme sıklığı giderek artmaktadır. "International Agency for Research on Cancer" tarafından üretilmiş olan ve tüm dünya için kanser insidansı ile ilgili tahminlerin yer aldığı veri tabanı olan Globocan 2002'de Türkiye'de akciğer kanseri tahmini kaba insidans hızı erkeklerde 37.3/100.000 kadınlarda 4.6/100.000, yaşa standardize hız ise erkeklerde 47.7/100.000, kadınlarda 5.3/100.000 olarak bildirilmiştir [4].

Akciğer kanseri halen, Avrupa ve Amerika'da diğer tüm kanser ölümlerine, 5-yıllık % 20'lik sürvi ile liderlik etmektedir [5]. Bu düşük sürvinin ana nedeni, tanının gecikmesi nedeni ile yaygınlaşan hastalıkta tedavinin başarısız olmasıdır. Halen daha hastalığın teşhisi sırasındaki evre tedavinin başarısını belirleyen önemli etkidir. Bu bağlamda birçok çalışma da, hastanın erken evre en etkili tedavi yaklaşımı olan cerrahinin uygulanabilmesi için, çok küçük periferik lezyonlarda erken tanı için, BT tarama programları geliştirmeye çabalamışlardır [6,7]. Buna rağmen, tavsiye edilen bu tarama yöntemi, iki problemin üstesinden gelemediği için kabul görmemiştir. Birincisi, BT' nin yaklaşık %70'lere varan yanlış negatifliği nedeniyle mutlaka histolojik doğrulama gerektirmesidir. Diğer sebep ise, eşlik eden hastalığı ve kötü pulmoner fonksiyon nedeniyle inoperabl kabul edilen erken evre akciğer kanserinde yaşanan histolojik tanı zorluğudur. Benzer şekilde pozitron emisyon tomografisi (PET) akciğer kanseri teşhisinde daha da büyük bir rol oynamaktadır. Ancak tek başına PET görüntülemesine dayalı olarak istikrarlı şekilde tedavi kararları almaya imkan tanıyamayacak kadar fazla sayıda hatalı pozitiflikler ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden, özellikle de bu hastalarda cerrahi tanı yerine daha az invaziv olan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) ve ya bronkoskopi gibi tanı yöntemlerine başvurulmaktadır. Böylece medikal inoperabl olan hastalarda radyoterapi gibi lokal tedaviler yapılabilme olanağı sağlanabilir. Küçük periferik akciğer lezyonlarında, mevcut daha az invaziv yöntemlerle hem komplikasyon görülme oranı fazla, hem de tanı koyma oranları oldukça sınırlı kalmaktadır [8,9]. Bronkoskopi 30 yıldan uzun süredir soliter pulmoner nodülleri (SPN) ve kitleleri inceleme amacıyla kullanılmaktadır. Bu türden nodülleri olan hastalarda, teşhis prosedürü genellikle, floroskopik rehberlik altında transbronşial akciğer biyopsisi şeklinde uygulanmaktadır. Bu sıklıkla uygulanan prosedürün, <30mm'den küçük SPN'ler ve fluroskopiyile görülemeyen

lezyonlar açısından verimliliğinin düşük olduğu bilinmektedir. Bronkoskopinin de bu tür lezyonlarda bildirilen tanı değeri <%30'ların altında bildirilmektedir [10,11]. TTİAB'nin periferik lezyonlarda tanı değeri %82-96 arasında yüksek bir değer olarak verilse de, aynı zamanda %23-44 oranında da pnömotoraks oranları mevcuttur [8,12]. Yüksek tanı verimi ve düşük komplikasyon oranlarına sahip yeni yöntemlerin geliştirilmesi özellikli hastalarda, TTİAB'nin yerine kullanılması klinisyene avantajlar sağlamaktadır.

Periferik yerleşimli küçük nodüllerde, bronkoskopinin tanı değerini ve uygulanabilirliğini destekleyen yeni metodlar son yıllarda klinisyenlerin oldukça ilgisini çekmektedir. Elektromanyetik navigasyon diyagnostik bronkoskopi (ENB) endobronşial olarak görülemeyen periferik lezyonların tanısında faydalı olabilmektedir.

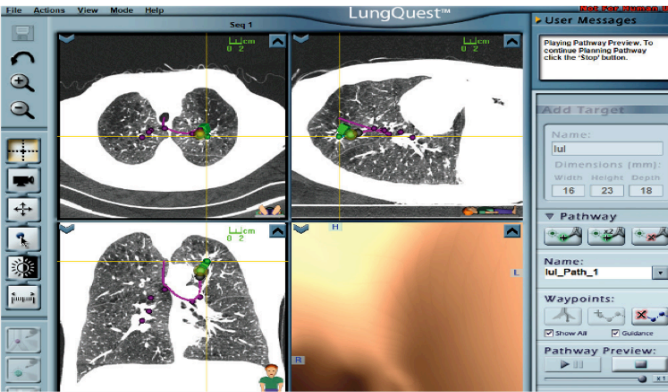
Elektromanyetik Navigasyon Bronkoskopi Cihazı Nedir ve Nasıl Kullanılır?

ENB cihazı mutidedektör bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden elde edilen verileri özel bir yazılımla sanal bronkoskobik navigasyon görüntülerine çevirmekte ve bu görüntüleri FOB'tan gelen gerçek görüntülerle aynı ekranda eş zamanlı olarak göstermektedir. Bir multidedektör CT tarayıcı, büyüme başlangıcındaki küçük lezyonların tespitine ve lezyonlara giden yolu kesin olarak saptamaya imkan tanıyacak şekilde göğüs anatomisinin üç boyutlu (3D) ve bir milimetreden düşük çözünürlükte görüntüsünü verebilir. Çapı <3mm altında ultra ince bronkoskop küçük hava yollarında gezinerek periferik lezyonlara erişim ve biyopsi imkanı verebilmektedir. Böylece akciğer içerisinde ve/ve ya solunum yolunda belirlenen hedef lezyona FOB'la güvenli bir şekilde ilerlemeye olanak sağlamaktadır. ENB prosedürü sistemin hazırlanması ve uygulaması bir kaç aşama içerir. İşlem öncesindeki hedef lezyona giden haritalama, işlemin başarılı olması için çok önemlidir. Doğru haritalama BT'nin kalitesine oldukça bağlıdır. BT görüntüleri DICOM (Digital Imaging and Communications In Medicine) formatında olmalıdır. Kesitlerin kalınlığı önceden belirlenmiş olarak ya sisteme yüklenir ya da bir ağ bağlantısı üzerinden sisteme bağlantısı yapılır. Planlama ekranı aksiyal, koronal, sagittal BT kesitleri ve üç boyutlu (3D) sanal endobronşial görünümünden oluşur. (Şekil 1,2) Operatörün, sanal bronkoskopi ile her üç kesitte görülen nodule giden endobronşial yolda gezinme imkanı vardır. Lezyona doğru en kolay yoldan giden 6,7 tane anatomik lokalizasyon (örn. karina, sağ ana bronş gibi) belirlenir. Tutarlı bir bronkoskopi yapılabilmesi için, alete mobil telefon ve ya metal cihazlar elektromanyetik alanı bozduğu için bir metreden fazla yaklaştırılmamalıdır. Lezyona giden kılavuz yol sayesinde

ekrandaki görüntü ile birlikte gerçek zamanlı FOB görüntüsü eşleştirilerek hedef lezyona kilitlenip biyopsi yapılır.



Şekil 1: Elektromanyetik Navigasyon Bronkoskopi işlemi yapan bilgisayar ünitesi.



Şekil 2. Üç boyutlu BT ve sanal bronkoskopi görüntüleri. iLogic sanal bronkoskopi öncesi planlama ekranı. Aksiyal, koronal, sagittal BT kesitleri ve sanal bronkoskopi görünümü olmak üzere dört görüş alanı. Yeşil noktalar hedef lezyonu, mor çizgi ise hedef lezyona giden yolu gösterirken, mor noktalar ise anatomik kayıt noktalarını temsil eder.

Özellikle standart FOB tekniği ile ulaşılması mümkün olmayan periferik lezyonlarda FOB'un lezyona yönelik olarak doğru geçitlerden geçişine ve uygun bölgeden biyopsi alınmasına olanak sağlamaktadır. Cihaz hastanın BT görüntüsünden çıkardığı sanal görüntüyü gerçek FOB görüntüsü ile senkronize ederek, hedefe gidilecek doğru yolu klinisyene göstermede yardımcı olmaktadır. Hedeflen noktaya doğru ve güvenli bir şekilde ulaşmayı sağlaması şüphesiz ki, kesin

tanı koymada önemli bir kriterdir. Özellikle ek hastalığı bulunan, amfizemli solunum fonksiyonu kısıtlı olan hastalarda TTİAB'sinde pnömotoraks riskini ortadan kaldırmaktadır. Yüksek kanser şüphesi taşıyan periferik yerleşimli ve küçük nodüler lezyonlarda erken tanı amaçlı avantajları mevcuttur. İyatrojenik pnömotoraks riski yüksek hastalarda, hasta yatışını ve tüp torakostomi girişimine gereği ortadan kaldırdığı için hastane maliyetlerini de düşürebilmektedir. Standart FOB işleminde meydana gelen komplikasyonlar haricinde bir ek komplikasyona neden olmamaktadır. Yine bu sayede merkezi havayolunda bulunan ve BT ile tespit edilen lenf nodlarından da ultrason kullanmadan biyopsi almaya imkan tanımaktadır. Böylece endobronşial ultrason (EBUS) için kullanılan sarf ve iğne maliyeti düşünülürse, mali olarakta fayda sağlamaktadır. EBUS'un ulaşamadığı paraözefageal lenf (no:8) nodundan da biyopsi alınabilmektedir. Ayrıca cihazın radyasyon onkologlarına sterotaktik beden radyoterapi uygulamalarına da yardımcı olduğu bildirilmektedir. Eğitim amaçlı olarak da avantajlar sağlamaktadır.

Elektromanyetik Bronkoskopi Uygulamalarında Sonuçlar:

Sanal bronkoskopik animasyonlar ve 3D havayolu ağacı hedefe giden farklı hava yolu geçitlerinin incelemeye ve değerlendirmeye yönelik olarak birçok merkez tarafından bu cihazlar kullanılmaktadır. Merritt ve arkadaşları tarafından 10 adet lezyonun yerini saptamak amacıyla yapılan çalışmada biyopsi bölgesinde <5mm'lik hatayla bölge belirleme olarak tanımlanan bir başarı yakalanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada standart bronkoskopik uygulamada lezyon yerinin tespiti %43 olarak belirlenmişken, gerçek zamanlı görüntü rehberliğindeki sistem uygulamasında ise %94'lere çıkan bir başarıya ulaşılmıştır [13]. Gerçek zamanlı sanal bronkoskopiye dayalı görüntü rehberliğinin özellikle periferik akciğer lezyonlarında standart bronkoskopiden çok daha önde olduğunu bildirmişlerdir. Eberhardt ve ark. ortalama lezyon boyutu 28mm bulunan 25 hastalık bir çalışmada 14 hastada (%56) bronkoskop planlanan rotalara ilerletilebilmiştir. Vakaların %80'ne kesin tanı konulabilmiş ve işlemin planlaması ortalama 5 dakika sürerken işlem süresi 15 dakika olarak belirlenmiştir. Deneklere göre numune alma başarısı oranı, ulaşılan lezyonlar için %93 olarak belirlenirken, bronkoskopun görüş alanı dışında kalanlar için ise %63 olarak belirlemişlerdir. Sadece bir hastada medikal tedavi ile gerileyen minimal pnömotoraks dışında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir [14]. Ancak işlemin prosedürünü planlamak için navigasyon bronkoskopi yazılımı gerekmektedir ve planlama aşaması eğitim almış olan meslektaşlar için 10 dakikaya kadar zaman aldığını bildirmişlerdir. Eberhardt ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada konum belirleyici rehberin tek kullanımlık olması ve fiyatının da piyasaya

bağlı olarak 700 ila 1000\$ arasında değişmesini, bu masrafın herhangi bir şekilde karşılanmadığını belirtmiştir [14]. Ross ve arkadaşlarının yaptığı 34 hastalık çalışmada EBUS ile ENB'nin lenf nodları için etkinliği de karşılaştırılmıştır [15]. Buna göre lenf nodu biyopsilerinin %91'nde ENB ve EBUS'la aynı doğru konumu saptadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada tanımlama verimi lenf nodları için %82 ve periferik lezyonlar için %100 olarak bildirilmiştir. Yalnız uygun kalınlıktaki dilimlerden oluşan BT taramasının önemli olduğu, navigasyon sisteminin ancak 0.625mm aralıklarla 1.25mm kalınlıkta bir dilimin taranması gerektiği vurgulanmıştır. Daha düşük çözünürlükteki taramaların sisteme aktarılmasında sorun yarattığı da bildirilen verileri arasındadır [15]. Herth ve arkadaşları ise 38 lenf nodunun ENB kullanılarak %79'una doğru tanı koyabildiklerini belirtmişlerdir [16].

Literatürde çoğunlukla periferik pulmoner lezyonların tanısına dayalı vaka serileri bulunmaktadır. Leong ve ark. yaptığı metanalize göre, ENB ile yapılan biyopsilerde tanı verimi %59 ila %77.3 arasında yüksek bir aralıkta değişkenlik göstermektedir [17] (Tablo 1). Bu çalışmalar hem periferik hem de mediastinal lezyonları içermektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının EBUS sonuçları ile benzerliğinin nedeni, ENB çalışmalarında anahtar faktörün eğitim ve EBUS'taki başarı ile ilgili olduğu belirtilmiştir [14, 18-26]. ENB ile ilgili tek randomize kontrollü çalışma 2007 yılında Eberhardt ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [27]. Yüz yirmi hastalık bu çalışmada SPN'ler ENB, EBUS ve her iki sisteminde birlikte kullanıldığı gruplar karşılaştırılmıştır. Kombine grupta EBUS ile hedef lezyona ulaşılamadığında ENB yapılmıştır. ENB grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak lezyon boyutunun büyük olmasına rağmen (28, 25, 24mm, ENB, EBUS ve kombine ENB-EBUS p=0.03), retrospektif olarak tanı doğruluğu sırasıyla %59, %69 ve %88 olarak bulunmuştur (p=0.02). Kombine yöntemde lezyonun yerini belirlemede ENB'nin sağladığı katkı ile EBUS'un confirmasyonu tanı doğruluğunu artırmıştır. Buna rağmen tek başına EBUS'un ENB'den daha başarılı olduğu görülmektedir. Ancak TTİAB biyopsisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon modalitelerinin daha da başarılı olduğu görülmektedir. Geleneksel transbronşial iğne aspirasyon biyopsisinden (TBİAB) EBUS'un daha yüksek tanı değerinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Paone ve ark. 221 hastalık çalışmasında (97 EBUS, 124 TBİAB) sırasıyla başarı oranları %78.7 ile %55.4 olarak bulunmuştur [28]. Bu çalışmada >3cm üzerindeki lezyonlarda fark bulunmazken, ≤2cm lezyonlarda ise EBUS'un anlamlı dercede üstün olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada SPN'lerde "bronş işareti" (bronchus sign) yani periferik lezyona direkt olarak ulaşmayı sağlayan bronkus olduğu gösterilmiştir [29]. Naidich ve ark.'larının yaptığı, 65 hastayı içeren

retrospektif çalışmada, periferik pulmoner lezyonlarda bronş işaretinin varlığında tanılabilir başarı %60 iken negatif bronş işareti olan lezyonlarda ise %30 olarak bulunmuştur [33]. Bronş işaretinin ENB tanı verimliliği üzerine etkisini araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada ortalama lezyon boyutu 25mm (15-35mm), lezyonun plevraya uzaklığı ortalama 11mm, bronş işareti bulunma oranı %74 ve lezyonlar en çok sağ üst lob yerleşimli 34 bronkoskopinin tanı verimliliği %67 ve bunların 30'unda (%88) bronş işareti pozitif olarak bulunmuş. Çok değişkenli analizde bronş işaretinin varlığının tanı verimliliğine etkisi anlamlı olarak bulunmuştur (p=0.005). Bu ENB'nin EBUS-RP'ye göre teorik bir avantajı olarak kabul edilmiştir [34]. ENB'nin tanı verimliliğini etkileyen diğer faktörlerde araştırılmıştır. Gildea vw ark. ile Wilson ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda lobar lokalizasyonun tanı başarısına etki etmediği belirtilirken, Eberhardt'ın çalışmasında alt lob yerleşimli lezyonlarda başarı anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir [20,23,27]. Bu sonuç solunuma bağlı diyafragma hareketlerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Periferik pulmoner lezyonların tanısında radyal problu endobronşial ultrasound (EBUS-RP) kullanılarak yapılan, 16 çalışma ve toplam 1420 hasta içeren meta-analizde akciğer kanserini belirlemede sensitivite 0.73 (95% CI 0.70-0.76) olarak bulunmuştur [35].

İşlemin sedasyonlayada genel anestezi ile yapılması konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Eberhardt'ın yaptığı iki çalışmada anestezi uygulamaları arasında fark bulunmamıştır [27, 31]. Bertolotti nitroz oksid (%50)/ oksijen (%50) karışım inhalasyonunun hastalarca işlem sırasında iyi tolere edildiğini belirtmiştir [26]. ENB'nin TTİAB'ne göre en büyük avantajı daha güvenli olmasıdır. Çünkü plevral alana girilmeden yapıldığı için pnömotoraks oranı kaydadeğer şekilde düşüktür ve %0-10 arasındadır [18, 19, 25, 27]. Nadir vakalarda minör hipoksemi ve kanama belirtilmişse de literatürde hiç ölüm bildirilmemiştir.

Sterotaktik radyoterapide emniyetli işaretlemenin yapılabilmesi nedeni ile ENB kullanımı giderek artmaktadır. İnoperabl akciğer kanserinde sterotaktik radyocerrahi eksternal ışınlamaya göre etraf dokunun fazla radyasyon almasını engeller ancak bu hedef dokunun doğru işaretlenmesi ile mümkün olmaktadır. Ancak bronkoskopik olarak işaretlenen yer aslında körlemesine yapılı ve tümör direkt olarak görüntülenemez. ENB'nin navigasyonel yeteneği kullanılarak yerleşim yerinin belirlenmesi daha doğru yapılabilir. Altmış hastalık bir çalışmada hastaların 52'sinde 234 işaretleyicinin başarılı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda Cyberknife planlamasında emniyetli coil işaretlemesi oranı 215/217 (%99) başarılı olurken 8/17 (%58) başarısız olarak yerleştirilmiştir. Bu çalışmada pnömotoraks gelişme oranı da % 5.8 olarak bildirilmiştir [36].

Tablo 1. ENB ile ilgili çalışmalarda etkinlik ve güvenlik

Çalışma	Yıl	Lezyon Sayısı	Ort. Lezyon Boyutu (mm)	Üst lob lezyon (%)	Anestezi	Navigasyonel Başarı (%)	Örnekleme	Tanı so-nucu (%)	İşlem Süresi (Ort. Min)	Komplikasyon
Becker (31)	2005	30	39.81	66	GA	83.3	Forceps, fırça	69	Ek süre 9.3dk (toplam süre belirtilmemiş)	1Px, 3 sınırlı Kanama
Hautmann (23)	2005	16	22	56	Iv midazolam propofol	Belirtilmemiş	Forceps, TBNA	60	Ek süre 8dk (toplam süre belirtilmemiş)	Yok
Schwarz (33)	2006	13	33.5	54	Iv midazolam propofol		Forceps, fırça	69	46	Yok
Gildea (24)	2006	54	22.8	62.5	Iv midazolam morfin	100	Fırça, TBBx, TBNA	74	51	1 Px(%3.6)
Makris (19)	2007	40	23.5	66.5	GA	18 vaka ≤8mm	TBBx	62.5	Belirtilmemiş	3 Px (%7.5)
Eberhardt (28)	2007	39	28	56	Sedasyon GA	Belirtilmemiş	TBBx	59	Belirtilmemiş	2 Px (%5)
Eberhardt (32)	2007	92	24	56.5	GA	Ort. Hata 9±6mm	İğne, Fırça, Forceps	67	26.9	2 Px(%2) 1 Perforasyon (%1) 1 SY(%1)
Wilson (21)	2007	279	21	50	Iv midazolam propofol	95.3	TBNA, Forceps	65	Belirtilmemiş	3 Px (%1) 3 Kanama (%1) 1 Hematom (%0.3) 1 Pnömoni (%0.3)
Eberhardt (15)	2010	55	23.3	60	Belirtilmemiş	9±5mm	Forceps, Aspirasyon	75.5	25.7	1 (%1.9) Px
Lamprecht (26)	2009	13	30	61.5	GA	Belirtilmemiş	İğne, Fırça, Forceps	76.9	60	Yok
Bertoletti (27)	2009	53	31.2	Belirtilmemiş	NO/O2 mix	10±5.9	Forceps, Fırça	77.3	29.5	2 Px (%4)
Seijo (20)	2010	51	25	61	Midazolam, fentanil	8mm	İğne, Fırça, Forceps	67	56	4 (%8) Hipoksemi

Bu tablo Leong S. ve ark. yazdığı meta-analizden alınmıştır (18).

GA: Genel Anestezi; Px: Pnömotoraks; No: Nitroz Oksid; TBBx : Transbronşiyal biyopsi; TBNA: Transbronşiyal iğne biyopsisi.

Tartışma

Bronkoskopi 30 yılı aşkın bir süredir SPN'leri ve kitleleri incelemek için kullanılmaktadır. Endoskopik endobronşiyal biyopsi genellikle 30 mm'den küçük lezyonları ya da fluoroskopi ile görülemeyen lezyonların alınmasında başarısız olmaktadır. Bu nedenle fluoroskopiyle görülebilmeden bağımsız olan ve bronkoskopi uzmanının teknik becerilerini artıran yeri navigasyon ve yer tespiti yöntemlerine ihtiyaç vardır. CT tabanlı elektromanyetik navigasyon teknikleri ve EBUS umut vaat edici yeni teknolojilerdir. ENB özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da bir tanı yöntemi olarak kullanımı artan bir tekniktir. Şu anda bu tekniğin üst düzey kanıt desteği sınırlıdır ve SPN'de tanı algoritminde ki yeri belirsizliğini korumaktadır. ENB kullanımının yaygın olmamasının en büyük nedeni yüksek maliyetidir. Diğer bir yandan nispeten yeni bir teknoloji olmasına rağmen, giderek geliştirilmesi durumunda tanıda şüpheye yer bırakmaması açısından faydalı olacaktır. Donanım ve yazılımdaki gelişmelerin ışığında, tanıda doğruluk artışına neden olmakla beraber, her yenilik bağımsız olarak samimiyetle değerlendirilmelidir. İlerleyen zamanlarda diğer tanı yöntemleriyle yapılan karşılaştırılmalı çalışmalar ENB'nin tanı algoritmindeki yerini belirleyecektir. Geleneksel bronkoskopiye göre en önemli dezavantajları yüksek maliyet ve öğrenme süresi olsa da navigasyonel yeteneği nedeni ile klinikte yaygın uygulanabilirliği, özellikle yüksek riskli inoperabl hastalarda gereksiz cerrahi girişimi engelleyeceğinden, ileride yaygın kullanılabilme niteliğine sahip bir tetkik olarak gözükmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

Kaynaklar

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166-96.
2. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
3. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no:582, Ankara 1997.
4. Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide, Descriptive Epidemiology Group. IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
5. Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 453-70.
6. Sone S, Takashima S, Li F et al. Mass screening for lung cancer

with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-45.

7. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: a summary of the findings on baseline screening. *Oncologist* 2001; 6: 147-52.
8. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate. *Radiology* 2003; 229: 475-81.
9. Kato R, Katada K, Anno H, Suzuki S, Ida Y, Koga S. Radiation dosimetry at CT fluoroscopy: physician's hand dose and development of needle holders. *Radiology* 1996; 201: 576-78.
10. Baaklini W, Reinoso M, Gorin A, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117: 1049-54.
11. Cortese DA, McDougall JC. Biopsy and brushing of peripheral lung cancer with fluoroscopic guidance. *Chest* 1979; 75: 141-45.
12. Laurent F, Michel P, Latrabe V, Tunon de Lara M, Marthan R. Pneumothoraces and chest tube placement after CT-guided transthoracic lung biopsy using a coaxial technique: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1049-53.
13. Merritt SA, Gibbs JD, Yu KC, Patel V, Rai L, Cornish DC, Bascom R, Higgins WE. Image-Guided Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions* A Phantom Study. *CHEST* 2008; 134:1017-1026.
14. Eberhardt R, Kahn N, Gompelmann D, Schumann M, Heussel CP, Herth FJ. LungPoint-a new approach to peripheral lesions. *J Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1559-63.
15. Ross JB, Phoneix AZ. ATS 2010 IC, Session A44, poster G59.
16. Herth FJF, Gompelmann D, Kahn N, Eberhardt R. ATS 2010 IC. Session A44, poster G54.
17. Leong S, Ju H, Marshall H, Bowman R, Yang I, Ree AM, Saxon C, Fong KM. Electromagnetic navigation bronchoscopy: A descriptive analysis. *J Thorac Dis* 2012; 4: 173-85.
18. Makris D, Scherpereel A, Leroy S et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy for small peripheral lung lesions. *Eur Respir J* 2007; 29: 1187-92.
19. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a Bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest* 2010; 138: 1316-21.
20. Wilson DS, Bartlett RJ. Improved Diagnostic Yield of Bronchoscopy in a Community Practice: Combination of Electromagnetic Navigation System and Rapid On-site Evaluation. *J Bronchol* 2007; 14: 227-32.
21. Becker HD, Harms W, Debus J, Bruekner D, McLemore T.

- Brachytherapy of inoperable peripheral lung cancer guided by electromagnetic navigation and endobronchial ultrasound: Feasibility study and confirmation by longterm results at two centers. *Chest Meeting Abstracts* 2009; 136: 2.
22. Hautmann H, Schneider A, Pinkau T, Peltz F, Feussner H. Electromagnetic catheter navigation during bronchoscopy: validation of a novel method by conventional fluoroscopy. *Chest* 2005; 128: 382-7.
 23. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 982-89.
 24. Schwarz Y, Mehta AC, Ernst A et al. Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy. *Respiration* 2003; 70: 516-22.
 25. Lamprecht B, Porsch P, Pirich C, Studnicka M. Electromagnetic navigation bronchoscopy in combination with PET-CT and rapid on-site cytopathologic examination for diagnosis of peripheral lung lesions. *Lung* 2009; 187: 55-59.
 26. Bertoletti L, Robert A, Cottier M, Chambonniere ML, Vergnon JM. Accuracy and feasibility of electromagnetic navigated bronchoscopy under nitrous oxide sedation for pulmonary peripheral opacities: an outpatient study. *Respiration* 2009; 78: 293-300.
 27. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 36-41.
 28. Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest* 2005; 128: 3551-57.
 29. Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, Aranda CP, Garay SM, Ettenger NA. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest* 1988; 93: 595-98.
 30. Becker HD, Herth F, Ernst A, Schwarz Y. Bronchoscopic Biopsy of Peripheral Lung Lesions Under Electromagnetic Guidance: A Pilot Study. *J Bronchology* 2005; 12: 9-13.
 31. Eberhardt R, Anantham D, Herth F, Feller-Kopman D, Ernst A. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions. *Chest* 2007; 131: 1800-5.
 32. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest* 2006; 129: 988-94.
 33. Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, Aranda CP, Garay SM, Ettenger NA. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest* 1988; 93: 595-98.
 34. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a Bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest* 2010; 138: 1316-21.
 35. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 902-10.
 36. Schroeder C, Hejal R, Linden PA. Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1137-42.

■ Olgu Sunumu

İleri yaşta saptanan fibröz displazi: olgu sunumu

Fibrous displasia in elderly; case report

Koray DURAL*¹, Nesimi GÜNAL¹, Ekin ZORLU¹, Salih KÜR¹, Pınar ATASOY², Berkant ÖZPOLAT¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi ABD, Kırıkkale/Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, Kırıkkale/Türkiye

ÖZ

Fibröz Displazi fibroosseöz dokunun medüller kemiğin yerini aldığı, özellikle kraniyofasiyal kemikler, uzun tübüler kemikler ve kosta tutulumu gösteren benign karakterde bir lezyondur. Bu olgu sunumunda 64 yaşında asemptomatik hastada malign dönüşüm ihtimali, kosta destrüksiyona ve patolojik kırıklara yol açabilme potansiyeli nedeniyle en bloc rezeksiyon uygulanan bir hastayı literatür eşliğinde sunduk.

Anahtar Kelimeler: Fibröz displazi, kosta, en blok rezeksiyon

ABSTRACT

Fibrous dysplasia is a benign lesion involving especially craniofacial bones, long tubular bones and ribs where medullary compartment of bone is displaced with fibroosseous tissue. In this case report we aimed to present the management of a 64-year-old man who undergone an enblock costal resection due to the malignancy potential costal destruction and pathologic fracture risk.

Keywords: Fibrous dysplasia, rib, resection en block

Sorumlu Yazar[®]: Koray Dural, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi ABD, Kırıkkale/Türkiye

E-posta: koraydural@yahoo.com

Received 15.06.2017 accepted 17.10.2017

Doi: 10.18663/tjcl.321679

Giriş

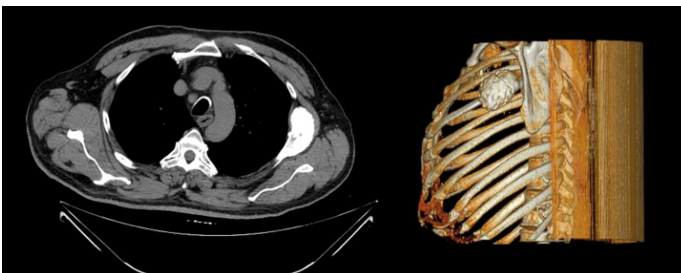
İlk kez 1938 yılında Lichtenstein tarafından tanımlanan fibröz displazi (FD), fibroosseöz dokunun meduller kemiğin yerini aldığı, özellikle kraniyofasiyal kemikler, uzun tubuler kemikler ve kosta tutulumu gösteren benign karakterde bir lezyondur [1]. Etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, genellikle çocukluk ya da adolesan dönemde görülen FD'yi ileri yaşta saptanan bir vaka nedeniyle sunduk.

Olgu

64 yaşında erkek hasta KOAH şüphesi nedeniyle çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografide (BT) de kotta lezyon saptanması üzerine sevk edilmiş. Hastanın lezyona yönelik herhangi bir şikayeti yoktu, fizik muayenede lezyon palpe edilemedi. Laboratuvar bulguları normaldi. Akciğer grafisinde "sol 4.kot lateralde düzgün sınırlı lezyon" (Resim 1), Toraks BT'de "sol 4. kostada kemik korteksi ile devamlılık gösteren kemik lezyonu, ön tanı osteokondrom olarak raporlandı (Resim 2). Radyolojik olarak ayırıcı tanı yapılamayan hastaya önce kemik biyopsisi yapıldı ve sonucun fibroosseöz doku olarak rapor edilmesi üzerine genel anestezi altında boyutları 8x5x5 cm'lik lezyon total olarak rezeke edildi (Resim 3). Histopatolojik inceleme osseofibröz displazi, sol 4. kot olarak rapor edildi (Resim 4). Hasta sorunsuz olarak postoperatif 2. günde taburcu edildi. Kontrollerinde şikayeti olmadığı öğrenildi.



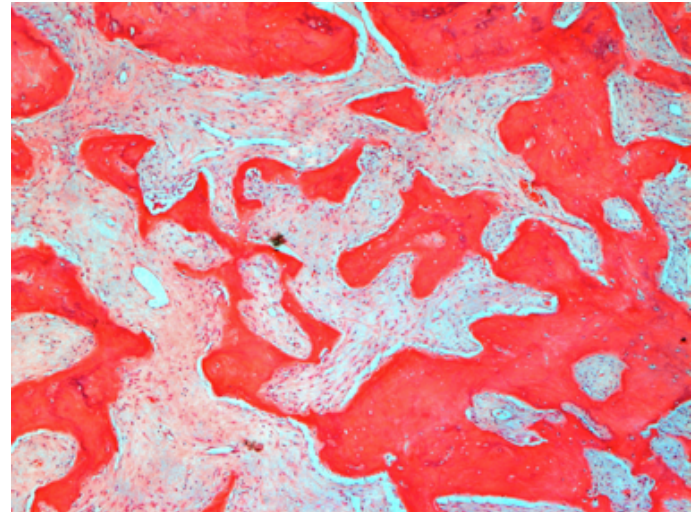
Resim 1. Akciğer grafisinde sol hemitoraksta lezyon izlenmektedir.



Resim 2. Toraks Bilgisayarlı Tomografide; **a)** aksiyel kesit, **b)** Üç boyutlu konfigürasyonda fuziform kitle görülmektedir.



Resim 3. Cerrahi spesimen, kitle 8x5x5 cm boyutlarındadır.



Resim 4. Hiposellüler fibroblastik stromada düzensiz kıvrımlanma gösteren kemik trabekülaları izlenmektedir (H-E, X40).

Tartışma

Fibröz displazi göğüs duvarının sık görülen benign lezyonlarından biridir. Genellikle çocukluk ve adolesan çağda görülürse de erişkinlerde de bildirilmiştir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte somatik mutasyon sonucu meydana geldiğini bildiren yayınlar mevcuttur [1-8].

FD iki form halinde görülür. Monostotik fibröz displazi (MFD) tüm vakaların yaklaşık %80'idir ve sık olarak kosta, proksimal femur, tibia ve kafatasında yerleşir. Çoğunlukla asemptomattır, şekil bozukluğuna yol açmaz ve teşhis sıklıkla başka bir sebeple yapılan radyolojik incelemeler ile konulur [1,3,4,8,9]. Bizim vakamızda da ileri yaşlara kadar herhangi bir şikayet yapmaması ve muayene bulgusu vermemesi nedeniyle fark edilmemiştir. "Polystotic fibröz displazi" (PFD) kalan %20'dir, büyük kemiklere yerleşme eğilimindedir ve ek olarak ileri kemik şekil bozukluklarına ve patolojik kırıklara yol açabilir. Bazı sendromlar PFD ile beraber görülebilir PFD'li hastaların yaklaşık %2-3 ünde McCune – Albright sendromu (FD, Puberte prekoks ve aynı tarafta cafe au lait lekeleri) nadir olarak Mazabraud Sendromu (FD, renal fosfat kaybı, yumuşak doku miksomasi) rastlanır [3,6,8,9].

Radyolojik bulgular FD de değişkindir. Lezyon iyi sınırlı ve radyolüsent, metafiz veya diafizde yerleşimli litik özellik gösteren buzlu cam dansitesinde lezyonlar olarak görülürler. Kotlarda FD fusiform bir genişleme ve multisptalı görünümüne yol açar. Toraks CT, FD'nin özelliklerini göstermesi nedeniyle kullanılan etkili radyolojik araçtır, lezyonun sklerotik sınırları ve korteks detayları ayrıntılı görüntülenebilir. CT incelemesinde lezyonda amorf veya düzensiz kalsifikasyon sık görülür. Lezyonun vaskülaritesine bağlı olarak kontrast madde kullanımı ile lezyonun belirginleşmesi sağlanabilir [1,2]. Üç boyutlu kemik BT lezyonun sınırlarının net olarak belirlenmesinde ve cerrahi rezeksiyon sınırlarını belirlemede yardımcıdır. Fibröz displazinin manyetik rezonans görüntüleme özellikleri değişkindir, fibröz doku miktarı ve derecesi, selülarite, kollajen, trabekülasyon ve kistik veya hemorajik dejenerasyona gibi faktörlere bağlıdır ve FD'yi diğer kemik tümörlerinden ayırıcı tanıda kullanışsızdır ancak FD'nin çevre dokularla ilişkisini ortaya çıkarmada kullanılabilir. Kemik sintigrafisi spesifik değildir ancak lezyonun yaygınlığını ve sınırlarını belirlemede kullanılabilir. PET/CT'nin ayırıcı tanıda yeri yoktur çünkü FD benzeri benign patolojilerdeki hiperfiksasyon yalancı pozitiflik kaynağıdır [3]. Bizim hastamızda radyolojik olarak kesin ayırıcı tanı yapılamamıştır.

Histopatolojik olarak farklı modeller tarif edilmesine rağmen genellikle makroskopik olarak fibröz displazi iyi sınırlı, değişik boyutlarda intramedüller lezyonlardan oluşur. Büyük boyutlardaki lezyonlar kemiği genişleterek şeklini bozabilir. Mikroskopik incelemede selülaritesi değişken fibroblastik stromda çin alfabesindeki harflere benzer kıvrımlanma gösteren kemik trabekülaları izlenir. Kemik trabekülaları çevresinde osteoblastik proliferasyon bulunmaz. Ultrastrüktürel düzeyde dağınık görünümde olan kemik trabekülleri çevresinde fibroblast benzeri özelliklere sahip anormal osteoblastlar görülebilir. Ayırıcı tanıda düşük gradeli osteosarkoma, fibrosarkoma, anevrizmal kemik kisti, Paget hastalığı akla gelmelidir [1,3,7,8,9].

MFD de malign değişim %0,5 rapor edilmişken Mc Cune sendromunda bu oran %4'e kadar çıkmaktadır. Radyoterapinin malign dönüşümde faktör olduğu iddia edilmektedir. Özellikle hızlı büyüme ve ağrının gözlenmesi, kanda alkalin fosfatazın yükselmesi malign dönüşüm habercisi olabilir. Malign değişim osteosarkom, fibrosarkom, kondrosarkom ve malign fibröz histiostom olarak rapor edilmiştir [1,3,6].

FD tedavisinde asemptomatik ve stabil hastalarda gözlem bir seçenek olabilir, semptomatik lezyonlarda semptomların

kontrolü ve ayırıcının tanının yapılabilmesi için cerrahi endikedir. Patoloji sonucu "polistotic tip" olarak rapor edilen vakalarda ayrıntılı endokrinolojik incelemeye ihtiyaç vardır. Cerrahi "en bloc rezeksiyon" şeklindedir nüks açısından aralıklı takip önerilir [1,3,6,8,9]. Bizim hastamızda olduğu gibi radyolojik olarak ayırıcı tanısı yapılamayan ileri yaşlarda görülebilen vakalarda malignite ihtimalini de ekarte etmek amacıyla gözlem olmaksızın cerrahi rezeksiyon doğru bir yaklaşımdır.

Sonuç olarak FD'nin tek kot tutulum yaptığı vakalarda ayırıcı tanı, malign dönüşüm ihtimali, kotta destrüksiyona ve patolojik kırıklara yol açabilme potansiyeli nedeniyle radyolojik olarak ayırıcı tanısı yapılamayanlarda, biyopsi sonrası, ayırıcı tanısı yapılabilenlerde ise biyopsi doğrulaması olmaksızın yapılan en bloc rezeksiyonun etkili bir tedavi yöntemi olduğunu düşünüyoruz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

Kaynaklar

1. Mahadevappa A, Patel S, Ravishankar S, Manjunath GV. Monostotic Fibrous Dysplasia of the Rib: A Case Report. *Case Reports in Orthopedics* 2012; Article ID 690914: 5.
2. Altuntaş B, Aydın Y, Eroğlu A. Bening chest wall tumors and their surgical treatment. *Anatol J Med Sci* 2016; 2: 1-4.
3. Traibi A, El Oueriachi F, El Hammoui M, Al Bouzidi A, El Hassane K. Monostotic fibrous dysplasia of the ribs. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012; 14: 41-43.
4. Aydoğdu K, Fındık G, Ağaçkırın Y ve ark. Kaburgaların Fibröz Displazisi ve Cerrahi Tedavisi: 14 olgunun değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2012; 23: 1-4.
5. Aydoğdu Kireşi D, Emlik D, Vural A, Ödev K. Toraks duvarı tümörlerinde radyolojik bulgular. *Tanıs ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 216-21.
6. Byrns K, Zhou D, Freedman L, Rubin AN. Fibrous Dysplasia of the Rib. *RadioGraphics* 2015; 35: 2049-52.
7. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation: part 1. Benign tumors. *Radiographics* 2003; 23: 1477-90.
8. Hosalkar RM, Pathak J, Swain N, Mohanty N. Pagetoid polyostotic fibrous dysplasia. *BMJ Case Rep* 2015; doi:10.1136/bcr-2014-209149.
9. Ahmad Z, Zubair I. Fibrous dysplasia of rib presenting as a cystic mass in the lung. *Oxford Medical Case Reports* 2015; 2: 196-99.

■ Olgu Sunumu

Epidural ve paravertebral apseler ile seyreden bruselloz olgusu

Epidural and paravertebral abscesses in a case of brucellosis

Duygu ÇERÇİOĞLU¹, Çiğdem Ataman HATİPOĞLU¹, Salih CESUR*¹, Esra YÜKSEKAYA¹, Haydar ÇELİK², Kader DOĞAN¹, Esra Kaya KILIÇ¹, Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ¹, Sami KINIKLI¹, Mehmet Akif BAYAR²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, Ankara/Türkiye

ÖZ

LBruselloz pek çok organ ve sistemi tutabilen Türkiye’de endemik olarak görülebilen zoonotik bir enfeksiyondur. Brusellozun başlıca tutulum yaptığı sistemler retikuloendotelial sistem ve iskelet-kas sistemidir. İskelet- kas sistemi tutulumu brusellozun en yaygın komplikasyonu olmasına rağmen, brusellozlu hastalarda paravertebral apse ve epidural apse birlikteliği oldukça nadirdir. Bu yazıda, bruselloza bağlı olarak epidural ve paravertebral apse gelişen, cerrahi ve antimikrobiyal tedavi uygulanan 52 yaşında bir erkek hasta sunularak literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, epidural apse, paravertebral apse, olgu sunumu

ABSTRACT

Brucellosis is a zoonotic infection, endemic in Turkey, which can involve many organs and systems. Brucellosis mainly involves the reticuloendothelial system and the skeletal-muscle system. Although skeletal-muscle system involvement is the most common complication of Brucellosis, paravertebral abscess associated with epidural abscess in patients with Brucellosis is rather uncommon. This article presents the case of a 52-year-old male patient that suffered epidural and paravertebral abscess due to Brucellosis, and received surgical and antimicrobial treatment, followed by a literature review.

Key words: Brucellosis, epidural abscess, paravertebral abscess, case report

Sorumlu Yazar*: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad. Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail: scesur89@yahoo.com

Received 23.06.2017 accepted 01.03.2018

Doi: 10.18663/tjcl.323436

Giriş

Brusellozis ülkemizde ve dünyada belirli bölgelerde endemik olarak görülebilen zoonotik infeksiyonların başında gelmektedir. Bruselloz başlıca; infekte hayvanın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, hastalıklı hayvanların sekresyonları ile temas, bazen de laboratuvarında yapılan mikrobiyolojik işlemler esnasında bulaşabilir (1).

Bruselloza bağlı mortalite oranı düşük olmasına rağmen morbidite oranı yüksektir.

Brusellozda en sık görülen komplikasyonların başında iskelet –kas sistemi komplikasyonları yer almaktadır. Bruselloza bağlı sakroileit ve spondilit gelişimi sık görülen komplikasyonlardır (1-3) Spondilit brusellozun erişkinlerde en sık ve en önemli osteoartiküler tutulum şeklidir (2). Özellikle uygun tedavi edilmeyen ileri yaştaki hastalarda spondilite bağlı olarak ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Paravertebral apseler sıklıkla spondilite sekonder olarak gelişir (1). Bu yazıda bruselloza bağlı olarak hem paravertebral apse hem de epidural apse gelişen hayvancılıkla uğraşan 52 yaşında bir erkek olgu sunuldu.

Olgu

Elli iki yaşında erkek hasta yedi ay önce disk hernisi nedeniyle opere edilmişti. İki hafta önce bel bölgesinde gelişen ağrı, operasyon yerinde şişlik ve akıntısı olan hasta Beyin Cerrahi servisine yatırıldı. Fizik muayenesinde ateşi yoktu, lomber bölgede hassasiyet mevcuttu. Hastanın yapılan lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde L3-L4 vertebralar posteriorunda, kraniokaudal uzunluğu 45 mm, ön arka çapı 5 mm ve transvers uzunluğu 20 mm boyutlarında epidural apse ile L3-L5 vertebralarda paravertebral apseler saptandı (Resim). Hasta Beyin Cerrahisi kliniğince opere edilerek apse drenajı yapıldı. Hastanın apsesine yönelik ampirik olarak ampisilin-sulbaktam (SAM) tedavisi başlandı. İntraoperatif alınan apse kültüründe üreme olmadı. Mikroskopik incelemede yoğun lökosit görüldü, tüberküloz yönünden yapılan mikroskopik incelemede aside dirençli basil görülmedi. Epidural apse etiolojisine yönelik yapılan tetkikler sonucunda hastada brusella Rose- Bengal boya testi pozitif olarak saptandı. Standart tüp aglütinasyon testi 1/640, Coombs aglütinasyon testi 1/ 2560 ve 2-merkaptotanol testi 1/320 titrede pozitif olarak rapor edildi. Hastanın anamnezinden taze peynir tüketmediği ancak hayvancılıkla uğraştığı ve hayvanların düşük yaptığı, ancak öğrenildi. Laboratuvar incelemesinde; kan lökosit sayısı 9100/µL, eritrosit sedimentasyon hızı 19 mm/sa ve C-reaktif protein düzeyi 3,1 mg/dL (N: 0-5 mg/dL) olarak tespit edildi. Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine yatırılan hastada yatışının 4.gününde bruselloz tanısı konarak doksisiklin ve rifampisin tedavisi başlandı. Ampirik başlanan SAM tedavisine piyogenik apse de olabileceği düşünerek devam edildi. Operasyondan bir hafta sonra, bruselloz tedavisinin

beşinci gününde hastanın operasyon bölgesinde seropürülan akıntısı olması üzerine, nozokomiyal cerrahi alan infeksiyonu düşünülerek kültür alındı. Ampisilin-sulbaktam tedavisi kesilerek, piperasilin-tazobaktam tedavisine geçildi. Kan lökosit sayısı 7500/µL, eritrosit sedimentasyon hızı 23 mm/sa ve C-reaktif protein düzeyi 28 mg/dL olarak saptandı. Kanlı agar ve EBM agar besiyerlerinde üreme olmadı. Akıntıdan BACTEC (Becton, Dickinson and Company, USA) otomatize kan kültür sistemine yapılan ekimde *Brucella* türleri (spp.) üremesi oldu. Kültürde başka mikroorganizma üremediğinden cerrahi alan enfeksiyonu olmadığı düşünüldü ve piperasilin-tazobaktam tedavisi yedi güne tamamlanarak kesildi. Bruselloz tedavisi ile yara yerindeki akıntısı gerileyen hasta, tedavisinin üçüncü ayında kontrole gelmek üzere taburcu edildi.



Resim. Brusellozlu hastada MRG'de paravertebral ve epidural apseler

Tartışma

Brusellozda osteoartiküler bulgular olguların yaklaşık %20 -40'ında görülür. Spondilodiskit kemik ve eklem tutulumunun en ağır formudur (1-3).

Bruselloza bağlı vertebra tutulumunda, vertebra korpusu ve intervertebral aralık en sık tutulan bölgelerdir. Bruselloza bağlı spondilodiskit veya diskitle birlikte epidural apse formasyonu sıklıkla ileri yaş hastalarda ve nadiren görülür.

Spinal apse ve spondilodiskitlerin ayırıcı tanısında tüberküloz ve bruselloz gibi kronik seyir gösterebilen bakteriyel infeksiyon etkenleri akılda tutulmalıdır (2-5). Bruselloza bağlı vertebra tutulumunda en sık tutulan bölge lomber vertebradır. Erken klinik bulgular bölgesel bel ağrısıdır ve olguların %10-43'ünde nörolojik tutulum görülebilir. Bruselloza bağlı spondilodiskit ayırıcı tanısında, omurga tüberkülozu, piyogenik bakteriyel vertebra osteomyelitleri, fıtıklaşmış disk ve metastatik

lezyonlar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tüberküloza bağlı vertebra tutulumunda kemik yıkımı daha erken ve daha hızlı gelişir. Tüberkülozda paravertebral apse ve vertebra çökmesi daha yaygın olarak görülür (4).

Erdem ve ark.(5) 341 tüberküloz spondilodiskit, 327 brusella spondilodiskit hastası olmak üzere toplam 641 spondilodiskitli hastayı karşılaştırdıkları çok merkezli bir çalışmada; paravertebral, epidural ve psoas apse formasyonu ile birlikte vertebral korpus yüksekliği ve kalsifikasyonunun tüberküloz spondilodiskitinde (TBS) brucella spondilodiskitinden (BSD) daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada cerrahi girişim, motor kayıp, nörolojik defisit ve paralizi sıklığı ile mortalite oranları TBS'li olgularda BSD olgularına oranla daha fazla görülmüştür. Sunduğumuz olguda MRG'de L3-L4 arasında epidural, L3-L5 arasında ise paravertebral apseler saptandı. Olgumuzda başlangıçta pyojenik vertebral apseye yönelik başlanan ampirik olarak başlanan SAM tedavisine yanıt alınmadı. Apseler materyalinden yapılan mikrobiyolojik incelemede tüberküloz basili saptanmaması, bruselloz yönünden incelemede brusella aglütinasyon testlerinin pozitif olması ve ameliyat bölgesindeki akıntı örneğinden Bactec kan kültür şişesine yapılan ekimde *Brucella* spp. bakterinin üremesi ile kesin tanısı konuldu.

Mehanic ve ark.(6) Saraybosna'da 120 brusellozlu hastada yaptıkları çalışmada osteoartiküler tutulumu 69 hastada saptarken, spondiliti olguların %60.6'sında saptanmışlardır, spondilit saptanan olguların 9'unda ise paravertebral ve paraspinal apse bildirmiştir.

Eren ve ark. (7) bruselloza bağlı olarak spondilodiskit ve paravertebral apse gelişen iki olgu bildirmişlerdir. Olguların ilkinde perkütanöz apse drenajı ve bruselloza yönelik antimikrobiyal tedavi ile paraspinal apse tedavi edilirken, ikinci olguda spondilodiskit yagın ve apse büyük ve septalı olduğundan iğne drenajı ile yanıt alınmazken, perkütanöz kateter drenajı ve antibiyotik tedavisi ile yanıt alınmıştır. Olgumuzda paraspinal apse boyutlarının büyük olması ve beraberinde epidural apse de olması nedeniyle hastaya apseyi boşaltmak için cerrahi girişim uygulanmıştır.

Malavolta ve ark (8). ateş, halsizlik, miyalji , sırt ağrısı ve yürüme güçlüğü olan 45 yaşında bir kadın hastada bruselloza bağlı paraspinal apse bildirmişlerdir. Hastada kan kültürü ve apse dokusundan alınan biyopsi materyalinde kültürde üreme saptanmazken, tanı bruselloza yönelik serolojik testlerle konmuştur. Sunduğumuz olguda hastada yürüme güçlüğü ve sırt ağrısı semptomları mevcuttu. Olgumuzda spinal apse drenaj işleminin yapıldığı bölgedeki akıntıdan alınan örneğin BACTEC otomatize kan kültür sistemine yapılan kültüründe *Brucella* bakterisi izole edilmiştir, aynı materyalin kanlı agar ve EMB agar besiyerine yapılan ekimlerinde ise

üreme saptanmamıştır. Sunduğumuz olguda bruselloz kesin tanısı, etkenin operasyon bölgesinden alınan örnekten izole edilmesi , bruselloza yönelik yapılan serolojik testlerin pozitif saptanması ile kondu.

Cesur ve ark. (9) 42 yaşında bir erkek hastada paravertebral apse ve orşit birlikteliği rapor etmişlerdir. Olgunun tanısı kan kültüründen etkenin izole edilmesi ve bruselloza yönelik serolojik testlerden standart tüp aglütinasyon testi pozitifliği ile konmuştur. Olgu üç ay süreli antibiyotik tedavisi ile cerrahi girişim uygulanmaksızın tamamen düzelmiştir.

Sonuç olarak, ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde paravertebral ve/veya epidural apse saptanan olgular mutlaka bruselloz yönünden de araştırılmalıdır. Bakterinin katı besiyerlerinde kültürden üretilmesi zor ve uzun zaman aldığından, olgumuzda olduğu gibi klinik materyalin BACTEC vb. otomatize kan kültür sistemlerine ekilmesi durumunda etkenin izolasyon şansı artmaktadır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Young EJ. Brucellosis. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell, Douglas and Bennet (eds), 7 th edi, Churchill Livingstone ,Philadelphia, 2010; 2921-295.
2. Boyacı A, Boyacı N, Tutoglu A, Dokumaci DS. Spinal epidural abscess in brucellosis. BMJ Case Rep 2013. doi:10.1136.
3. Colmenero J. D. Clinical Findings, Therapeutic Approach, and Outcome of Brucellar Vertebral Osteomyelitis Clinical Infectious Diseases 2008; 46: 426-33.
4. Meriç Enercan, Çağatay Öztürk, Sinan Karaca, Azmi Hamzaoğlu. Omurga enfeksiyonları. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2011; 10: 245-57.
5. Erdem H, Elaldi N, Batirel A et al. Comparison of brucellar and tuberculous spondylodiscitis patients: results of the multicenter "Backbone-1 Study. Spine J 2015; 15: 2509-17.
6. Mehanic S, Baljic R, Mulabdic V, Huric-Jusufović I, Pinjo F, Topalovic-Cetkovic J, Hadziosmanovic V. Osteoarticular manifestations of brucellosis. Med Arch 2012 ;66: 24-26.
7. Eren S, Büyükavci M, Ezirmik N, Ertek M. Spinal Brucellosis with Paraspinal Abscess Formation Treated with CT Guided Percutaneous Abscess Drainage. Interv Neuroradiol 2004; 10: 329-34.
8. Malavolta N, Frigato M, Zanardi M, Mule R, Lisi L, Gnudi S, Fini M. Brucella spondylitis with paravertebral abscess due to *Brucella melitensis* infection: a case report. Drugs Exp Clin Res 2002; 28: 95-98.
9. Cesur S, Ciftçi A, Sözen TH, Tekeli E. A case of epididymo-orchitis and paravertebral abscess due to brucellosis. J Infect 2003; 46: 251-3.

■ Olgu Sunumu

Maksiller sinüsün Mantle hücreli lenfoması: olgu sunumu

Mantle cell lymphoma of the maxillary sinus: case report

Neşet AKAY*¹, Gökçe ŞİMŞEK², Selim YALÇIN³, Mikail İNAL⁴, Mahi BALCI⁵, Zafer ONARAN⁶

¹Kırıkkale Kamu Hastaneler Birliği, Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Kliniği, Kırıkkale

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

⁴Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

⁵Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

⁶Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

ÖZ

Mantle hücreli lenfoma (MHL) çok sayıda B-hücreli lenfoma subtiplerinden biridir. Ekstra nodal tutulum siktir, en sık kemik iliği, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal kanal tutulumu gözlenir. Tüm habis lenfomalarda olduğu gibi tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilir. Erken evre MHL hastalarında 3-4 kür sistemik kemoterapi sonrası radyoterapi uygulaması uygun bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Bizim olgumuzda elli yaşında bayan hastada 1 aydır geçmeyen diş ağrısı ile birlikte yüzde şişlik, asimetri, gözde öne itilme şikayetleri mevcuttu. Radyolojik değerlendirme sonrası maksiler sinüsten alınan biyopsi sonucu Mantle Hücreli Lenfoma olarak bildirildi. Sinonazal MHL'de nazal obstrüksiyon, epistaksis, yüzde şişlik, rinit, görme bozukluğu ve gözde çıkıklık gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Semptomların non spesifik seyrettiği bu hastaların ayırıcı tanısında lenfoma mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, maksiler sinüs, B hücreli tümör

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma (MCL) is one of the many subtypes of B-cell lymphoma. Extra nodal involvement is common and most commonly observed in bone marrow, liver, spleen, Waldeyer ring and gastrointestinal tract. As in all malignant lymphomas excisional lymph node biopsy is preferred for diagnosis. In early stage of MCL, radiotherapy is considered to be a suitable treatment approach after 3-4 cycles of systemic chemotherapy. In our case, a fifty-year-old female patient had complaints of swelling and asymmetry on the face, proptosis with dental pain not exceeding 1 month. After radiologic evaluation, maxillary sinus biopsy was reported as Mantle cell lymphoma. In sinonasal MHL, nonspecific symptoms such as nasal obstruction, epistaxis, swelling on the face, rhinitis, visual impairment and proptosis can be seen. The lymphoma should be considered in the different diagnosis of these patients in which the symptoms are nonspecific.

Key words: Mantle cell lymphoma, maxillary sinus, B cell tumor

Sorumlu Yazar[®]: Neşet Akay, Kırıkkale Kamu Hastaneler Birliği, Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Kliniği, Kırıkkale

E-posta: nesetakay@gmail.com

Received 20.03.2017 accepted 25.04.2017

Doi: 10.18663/tjcl.298836

Giriş

Lenfomalar, Non hodgkin lenfoma (NHL) ve hodgkin lenfoma (HL) olarak iki ayrı kategoride incelenmektedir. NHL'lar; B, T ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir [1]. NHL insidansı yaş, cinsiyet, ırksal faktörler, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak bakıldığında çeşitli enfeksiyonlar, kronik enflamasyon, immün yetersizlik ve otoimmün hastalık durumları, kromozomal anomaliler ve çevresel etmenlerin lenfoma gelişmesinde etken olduğuna yönelik bulgular mevcuttur [2]. Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptayabilmek için önerilen bir yöntem mevcut değildir. Olgular, hastalıkla ilişkili belirtiler ortaya çıktıktan sonra tanı alabilmektedir. Gelişen görüntüleme tekniklerine karşın başarılı bir tedavi için biyopsi ile histopatolojik değerlendirme gereklidir.

Sinonazal bölge lenfomaları, non-hodgkin lenfomalar içerisinde nadir görülmekte olup sıklığı %0.17-1.5 ve en sık maksiller sinüs ve nazal kaviteden kaynaklanır [3]. Paranasal sinüs tutulumu B hücreli lenfomalarda sıklıkla görülürken, nazal tutulum natural killer / T hücreli lenfomalarda rastlanır. Sinonasal lenfomalar burun tıkanıklığı, epistaksis ve rinore gibi non-spesifik semptomlara yol açtıklarından geç tanı almakta ve tedavi gecikmektedir [4]. Bu yazıda sağ maksiller sinüste blastoid varyant Mantle hücreli lenfoma tanısı alan 50 yaşında kadın hasta sunulmuştur.

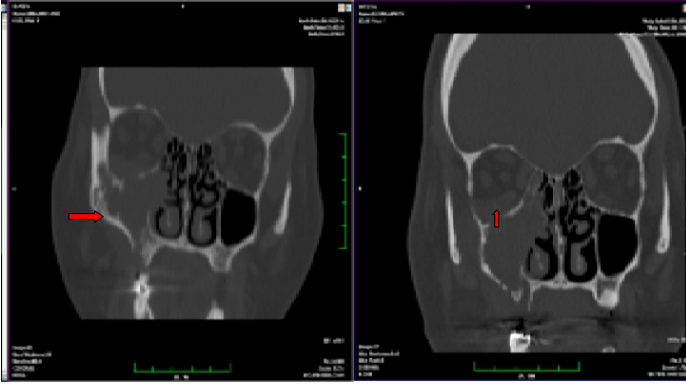
Olgu

Elli yaşında bayan hasta tarafımıza yaklaşık 3 haftadır sağ göz etrafında şişlik şikayeti ile başvurdu (Resim 1). Burundan uzun süredir yeşil renkte akıntı ve burun tıkanıklığı şikayeti vardı. Daha önceden diş ağrısı nedeniyle gittiği diş merkezde 2 hafta süreli antibiyoterapi (amoksisilin+klavulanik asit 1 gr, 2x1, po) tedavisi uygulanan hastanın şikayetlerinde gerileme olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde sağ maksiller sinüse uyan bölgede, yüzde asimetriye neden olan ve göze yayılan endüre kitle dikkati çekti. Sağ üst ve alt göz kapağında ödem ve sağ gözde propitozis mevcuttu. Anterior rinoskopik incelemede sağ nazal pasajın ödemli ve nazal mukozaların hiperemik olduğu izlendi. Diğer muayeneleri normal olan hastanın palpasyonla boyunda ele gelen patolojik lenfadenopati izlenmedi. Hastanın direk çene grafisinde sağ maksiller sinüsü kaplayan radyopak görüntü gözlemlendi. Ön tanıda sinüzit komplikasyonu düşünülen hasta servise yatırılarak intravenöz antibiyoterapi (seftirakson 1 gr 2x1) başlandı. Paranasal sinüs BT tetkikinde sağ maksiller sinüsü tamamen dolduran ve çevre kemik dokuyu da yer yer destrüksiyona neden olan orbita inferiorunda 8 mm kalınlığında yumuşak doku dansitesi saptandı (Resim 2). Beş günlük antibiyoterapiden fayda görmeyen

hastanın çekilen yüz MRG'sinde ekstrakoanal alana, mastikatör boşluğa uzanım gösteren, inferioroblik kası superiora yönlendiren 10 mm boyutlarında yumuşak doku dansitesi izlendi (Resim 3). Genel anestezi altında hastaya sağ Caldwell Luc operasyonu ile maksiller sinüsü dolduran ve sinüs ön duvarını erode eden kitleden biyopsi alındı. Hastanın patoloji sonucu malign B hücreli lenfomalardan blastoid varyant Mantle hücreli lenfoma olarak bildirildi. Postoperatif dönemde hematoloji bölümüne yönlendirilen hastaya medikal tedavi düzenlendi. Evre II ekstremiteler yerleşimli hastaya malign B hücreli lenfoma tanısı ile 6 kür 21 günde bir adriamisin, siklofosfamid, rituksimab ve vinkristin intravenöz olarak verildi. Hastanın 1. kemoterapi sonrası periorbital yüzde şişliği ve propitozis geriledi. Kemoterapiye bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi. Takibe alınan hasta 6 aydır remisyondadır.

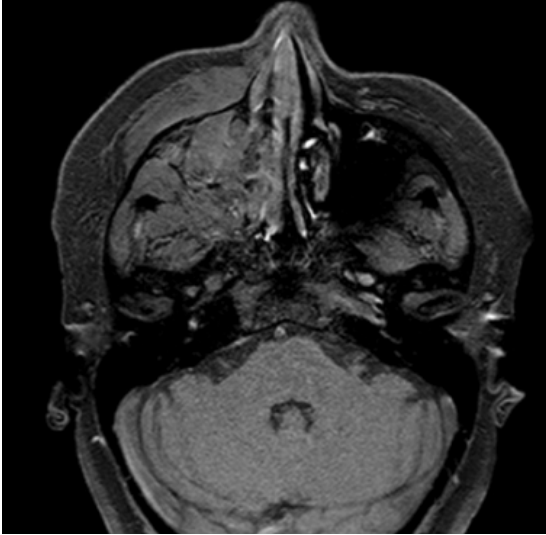


Resim 1: Yüz sağ tarafında şişlik (dikey ok) ve gözde propitozis (yatay ok) ve 1 hafta sonra hızla artan şişlik görüntüsü

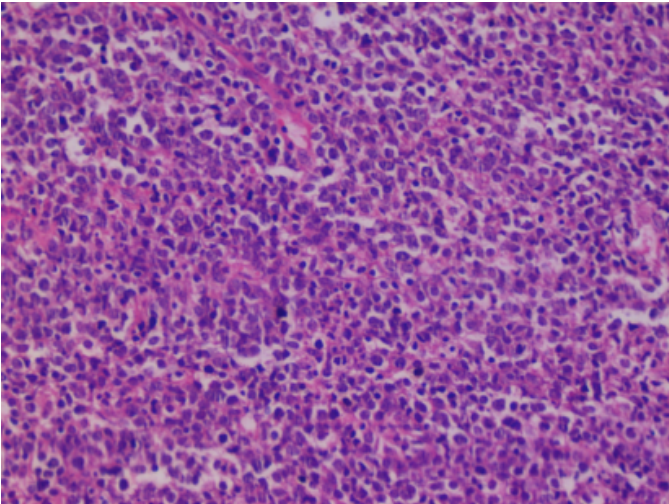


Resim 2A: Koronal planda çekilmiş paranasal sinüs BT tetkikinde sağ maksiller sinüsü kaplayan ve orbita inferior duvarında erozyona neden olan ekspansil kitle (kırmızı ok) görülmektedir.

Resim 2B: Bir hafta sonra çekilen kontrol paranasal sinüs BT de etmoid hava hücrelerinde tutulum görülmektedir.



Resim 3: Aksiyal planda çekilmiş MR görüntüsünde sağ maksiller sinüsü dolduran kitle



Resim 4: Diffüz büyüme patterni gösteren, çok sayıda mitotik figür, yanı sıra apoptozis sergileyen atipik lenfoid infiltrasyon (HEX200)

Tartışma

Malign B hücreli lenfomalardan Mantle hücreli lenfoma (MHL) agresif seyreden bir non-hodgkin lenfoma türüdür. MHL, lenfoid foliküllerin mantle zonundaki naif B lenfositlerinden köken alan agresif seyirli bir B hücreli NHL subtipidir. NHL'ların yaklaşık %5'ini oluşturan MHL, hem düşük hem yüksek dereceli lenfomalara ait özellikleri barındırabilen ve kür sağlanamayan agresif seyirli bir lenfoma olarak kabul edilmektedir [5].

Sessiz seyirli vakalar dışında tüm vakaların hepsi agresif seyretmekte ve sistemik tedavi gerektirmektedir. Hastalık genelde ileri yaşlarda görülmekte olup insidans yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha sık görülmektedir [6]. Vakaların çoğunun klinik prezentasyonu lenfadenopati olup tanı anında %70'ten fazlası ileri evrededir. Ekstranodal tutulum çok sık görülmektedir [7]. MHL'da santral sinir sistemi (SSS) tutulumu %4-20 arasında rapor edilmiştir ve daha çok blastoid histolojik alt tipe sahip olan hastalarda görülmektedir. SSS tutulumu hastalığın daha çok geç döneminde görülmektedir [8]. Sino-nazal lenfomaların nadir bir alt tipi olan MHL'de nazal obstrüksiyon, epistaksis, yüzde şişlik, rinit, görme bozukluğu ve propitozis gibi nonspesifik semptomlar görülür. Semptomların nonspesifik seyretmesi ve ayırıcı tanıda birçok hastalığın bulunması tanıda ve tedavide gecikmelere yol açabilmektedir [9].

Hastalığın ayırıcı tanısında invaziv fungal hastalıklar, skuamöz hücreli karsinom, granülomatöz hastalıklar, sarkaidoz gibi oto-immün hastalıklar ve bakteriyel enfeksiyonlar düşünülmelidir. Sunduğumuz olguda hastanın maksiller sinüsüyle ilişkili dış kökünden kaynaklanan enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Buradaki vaka gibi tanı koyma aşamasında belirsizlikler olmakta, lezyon boyutlarında artış ve çevre yapıları basılabilmektedir. Bu nedenle yüzde asimetriye neden olan maksiller kitlelerin ayırıcı tanısında yüksek dereceli lenfomalar düşünülerek, erken ve hızlı tanı koyulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan görüntüleme yöntemlerinde tanı koydurucu bulgular olmasına rağmen klinik tablodaki benzer olgular, ayırıcı tanının zorlaşmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle kesin tanı koymak için biyopsi ve histopatolojik tanı gerekmektedir [10]. Biyopsi maksiller sinüs ostiumunun genişletilerek sinüs içerisinden olabilir ya da Caldwell Luc yöntemiyle maksiller sinüs ön duvarından alınabilir.

MHL ile ilgili Türkiye'de yayınlanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Onkolojik vakaların ve buna bağlı ölüm oranlarının artış göstermesinden dolayı malign hastalıkların erken tanı, tedavi ve takibi, sağ kalım açısından gittikçe artan önem taşımaktadır. Doğru tanı, uygun tedavi seçimi ve tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesi tedavi sonuçlarını büyük oranda etkilemektedir.

Non hodgkin lenfomaların nadir görülen alt tipi olan MHL, ilk basamaktaki tedavisi ile ilgili kabul görmüş standart bir tedavisi bulunmamaktadır ve sinonasal lenfomalar için erken evre hastalarda kabul görmüş standart bir tedavi şekli olmamakla birlikte 3-4 kür sistemik kemoterapi sonrası tutulan bölgeye radyoterapi uygulaması uygun bir tedavi yaklaşımı olabilir [11].

Sonuç

Sinonazal lenfomaları tanıda gecikmelere yol açan nonspesifik şikâyetlere ve bulgulara neden olmaktadır. Diş ağrılarına eşlik eden persistan orantral fistüller, maksiller sinüste malign bir oluşumu düşündürmelidir. Sinonazal neoplazi semptomları olan hastalarda, tam bir baş-boyun muayenesi yapılmalıdır. Nazal obstrüksiyon veya akıntı şikâyeti olan hastalarda medikal tedaviye rağmen şikâyetlerde gerileme olmuyorsa maligniteyi ekarte etmek için biyopsi alınmalıdır. Bu hastaların ayırıcı tanısında sinonasal trakt lenfomaları mutlaka düşünülmelidir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, Editors. Pathology of malignant lymphomas. Williams Hematology. San Diego: McGraw Hill; 2010.
2. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524-34.
3. Logsdon MD, Ha CS, Kavadi VS, Cabanillas F, Hess MA, Cox JD. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: improved outcome and altered prognostic factors with combined modality therapy. *Cancer*. 1997; 80: 477-88.
4. Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecularbasis of Mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2004; 124: 130-40
5. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 78-101
6. Smith A, Howell D, Patmore R et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: report from the haematological malignancy research network. *Br J Cancer* 2011; 105: 1684-92
7. Moller MB, Pederson NT, Christensen BE. Mantle cell lymphoma: prognostic capacity of The follicular lymphoma international prognostic index. *Br J Hematol* 2006; 133: 43-56.
8. Cheah CY, George A, Gine E et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle cell lymphoma network. *Ann Oncol* 2013; 24: 2119-23.
9. Karaman E, Yilmaz M, Alimoglu Y, Edizer DT, Isildak H, Ozek H. Extranodal sinonasal natural killer / T-cell lymphoma presenting as chronic sinusitis and necrotic wound infection. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 2095-96.
10. Sakamoto M, Miyairi Y, Ishizawa M. Optimal specimen site for diagnosis of nasal T/NK cell lymphoma and treatment including bone marrow transplantation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65: 275-78.
11. Fernandez V, Salamero O, Espinet B et al. Genomic and gene expression profiling define indolent forms of Mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70: 1408-18



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

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

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

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

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

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

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

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

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

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

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

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

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

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

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

Yazının bölümleri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.



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

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

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

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

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

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

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

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

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

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

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

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

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

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

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

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

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

Bir internet sitesinden alıntı;

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

DOI numarası vermek;

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

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

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

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

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

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

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

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

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

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

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

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

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

Özel
Ortaoğu Hastanesi



Sevgiyle, Bilgiyle, Güvenle...